

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ДЕТСКИЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

На правах рукописи

СКРИПЧЕНКО  
ЕЛЕНА ЮРЬЕВНА

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

14.01.11 - нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
Доктор медицинских наук, доцент  
Лобзин Владимир Юрьевич

Санкт-Петербург

2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. ....	5
ГЛАВА 1. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНЦЕФАЛИТОВ, ДИССЕМНИРОВАННЫХ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОВ И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) ....	21
1.1 Клинико-лабораторная диагностика и прогнозирование течения энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза. ....	21
1.2 Патогенетические механизмы энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза. ....	37
1.3 Роль инфекций в развитии энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза. ....	42
1.4 Генетические аспекты энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза. ....	60
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. ....	65
2.1 Общая характеристика больных. ....	65
2.2 Методы исследования. ....	69
2.2.1 Клинический мониторинг. ....	69
2.2.2 Методы этиологической диагностики. ....	69
2.2.3. Молекулярно-генетическое исследование. ....	79
2.2.4 Биохимические и иммунологические методы. ....	80
2.2.5 Морфологические методы исследования. ....	82
2.2.6 Методы нейровизуализационной диагностики. ....	84
2.2.7 Методы нейрофизиологической диагностики. ....	86
2.2.8 Математико-статистические методы обработки данных. ....	88
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭНЦЕФАЛИТОВ, ДИССЕМНИ-	

РОВАННЫХ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОВ И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ . . . . .	91
3.1 Дифференциальная диагностика клинических проявлений энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей. . . . .	91
3.2 Сравнительная характеристика инфекционных возбудителей в ЦСЖ у детей с энцефалитами, диссеминированным энцефаломиелитом и рассеянным склерозом. . . . .	174
3.3 Сравнительная характеристика клинических проявлений энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей в зависимости от этиологического спектра. . . . .	193
ГЛАВА 4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЙ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭНЦЕФАЛИТОВ, ДИССЕМНИРОВАННЫХ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОВ И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ . . . . .	211
4.1 Дифференциально-диагностические МРТ-паттерны. . . . .	211
4.2 Дифференциально-диагностические паттерны нейрофизиологической диагностики. . . . .	223
4.3 Прогноз исходов ЭФ, ДЭМ и РС с помощью ROC-анализа. . . . .	227
ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ЭНЦЕФАЛИТОВ, ДИССЕМНИРОВАННЫХ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОВ И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ. . . . .	237
5.1 Этиологический аспект иммунопатогенеза энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей. . . . .	237
5.2 Сравнительная характеристика лабораторных показателей проницаемости гематоэнцефалического барьера и интратекального синтеза иммуноглобулина G при энцефалите, диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей . . . . .	253
5.2.1 Клинико-лабораторные показатели у детей при энцефалите. . . . .	256

5.2.2 Клинико-лабораторные показатели при диссеминированном энцефаломиелите. . . . .	258
5.2.3 Клинико-лабораторные показатели при рассеянном склерозе. . . . .	261
5.3 Повреждение эндотелия сосудов, ассоциированное хронической инфекцией, в патогенезе демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей. .	267
5.4 Морфологическая характеристика поражения головного мозга при различных воспалительных заболеваниях ЦНС у детей (на основании аутопсийного материала). . . . .	290
5.5 Характеристика генетических мутаций у детей с ЭФ, имеющих хроническую вирусную инфекцию. . . . .	300
ГЛАВА 6. ПОЭТАПНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭНЦЕФАЛИТОВ, ДИССЕМНИРОВАННЫХ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОВ И РАССЕЙАННОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ . . . . .	315
ЗАКЛЮЧЕНИЕ . . . . .	347
ВЫВОДЫ. . . . .	380
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ . . . . .	383
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ. . . . .	385
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ. . . . .	386
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ. . . . .	388
ПРИЛОЖЕНИЕ. . . . .	421

## ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы 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 (Бембеева Р.Ц. с соавт., 2014; 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; Быкова О.В., Платонова А.Н., Гольцова Н.В., 2010; 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 нейроопухоли, триггером к манифестации которой является активация инфекции, или РС, последний наиболее часто встречается в подростковом возрасте (Сорокина М.Н. с соавт., 2004; Скоромец А.А. с соавт., 2007; Чухловина М.Л., 2009; 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 (Иванова Г.П., 2012; Бембеева Р.Ц. с соавт., 2014; 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 (Петрухин А.С., 2004; Скоромец А.А. с соавт., 2007; Одинак М.М. с соавт., 2009; Тотолян Н.А. с соавт., 2012; Granerod J. et al., 2010). Для диагностики воспалительных заболеваний нервной системы, таких как ДЭМ и РС 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). В тоже время общепризнано, что данные критерии не являются абсолютными, они могут иметь место и при ЭФ, и других органических заболеваниях ЦНС. В этой связи, актуальным является поиск иных подходов к дифференциальной диагностике, в том числе применения метода мультимодальных вызванных потенциалов и диагностической транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС), позволяющих оценивать повреждение проводящих путей и их распространенность, локализацию и тяжесть поражения, объективно тестировать функции как головного, так и спинного мозга, характер изменения которых может быть различным при различной патологии (Гнездицкий В.В., Корепина О.С., 2011; Команцев В.Н. с соавт., 2013). Следует отметить, что метод вызванных потенциалов (ВП) подтвердил свою диагностическую и прогностическую значимость при ЭФ (Савина М.В., 2009), однако не изучены его диагностические и прогностические возможности при ДЭМ и РС у детей, а метод ТКМС в педиатрии начал применяться лишь в последние годы и уже доказана его эффективность при миелитах (Войтенков В.Б. с соавт., 2016), что определяет перспективы его использования при иных воспалительных заболеваниях ЦНС, что практически не изучено (Бисага Г.Н. с соавт., 2004; Бойко А.Н. с соавт., 2008; Быкова О.В. с соавт., 2010; Столяров И.Д. с соавт., 2013). В настоящее время общепризнано, что одной из причин развития ЭФ, ДЭМ являются инфекционные возбудители, которые также рассматриваются и как триггеры развития РС (Бойко А.Н., 2008; Баранова Н.С., 2011; Иванова Г.П.,

2012; Железникова Г.Ф. с соавт., 2015; Спирин Н.Н., Давыдовская М.В. с соавт., 2015; Venkatesan A., Johnson R., 2014). Кроме того, Ивановой Г.П. (2012) при изучении лейкоэнцефалитов (в основном вирусной этиологии) у детей установлено, что хроническое течение инфекционного процесса в пубертатном периоде ассоциировано с высоким риском перехода заболевания в РС. В тоже время требует уточнения наличие каких ассоциаций инфекционных агентов является наиболее неблагоприятным в плане формирования течения и исходов различных воспалительных заболеваний, уточнения иммунопатогенеза, состояния интратекального гомеостаза при текущей сочетанной ко-инфекции. Известно, что ряд вирусов обладает способностью прямой индукции процесса демиелинизации. На этом основано создание вирус-индуцированных экспериментальных моделей РС, на мышах, которые были инфицированы вирусом мышинового энцефаломиелита (Theiler's virus) (McCarthy D. et al., 2012). Изучая влияние вирусной инфекции на развитие аутоиммунного процесса в ЦНС трансгенных по TCR мышей, Ji Q. et al. (2010) обнаружили, что толерантность CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов со специфичностью к основному белку миелина может быть нарушена при инфекции вирусом (*vaccinia virus*), не обладающим перекрестно-реагирующим эпитопом с основного белка миелина, и независимо от побочной активации. Оказалось, что вирус активирует CD8<sup>+</sup> Т-клетки с TCR двойной специфичности – к вирусным антигенам и основному белку миелина, усиливая тем самым процесс демиелинизации. Не исключается, что некоторые вирусы способны запускать развитие РС у части инфицированных лиц через активацию CD8<sup>+</sup> Т-клеток с двойным TCR. В исследовании Waubant E. et al. (2011) была сопоставлена частота серологического выявления ВЭБ, ЦМВ и ВПГ-1, а также генотипа HLA-DRB1\*1501/1503 у 189 детей (до 18 лет) с диагнозом РС по сравнению со здоровыми детьми (n=66). Было выяснено, что наличие антител к ядерному антигену-1 вируса Эпштейна-Барр (EBNA-1) ассоциировано с повышенным, а перенесенная в прошлом цитомегаловирусная инфекция, наоборот, со сниженным риском раннего развития РС. Представленные данные свидетельствуют о безусловной роли инфекций, особенно герпесвирусов, в изменении течения

воспалительных заболеваний ЦНС, особенно у детей, поскольку инфицированность герпесвирусами у них нарастает с возрастом, составляя до 80-100% в зависимости от спектра возбудителей (Учайкин В.Ф., Шамшева О.В., 2001; Бабаченко И.В. с соавт., 2017). Морфологические исследования мозговой ткани у детей с ЭФ подтверждают ведущее значение конкретных инфекционных агентов – вируса простого герпеса (ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ) как в поражении сосудов, так и глии, и астроцитов, их причинной значимости в процессах демиелинизации и дегенерации (Насыров Р.А., Маньков М.В., 2006; Карев В.Е., 2016). Это является основанием для всестороннего изучения морфологического материала, в том числе и прижизненного, при иных воспалительных заболеваниях ЦНС. Не вызывает сомнения целесообразность уточнения различных аспектов этиопатогенеза воспалительных заболеваний ЦНС у детей, ассоциированных с инфекциями, в том числе вопрос о взаимосвязи характера течения заболевания и значимости инфекционных агентов в поражении сосудов. Сосудистый фактор в патогенезе различных воспалительных заболеваний нервной системы общепризнан (Зинченко А.П., 1973; Скворцова В.И., Евзельман М.А., 2006; Спиринов Н.Н., Баранова Н.С., 2011; Вознюк И.А., Полушин А.Ю., Степанов Е.А., 2013; Мартынов М.Ю. с соавт., 2013;). Этот факт установлен при ЭФ (Егорова Е.С., 2012), но недостаточно изучен при ДЭМ и РС у детей. В последние годы ведется обсуждение вопросов приобретенных вследствие интеграции ряда возбудителей мутаций, в частности, вирусов герпеса, в геном человека, что обуславливает дисфункцию образования миелина с подострым развитием как демиелинизации, так и дегенерации (Имянитов Е.Н. с соавт., 2017; Ward K.N. et al., 2006). Помимо этого выявлено, что мутации в гене TNFRSF13B повышают риск инфекционного заражения пациентов и являются фактором, осложняющим течение патологического процесса, наличие мутаций в Toll-подобного рецептора 3 ведет к предрасположенности инфекционным заболеваниям, в том числе и нервной системы (Тотолян Н.А. с соавт., 2012; Vignal C. et al., 2007), однако, этот аспект практически не изучен у детей с воспалительными заболеваниями нервной системы. Следует отметить, что в последние годы в связи



с техническим прогрессом в нейрохирургии широко и эффективно применяется биопсия головного мозга, особенно для проведения дифференциальной диагностики онкологических заболеваний (Хачатрян В.А., Самочерных К.А., Трофимова Т.Н., 2006), она входит в алгоритм диагностики церебральных васкулитов, нейросаркоидоза (Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д., 2011), но практически не применяется при воспалительных заболеваниях ЦНС, несмотря на трудность их дифференциальной диагностики и длительный, порой ошибочный диагностический поиск, что определяет целесообразность научного поиска в этом направлении. 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

К настоящему времени существуют общепринятые критерии постановки диагноза ЭФ, ДЭМ и РС, включающие клинические и нейровизуализационные параметры, исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) (Лещинская Е.В., Мартыненко И.Н., 1990; Сорокина М.Н. с соавт., 2004; Петрухин А.С., 2004; Иова А.С. с соавт., 2009; Чухловина М.Л., 2009; Быкова О.В. с соавт., 2010; Спирин Н.Н., 2011; Иванова Г.П., 2012; Бамбеева Р.Ц. с соавт., 2014; Железникова Г.Ф. с соавт., 2016; Гузева В.И. с соавт., 2016). Однако они не учитывают возраст и коморбидность пациентов, в том числе детского возраста, сроки заболевания, разный характер течения заболевания и его возможную трансформацию в процессе болезни, современные возможности неинвазивных методов нейрофизиологической диагностики, что обосновывает целесообразность проведения данного исследования. Отсутствуют единые методологические подходы к определению клинико-лабораторных дифференциально-диагностических детерминант и оценки их структурного веса, а выбор их зачастую происходит эмпирически. При этом не используется наукометрический подход,

продуктивность которого в дифференциальной диагностике не вызывает сомнения. Общеизвестно значение инфекционного фактора в развитии ЭФ, однако дискуссионным остается вопрос о его роли в формировании характера течения ДЭМ и РС, в возможной трансформации ДЭМ в РС при наличии хронического персистирующего герпесвирусного процесса, в развитии инфекционно-индуцированных васкулитов, пролонгирующих течение основного заболевания. В тоже время доказано, что у больных с РС активация хронической инфекции - вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) - фактор, отягощающий течение заболевания (Иванова Г.П., 2012; Суровцева А.В., 2015). Но механизмы этого процесса требуют изучения, также как и актуальным является изучение системных и локальных (интратекальных) иммунных механизмов патогенеза в зависимости от этиологического спектра, хотя общеизвестно, что заболевание развивается тогда, когда имеются иммунные нарушения, но причины этих нарушений требуют уточнения (Железникова Г.Ф. с соавт., 2016). Совершенно очевидно, что воспалительные заболевания ЦНС должны сопровождаться повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера и возрастанием индекса интратекального синтеза IgG по мере активации аутоиммунного механизма в патогенезе заболевания, что в настоящее время является одним из критериев дифференциальной диагностики как воспалительных, так и демиелинизирующих заболеваний (Одинак М.М. с соавт., 2009; Чухловина М.Л., 2009). В тоже время у детей подобные корреляции дискуссионны, поскольку аутоиммунный механизм в развитии патологического процесса имеет место как при нейроинфекциях, так и при демиелинизирующих заболеваниях, что определяется сроками патологического процесса (Скрипченко Н.В. с соавт., 2016). То есть патогенетические механизмы развития воспалительно-демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей требуют дальнейшего изучения. Помимо этого, в последние годы возрастает частота атипичного течения заболеваний, приводящих к органическому поражению ЦНС за счет пролонгированного неблагоприятного течения, причем, даже комплексная современная диагностика не позволяет поставить правильный диагноз (Лобзин

Ю.В. с соавт., 2015). В этой связи актуальным является расширение показаний для биопсии головного мозга у детей, что позволит ускорить диагностику и оптимизировать тактику ведения, избегая метод проб и ошибок. Кроме того, совершенно очевидно, что атипичное течение многих заболеваний, в том числе и неврологических, обусловлено генетическими поломками, что активно изучается (Имянитов Е.Н. с соавт., 2017). Но требуют уточнения генетические аспекты причин неблагоприятного течения органических заболеваний ЦНС у детей с хронической персистирующей герпесвирусной инфекцией, что практически не изучено. К настоящему времени отсутствуют математические модели поэтапного прогноза дифференциальной диагностики различных воспалительных заболеваний, учитывающие различные клиничко-лабораторные достоверно значимые факторы, доступные к применению на разных этапах оказания медицинской помощи, с высокой диагностической способностью. Все вышеизложенное определяет необходимость проведения данного исследования. Все вышеизложенное определяет необходимость проведения данного исследования, в котором авторами под термином «детерминанты» (от лат. *determinans* – определяющий, синоним - признаки) автором понимались определяющие факторы, элементы или признаки, обуславливающие то или иное явление.

### Цель исследования

Определить клиничко-лабораторные детерминанты дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей путем оценки клиничко-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 интратекального 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 генетические мутации 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-демиелинизирующих 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 клинко-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 формальнологических, общенаучных и специфических методов. Работа выполнена в дизайне сравнительного 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

1. 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.

2. 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.

3. Исследование транскраниальной магнитной стимуляции и мульти-модальных 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.

4. Дифференциальная диагностика энцефалитов, диссеминированного энцефаломиелита и рассеянного склероза с помощью комплекса многофакторных математико-статистических моделей поэтапной дифференциальной диагностики,



основанная на пошаговом отборе наиболее значимых клинико-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.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.г.); 13<sup>th</sup> 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; 11<sup>th</sup> 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 гг.; 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 Перечнем

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.

### Личное участие автора в получении результатов

Автором лично выполнена постановка цели и задач исследования, наукометрический анализ и определение клинико-лабораторных детерминант дифференциальной диагностики, оценка диагностической значимости разработанной модели поэтапного моделирования 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.

# ГЛАВА 1. КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭНЦЕФАЛИТОВ, ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОВ И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1 Клинико-лабораторная диагностика и прогнозирование течения энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза

Вопросы дифференциальной диагностики ряда инфекционных и аутоиммунных заболеваний ЦНС представляются актуальными до настоящего времени (Одинак М.М. с соавт., 2009; Петрухин А.С., 2004; Granerod J. et al., 2010). Это связано как с особенностями терапии этих заболеваний, так и с необходимостью определения прогноза течения, исходов и катamnестического наблюдения. Поскольку энцефалит (ЭФ) и диссеминированный энцефаломиелит (ДЭМ) чаще имеют острое течение, тогда как РС является хроническим заболеванием ЦНС. Известно, что при ЭФ не всегда удается установить этиологический фактор из-за отсутствия консенсуса в отношении стандартизированных диагностических подходов, а частота выявления возбудителя может колебаться от 35 до 90%, что зависит как от сроков обследования пациентов, так и от оснащенности лаборатории, проводящей диагностику (Venkatesan A. et al., 2013; Beckham J.D. et al., 2016). С другой стороны, при аутоиммунных демиелинизирующих заболеваниях ЦНС, наиболее частыми из которых являются ДЭМ и РС также выявляются различные инфекционные агенты, а в современной литературе появляется все больше доказательств их участия в развитии неврологических симптомов и прогрессировании болезни (Скрипченко Н.В. с соавт., 2010; Иванова Г.П., 2012; Скрипченко Н.В. с соавт., 2016; Almohmeed Y.H. et al., 2013; Simpson S. et al., 2014). При РС выявляются и антинейрональные антитела (антинуклерные антитела и др.), а также антитела к аксонам (в частности, нейрофасцин-специфические), что сближает РС с группой аутоиммунных энцефалитов и с демиелинизирующими заболеваниями пери-

ферической нервной системы (хронической демиелинизирующей полинейропатией и синдромом Гийена-Барре) (Шмидт Т.Е., 2014; Huizinga R. et al., 2007; Vincent A. et al., 2011). Однако мозгоспецифические аутоантитела могут появляться и при ДЭМ, и даже при нейроинфекциях (Hiroyuki T. et al., 2010; Балинова А.А., 2013; Esposito S. et al., 2015; Halperin J.J., 2015). Несомненно, что в вопросах дифференциальной диагностики ЭФ, ДЭМ и РС важное место занимает МРТ, но, в изолированном варианте полученные данные могут оказаться недостаточными для постановки окончательного диагноза. Тогда как клиническая картина заболеваний, а также ряд лабораторных тестов остаются по-прежнему важными компонентами диагностического процесса.

Известно, что доля энцефалитов у детей достигает до 19-20% от нейроинфекционной патологии. Энцефалиты отличаются тяжестью течения и очень высоким риском развития неотложных состояний (Лобзин Ю.В. с соавт., 2011; Деконенко Е.П., Кузнецов В.В.; 2012; Mandell G.L. et al., 2010). По данным Всемирной организации здравоохранения, частота регистрации энцефалитов ежегодно составляет 7-9 случаев на 100 000 населения, причем на детский возраст приходится до 70-75% всех случаев заболевания. Этиологическая структура изменчива и различна на отдельных территориях. Клиническая картина энцефалитов у детей также характеризуется полиморфизмом как очаговой неврологической, так и внецеребральной симптоматики (Дудионова М.А., Патрусевич Р.М., 1974; Скрипченко Н.В. с соавт., 2009; Douvoyiannis M., Litman N., Goldman D.L., 2009; Steiner I. et al., 2010; Rhoades Ross E. et al., 2011; Fujimoto H., 2013). К настоящему времени установлена взаимосвязь этиологии и клинических проявлений энцефалитов, топической локализации процесса в ЦНС и неблагоприятных исходов, а также выявлено, что затяжное течение и неблагоприятные исходы преобладают у пациентов с герпесвирусной природой заболевания. Однако эти результаты нередко противоречивы (Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., 2008; Скрипченко Н.В. с соавт., 2011; Лобзин Ю.В. с соавт., 2013; Gilden D. et al., 2009; Ferrara N., 2007; Ozbek O. et al., 2011; Djelilovic-Vranic J. et al., 2012; Gulati P. et al., 2013; Salel M. et al., 2013).

Термин ЭФ подразумевает под собой поражение вещества головного мозга. В то же время, ряд авторов, чтобы оттенить локализацию поражения, применяют термин лейкоэнцефалит (от греческого «leukos», что означает белый, «enkephalos» или головной мозг и «itis» воспаление) - энцефалит с преимущественным поражением белого вещества головного мозга или панэнцефалит, в случае поражения и серого вещества (Цукер М.Б., 1978). Клиническая картина при ЭФ имеет особенности, зависящие от характера течения. Так, для острого течения ЭФ характерна монофазность нарастания симптомов, изолированное поражение белого вещества головного мозга в 87% случаев; для затяжного течения характерно развитие обострений, нарастание симптомов в среднем  $3,2 \pm 0,4$  месяца, и вовлечение, головного и спинного мозга в 55,6%; а для хронического течения ЭФ характерна «стертость» клинической картины в дебюте, последующее распространенное поражение структур нервной системы с частым развитием оптикоэнцефаломиелита (52%) (Скрипченко Н.В. с соавт., 2012). Объем, локализация и характер поражения ЦНС при ЭФ определяется несколькими факторами: особенностями различных возбудителей, отличающимися вирулентностью, цитопатогенностью и предилекционностью, а также иммунологическими характеристиками пострадавшего. Не исключается предилекционность вирусов, что определяет топику поражения ЦНС. Степень поражения ЦНС нередко определяется возрастом ребенка. Более тяжелое и распространенное поражение преобладает у новорожденных и определяется гидрофильностью и большей склонностью к некротическим процессам и кистообразованию головного мозга, по сравнению с мозгом детей старшего возраста и взрослых. После инфицирования вирус в организме пострадавшего распространяется различными путями: гематогенно и/или периневрально. Вариабельность путей распространения вируса определяют объем поражения вещества головного мозга. Так, гематогенный путь нередко приводит к диффузному поражению структур головного мозга и может сопровождаться одновременным вовлечением в воспалительный процесс внутренних органов (Скрипченко Н.В. с соавт., 2017). Гематогенный путь чаще наблюдается среди

детей младшего возраста и новорожденных, для которых характерен сниженный и несформированный иммунитет. Гематогенный путь распространения вируса приводит к повреждению эндотелия мозговых сосудов, развитию тромбозов и кровоизлияний в ЦНС. При невральном пути распространения вируса по аксонам черепных и спинномозговых нервов наблюдается более локальное повреждение клеток ЦНС, расположенных в непосредственной близости к инфицированным. Данный путь определяет более ограниченные варианты поражения вещества головного мозга и встречается при сохраненном иммунном ответе, чаще у детей старшего возраста и взрослых. Однако этот путь является нередко причиной развития хронического течения ЭФ, поскольку быстрое проникновение вируса в ЦНС позволяет избежать системного иммунного ответа.

К другим факторам хронизации ЭФ относятся: репродукция вируса в чувствительных клетках без цитопатического эффекта - это способствует персистенции и последующей активации вирусов в пределах ЦНС, а также репликация «дефектных» штаммов вирусов, которые отличаются измененными свойствами, такими как низкая иммуногенность, повышенная способность к иммунизации лимфоцитов, что приводит к аутоиммунным процессам и образованию аутоантител (к основному белку миелина, к белку S100, олидендрокитарному гликопротеину и другим), сенсбилизации лимфоцитов к мозговым антигенам и прогрессированию заболевания (Лещинская Е.В., Мартыненко И.Н., 1990). Диагностика ЭФ основывается в первую очередь на особенностях клинических проявлений (Скрипченко Н.В. с соавт., 2017). ЭФ характеризуются наличием очаговых симптомов, которые нередко сочетаются с развитием общеинфекционных, общемозговых и менингеальных.

Следует отметить, что в литературе постоянно обсуждаются вопросы этиологической диагностики, ее недостаточной эффективности, особенно у детей в начале заболевания, когда нередкими являются ложноотрицательные результаты ПЦР ЦСЖ, к примеру, при ЭФ, вызванным вирусом простого герпеса (ВПГ) 1,2 типов. Согласно клиническим протоколам, при отрицательном или сомнительном результате рекомендуется через 3-7 дней провести повторное



исследование ЦСЖ на этиологический фактор, но в рутинной работе к этому прибегают редко. Серологическая диагностика должна проводиться параллельно с молекулярно-генетической. Следует отметить, что, к примеру, в диагностике вируса варицелла зостер (ВВЗ), напротив, ПЦР диагностика менее эффективна, нежели обнаружение специфических антител (Tunkel A.K. et al., 2008; Venkatesan A. et al., 2013)

Термин «острый диссеминированный энцефаломиелит» (ОДЭМ) указывает на многоочаговость изменений в веществе головного мозга (Международная статистическая классификация болезней (10-й пересмотр), 1995). Поскольку, основным признаком заболеваний, характеризующихся поражением белого вещества, в том числе и ОДЭМ, является разрушение миелина, в последние годы все эти заболевания объединяют в группу воспалительных демиелинизирующих заболеваний ЦНС (Завалишин И.А., Захарова М.Н., 2007; Скоромец А.А., Скоромец А.П., Скоромец Т.А., 2007; Столяров И.Д., Петров А.М., Ильвес А.Г., 2009). Наличие распространенных очагов демиелинизации в белом веществе головного мозга определяет сходство ОДЭМ и РС (Lu Z. et al., 2011). Для первого клинического эпизода демиелинизирующего заболевания ЦНС характерен вопрос: «представляет ли собой процесс монофазное воспалительное событие - ОДЭМ, которое разрешится или это первая атака РС?». Данный вопрос имеет ключевое значение для прогноза, потому что РС представляет собой хроническое заболевание с дальнейшими рецидивами и в конечном итоге потерей трудоспособности (Петрухин А.С., 2004; Спиринов Н. Н., Баранова Н. С., 2011). Летальность при ОДЭМ составляет около 5% (Петрухин А.С., 2004). Полное выздоровление при ОДЭМ может быть в половине случаев (Старшинов Я.Ю., 2005; Spalice A. et al., 2010). Зинченко А.П. в период 1969-1973 гг. была установлена полиэтиологичность ОДЭМ, превалирование в этиологии вирусных агентов, возможность развития различного течения заболевания (острого, подострого и хронического), изучались взаимоотношения ОДЭМ и РС. Уточнение этиологии отдельных случаев ОДЭМ позволило автору избежать прогрессирования заболевания и улучшить его исходы (Зинченко А. П., 1973)

Известно, что заболеваемость ОДЭМ в США составляет 6-8 случаев на 100 000 населения в год (Скрипченко Н.В. с соавт., 2017). До 70-80% всех случаев ОДЭМ приходится на детский возраст, а среди взрослого населения регистрируется в 10 раз реже (0,4-0,9 случаев на 100 тыс. населения) (Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н., 2004; Dale R.C., 2003). Для ОДЭМ также характерны этиологические особенности в зависимости от регионов, связанные с климатическими особенностями, превалированием той или иной инфекции, а также охватом вакцинацией. Этиология ОДЭМ, как и ЭФ, определяется климатическими, территориально-экологическими, а также экономическими факторами, зависит от охвата вакцинацией и претерпевает существенные различия с течением времени. При этом введение на определенной территории той или иной вакцинации, существенно уменьшает частоту заболеваемости и приводит к снижению неврологических осложнений, связанных с ней. Так, в прошлом веке развитие ОДЭМ в основном было связано с такими инфекциями, как корь, краснуха, ветряная оспа и скарлатина. По данным профессора Зинченко А.П. (1973) большая часть случаев ОДЭМ была обусловлена вирусами бешенства, энтеро- и полиовирусами, ВВЗ, клещевого энцефалита, а также бактериальными агентами (спирохетами, стрептококками, стафилококками). В настоящее время в этиологической структуре ОДЭМ преобладают герпес-вирусы (Моргацкий Н.В., 2006; Скрипченко Н.В. с соавт., 2010). Наиболее часто среди бактериальных возбудителей развитие ОДЭМ, как и ЭФ, связано с *Borrelia burgdorferi* (В.в.), что обусловлено как высокими показателями заболеваемости на территории РФ, в Европе и США, так и с антигенными особенностями этих бактерий. При нейроборрелиозе наблюдается как диффузная, так и многоочаговая демиелинизация центральной и периферической нервной системы с развитием синдромов лейкоэнцефалита, энцефаломиелита, миелита, а иногда встречается изолированное развитие ретробульбарного неврита (Балинова А.А., 2013; Шмидт Т.Е., 2014).

Рассеянный склероз (РС) - это тяжелое воспалительное заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с поражением белого вещества мозга,

которое часто начинается в юном возрасте, сопровождается мультифокальной деструкцией зрелой олигодендроглии и аксонов, с постепенным накоплением необратимого неврологического дефицита. Согласно международной классификации, как у взрослых, так и у детей выделяют четыре клинические формы болезни: рецидивирующе-ремиттирующий тип течения (РРРС), вторично-прогрессирующий РС (ВПРС), первично-прогрессирующий РС (ППРС) и ремиттирующе-прогрессирующий РС (РПРС). Наиболее частый вариант течения РС – рецидивирующий-ремиттирующий, который развивается более чем в 80% случаев, начинаясь с единичного моно- или мультифокального эпизода демиелинизации - клинически изолированный синдром (Бисага Г.Н., 2004; Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д., 2011; Srivastava P. et al., 2012). Частота РРРС составляет 56-97% среди пациентов с дебютом РС до 18 лет и характеризуется наличием периодических обострений, которые характеризуются появлением новых или усилением уже имеющихся симптомов поражения ЦНС. Длительность симптомов должна быть более 24 часов, кроме того, между рецидивами в течение не менее 30 дней состояние пациента должно быть стабильным (Бембеева Р.Ц., 2010; Waldman A.T. et al., 2011).

Диагностика РС основывается на данных анамнеза, жалобах больного, неврологического осмотра, результатах магнитно-резонансной томографии и дополнительных специальных методах обследования: иммунологического исследования ЦСЖ, крови, а также методах нейрофизиологической диагностики. Основным критерием диагностики РС является «диссеминация симптомов в месте и времени». Этот термин характеризует хроническое, волнообразное течение болезни с вовлечением в процесс нескольких проводящих систем (Столяров И.Д., Тотолян Н.А., Скоромец А.А., Трофимова Т.Н., 2002; Бембеева Р.Ц., 2009; Петров А.М., Ильвес А.Г., 2009; Бембеева Р.Ц. с соавт., 2014; Киргизов К.И., 2014; Sadaka Y. et al., 2012).

Как у взрослых, так и у детей более широко используются критерии, рекомендованные Международной экспертной группой (2001) – критерии McDonald, уточненные в 2005 г. и в 2010 году (Гузева В.И., Чухловина М.Л., 2003; Pruss H. et al., 2012). Эти критерии служат для доказательства «диссеминации очагов в месте и времени» и учитывают клинические проявления и данные МРТ головного и спинного

мозга, наличие олигоклональных иммуноглобулинов в ЦСЖ. Согласно критериям McDonald 2010 года, условие диссеминации в пространстве может быть выполнено при наличии  $\geq 1$  T2-гиперинтенсивного очага, расположенного как минимум в 2-х из 4-х характерных для РС зонах (юстакорикально, перивентрикулярно, инфратенториально, в спинном мозге). Критерии диссеминации во времени могут быть выполнены при выполнении одного из нижеследующих условий: визуализация на следующей МРТ нового T2-гиперинтенсивного очага и/или очага, который накапливает контраст (по сравнению с предыдущей МРТ) независимо от срока проведения базового сканирования; или визуализация на МРТ бессимптомного очага(ов), накапливающего контраст, и очага, не накапливающего контраст (Брюхов В.В. с соавт., 2014; Verhey L.H., Sled J.G., 2013).

В 2007 году, а затем в 2013 году, международное педиатрическое сообщество по изучению РС (IPMSSG) усовершенствовало диагностические критерии РС у детей и представило следующую классификацию приобретенных воспалительных демиелинизирующих синдромов (Polman C.H. et al., 2011; Ghezzi A. et al., 2013; Verhey L.H., Sled J.G., 2013; Shannon J. et al., 2014): 1. острый диссеминированный энцефаломиелит с монофазным течением; 2. острый диссеминированный энцефаломиелит с мультифазным течением; 3. клинически изолированный синдром; 4. рассеянный склероз; 5. оптиконевромиелит; 6. хроническая рецидивирующая воспалительная оптиконевропатия.

Согласно IPMSSG для постановки диагноза РС у детей должны быть соблюдены следующие критерии: два клинических эпизода (без энцефалопатии), клиническая картина которых соответствует типичным для РС обострениям, с разницей более чем 30 дней, затрагивающие более чем одну область мозга, зрительных нервов и/или спинного мозга; один клинический эпизод у пациента в возрасте 12-18 лет с клиникой типичной для РС, соответствующий критериям McDonald 2010 г. о диссеминации очагов на МРТ в пространстве ( $\geq 1$  T2-гиперинтенсивного очага, расположенного как минимум в 2-х из 4-х характерных для РС зонах: юстакорикально, перивентрикулярно, инфратенториально, в спинном мозге) и критериям диссеминации во времени (наличием на МРТ бессимптомного очага(ов) накапливающего контраст и

очага, не накапливающего контраст); один клинический эпизод (без энцефалопатии) характерный для РС и на МРТ, при проведении через 30 дней после развития клинической симптоматики, по меньшей мере, появление одного нового очага на T2-ВИ. Наличие первого клинического эпизода, который соответствует критериям ОДЭМ, далее возникновение второго эпизода, возможно без клиники ОДЭМ (через 3 и более месяцев после первого), связанное с появлением новых очагов на МРТ, соответствующих критериям McDonald 2010 (Polman C.H. et al., 2011).

По данным литературы, клиническая картина РС у детей характеризуется наличием таких же классических симптомов, как и у взрослых, отражающих непосредственное поражение проводящих систем мозга и проявляющихся наличием патологических пирамидных знаков, без снижения мышечной силы и отсутствия поверхностных рефлексов до развития моно-, геми- или парапарезов (Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д., 2011, Voiko A. et al., 2002; Brissaud O. et al., 2010; Waldman A.T. et al., 2011). Следует отметить, что одним из важнейших признаков РС является клиническая диссоциация. Рядом авторов были выделены следующие основные клинические диссоциации при РС у детей: наличие высоких рефлексов с наличием клонусами и легкого или умеренного нарушения объема движений; нарушение вибрационной чувствительности в руках и ногах с наличием дискоординации при выполнении динамических проб и сохранного суставно-мышечного чувства; наличие патологических рефлексов со сниженными коленными и карпорадиальными рефлексами; наличие выраженных пирамидных симптомов в виде нижнего парапареза и снижение мышечного тонуса; наличие диссоциации между поверхностными и глубокими брюшными рефлексами; наличие диффузного снижения мышечного тонуса и одновременного выявления симптома «складного ножа»; побледнение дисков зрительных нервов, атрофии при нормальной остроте зрения или падение остроты зрения при нормальной картине на глазном дне; наличие тазовых нарушений и нерезко выраженного пирамидного синдрома; клинические и МРТ-диссоциации (несоответствие клинической степени тяжести и обнаруженных очагов поражения головного мозга); появление очагов на МРТ и их регресс не совпадают по времени с клиническими стадиями обострения и ремиссии; несоответствие

клинической и неврологической картины с локализацией выявленных очагов демиелинизации в головном мозге по данным МРТ; наличие множественных очагов на МРТ при моносимптомном дебюте (Бембеева Р.Ц. с соавт., 2014; Vanwell V. et al., 2011). В то же время следует отметить, что разнообразие клинических проявлений в дебюте РС у детей, наличие подобных симптомов при ЭФ и ДЭМ, определяют значимость лабораторных методов для ранней диагностики заболевания. Особую роль в диагностике занимает МРТ, которая в настоящее время является самым информативным инструментальным диагностическим методом РС, позволяющим с высокой эффективностью визуализировать патологические очаги в ЦНС. Тем не менее, МРТ картина, рассматриваемая изолированно, не является абсолютным критерием для постановки диагноза РС. В настоящее время существуют МРТ критерии для диагностики РС в педиатрической популяции, а также для дифференцировки детей с первым эпизодом демиелинизации в виде ОДЭМ (Krupp L.V., Vanwell V., Tenenbaum S., 2007; Naacke E.M. et al., 2009; Verhey L.H. et al., 2011). Эти критерии основаны на стандартных T1-взвешенном изображении (ВИ), T2-ВИ и FLAIR импульсных последовательностях (ИП) и постконтрастных изображениях, некоторые из этих критериев имеют высокую чувствительность до 81-84% и специфичность до 93-95%. В другом исследовании чувствительность данных критериев остается высокой, до 100%, в то время как специфичность снижена до 62,5-75% и авторы рекомендуют включение в стандарт обследования режима SWI (susceptibility-weighted imaging) для дифференциации ДЭМ и РС на начальных этапах заболевания у детей (Kelly J. E. et al., 2015). Также, при затруднении в постановке диагноза или для дополнительной оценки активности процесса, ряд авторов предлагает использовать протонную МР-спектроскопию, позволяющую оценить функциональные и биохимические процессы в ЦНС на основе содержания различных метаболитов: N-ацетиласпартата, креатина, холина, инозитола, таурина и липидов. В качестве дополнительного метода оценки динамики заболевания возможно проведение трактографии (Столяров И.Д., Бойко А.Н., 2008). При анализе литературных данных существенных различий между взрослыми и пациентами педиатрической группы по характеристике МРТ на начальных этапах заболевания не было выявлено (Ketelslegers I.A. et al., 2010; Alper G. et al., 2011;

Shubhangi Peche S.et al., 2013). Как для взрослых, так и для детей, характерна типичная локализация очагов демиелинизации в головном мозге: перивентрикулярные зоны, между хвостатым и мозолистым телом, в зонах, прилегающих к верхнелатеральному углу боковых желудочков, в белом веществе семиовального центра, височных долях, а также в стволе и мозжечке. Очаги демиелинизации в спинном мозге, как правило, продолговатой формы, ориентированы вдоль оси спинного мозга и могут достигать 2,0 см. Тем не менее, ряд авторов отмечает более низкий процент локализации очагов в инфратенториальной области головного мозга у пациентов старше 18 лет (44% против 59% у детей). Также считается, что у взрослых, по сравнению с детьми чаще встречается поражение спинного мозга (68% против 28%) и имеет преимущественную локализацию очагов в грудном отделе, а также более частое контрастирование очагов (25% по сравнению с 4% у детей). Еще одной особенностью РС у детей, по данным Бембеевой Р.Ц., Пилия С.В., Волковой Э.Ю. (2010), является выявление псевдотуморозной воспалительной демиелинизации на МРТ у 21,4% детей в дебюте заболевания, проявляющейся множественными крупными очагами (в диаметре - 15–27 мм) повышенного МР-сигнала в режиме T2-ВИ, с «масс-эффектом»; при внутривенном контрастном усилении — с перифокальным отеком. Рядом авторов были выявлены определенные закономерности между МРТ-картиной и вариантами клинического течения болезни, характерные, как для взрослых, так и для детей. При дебюте заболевания, имеется, как минимум, один крупный очаг (1,5-2 см), имеющий нечеткие контуры (в среднем размер очагов составляет 0,5-0,8 см), бляшки имеют округлую или овальную форму, прослеживается отчетливая тенденция к слиянию. При РРРС (давность болезни до 1 года) – визуализируется большое количество очагов и одного крупного очага до 2,5 см. При РРРС (давность болезни более 5 лет) – визуализируется большое количество очагов, преимущественно, среднего размера, которые увеличиваются в размере или снова появляются при каждом обострении заболевания. При ВПРС – изначально, как и при ППРС, отмечается появление перивентрикулярных сливных очагов. При ППРС – небольшое количество очагов преимущественно субэпендимальной локализации в области рогов желудочков, а поражение мозолистого тела не является обязательным (Тотолян Н.А., Скоромец А.А.,

Трофимова Т.Н., 2002; Столяров И.Д., 2013; Callen D.J. et al., 2009). В то же время следует отметить, что специфические абсолютные МРТ паттерны для диагностики РС у детей отсутствуют, что определяет актуальность ранней дифференциальной диагностики с другими схожими по МРТ картине заболеваниями, такими как ЭФ и ДЭМ и поиск новых методов диагностики.

Помимо МРТ, для диагностики РС применяются иммунологические исследования. При РС могут использоваться периферическая кровь, слюна и другие биологические жидкости, но так как иммунное воспаление протекает при РС преимущественно за пределами гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), только анализ ЦСЖ позволяет установить характер воспаления в ЦНС (Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д., 2011; Столяров И.Д., 2013). К настоящему времени в диагностические критерии РС внесены два показателя – это повышение индекса интратекального синтеза иммуноглобулинов и выявление олигоклональных полос IgG в ЦСЖ. Метод изоэлектрофокусирования с последующим иммуноблоттингом является «золотым стандартом» иммунологической диагностики РС, признанным большинством международных экспертов (Krupp L.V., Vanwell B., Tenembaum S., 2007; Polman C.H. et al., 2011; Krupp L.V. et al., 2013).

Для практической интерпретации результатов лабораторного метода используется классификация по типу синтеза иммуноглобулинов в ЦСЖ и сыворотке крови. Выделяют всего 5 вариантов синтеза иммуноглобулинов. При РС, преимущественно, выявляется 2 тип синтеза, тогда как 3 тип может встречаться на фоне других аутоиммунных заболеваний, затрагивающих ЦНС, при которых имеет место минимальная системная продукция олигоклонального IgG.

Лямбда- и каппа-цепи – разновидности легких цепей иммуноглобулинов, вырабатываемых В-клетками. В норме большая их часть связывается с тяжелыми цепями, и концентрация свободных легких цепей в крови и ЦСЖ низкая. Воспалительные заболевания ЦНС могут сопровождаться повышением концентрации свободных легких цепей в ЦСЖ, они синтезируются разными клонами В-клеток. Для пациентов с РС характерно повышение в ЦСЖ уровня концентрации свободных лямбда- и каппа-цепей. По данным Тотолян Н.А. с соавт. (2012) их обнаружение в



ЦСЖ и определение соотношения позволяет подтвердить диагноз у 83,6% больных, а по данным ряда авторов, в случаях клинически изолированного синдрома позволяет подтвердить РС в 75% случаев (Тотлян Н.А. с соавт., 2012; Mehling M., Kuhle J., Regeniter A., 2008).

Считается, что уровень основной белок миелина (ОБМ) в ЦСЖ может, как повышаться, так и быть в пределах нормы у пациентов с РС. ОБМ не включен в критерии диагностики РС, так как может повышаться и при других заболеваниях (Лапин С.В., Тотлян А.А., 2010; Иванова Г.П., 2012; Barbara S.G., 2011). В тоже время, по данным Столярова И.Д. с соавт. (2013), повышение ОБМ может являться свидетельством обострения процесса, и активного процесса демиелинизации может свидетельствовать значение более 9 нг/мл (Столяров И.Д., Петров А.М., Ильвес А.Г., 2009). Еще одним показателем является выявление антител к ОБМ у пациентов с РС. Chamczuk A. J. et al. (2002) выявили повышение антител к ОБМ у 77% пациентов с РС по сравнению с 5% у здоровых людей. В то же время, Schmidt S. et al. (2018) обнаружил антитела к ОБМ лишь у 25% больных РС и менее чем в 10% у здоровых доноров. Однако, по данным Angelucci F., Caltagirone C., Costa A. (2015) значительной разницы в частоте выявления антител к ОБМ в различные периоды заболевания у пациентов с РС не было выявлено: 45% - при рецидиве и 40% - в период ремиссии.

Ряд авторов для оценки характера течения РС рекомендуют использовать следующие дополнительные методы: определение субпопуляций Т- и В-лимфоцитов с помощью наборов моноклональных антител CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD22+ CD25+, CD95+; метод оценки пролиферации лимфоцитов: как спонтанной, так и под действием Т- и В-клеточных митогенов - реакция бласттрансформации лимфоцитов; метод определения сенсibilизации иммунокомпетентных клеток к нейроспецифическим антигенам, таким как белок S-100, антиген нейрональных мембран, основной белок миелина и др. (Гусев Е.И., 2007; Бойко А.Н. с соавт., 2008; Быкова О.В., Платонова А.Н., Гольцова Н.В., 2010; Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д., 2011; Ingram G. et al., 2012; Li Y. et al., 2011).

Необходимо отметить, что представленные данные подтверждают, что нет абсолютных критериев для постановки, как диагноза ЭФ, так и ДЭМ и РС, все

следует рассматривать в совокупности и в динамике патологического процесса. Основой диагностики, безусловно, является клинико-нейровизуализационный мониторинг, исследование ЦСЖ, а также аутоиммунное и молекулярно-генетическое тестирование. Необходимо отметить, что только при подозрении на церебральный васкулит рутинным методом диагностики остается биопсия коркового вещества головного мозга, мягкой и паутинной оболочек у взрослых (Volcy M., 2006). В то же время, данный подход не нашел широкого применения ввиду трудности технических приемов, боязни развития осложнений, а также сложности исследования крупных артерий головного мозга и частых ложноотрицательных результатов при взятии биоптата непораженной области. По мнению Alrawi A. (2009), Duna G.F. (1995), несмотря на то, что подтверждение васкулита при помощи биопсии считается «золотым стандартом», зачастую оно безрезультатно или неубедительно (Alrawi A., 2009; Duna G.F., Calabrese L.H., 1995). По данным Chu T.C. (2008), Alrawi A. (2009), диагностическая эффективность биопсии головного мозга при диагностике васкулита ЦНС составляет лишь 70-75% (Alrawi A., 2009; Chu T.C., 2008). Данный метод не нашел применения в педиатрии в виду своей инвазивности и частоты осложнений. Надо отметить, что в настоящее время в эру вирусных инфекций многие заболевания меняют свое «лицо», отмечается атипичный характер течения, возбудители мутируют, появляются новые генотипы, которые обычными методами не диагностируются и, к сожалению, проведение дифференциальной диагностики с использованием рутинных методов не имеет успеха и только после смерти правильно устанавливается диагноз, хотя больных можно было бы спасти при своевременном подтверждении причины заболевания. Несмотря на настороженность в отношении инвазивных методов диагностики, имеются работы, подтверждающие ее целесообразность и эффективность. Например, в исследовании Rachinger W. et al. (2009) продемонстрирована эффективность биопсии ствола мозга у пациентов с поражением ствола мозга, подтвержденным при МРТ-исследовании: у 18 из 46 взрослых пациентов после биопсии головного мозга диагноз был пересмотрен (Rachinger W. et al., 2009). Надо сказать, что ни

одна опция МРТ исследования не позволяет верифицировать этиологию заболевания, она лишь диагностирует следствие произошедшего патологического процесса. В последние годы совершенствуются нейрохирургические технологии, появляются нейронавигационные технологии, позволяющие с высокой точностью попасть в патологический очаг, менее инвазивные оперативные вмешательства, например, стереотаксическая биопсия, с применением которой число осложнений существенно ниже. Так, по данным Tan Ik Lin et al. (2013), из 81 пациента, которым была проведена стереотаксическая биопсии мозга, только у одного развились транзиторные неврологические симптомы (умеренная дизартрия), которые полностью регрессировали. У этих пациентов, которым была проведена биопсия ствола головного мозга, в 50% случаев был подтвержден конкретный диагноз. В данном исследовании показана безопасность биопсии головного мозга (Tan Ik L. et al., 2013). У детей подобных исследований нет. Все вышесказанное определяет необходимость уточнения роли и место биопсии головного мозга в дифференциальной диагностике органического поражения ЦНС, что предполагается отразить в данном исследовании.

Общепризнано, что в диагностике демиелинизирующего поражения ЦНС основную роль играет МРТ исследование, которое позволяет устанавливать характер, локализацию и объем поражения ЦНС. Однако, степень нарушения функции мозга в дебюте ЭФ, ДЭМ и РС связана с выраженностью структурных, и функциональных нарушений, что требует дополнительного использования в диагностике методов функционального исследования ЦНС – мультимодальных ВП головного мозга и ТКМС. Внедрение в неврологическую практику ВП и ТКМС позволяет значительно расширить представление о функциональном состоянии головного и спинного мозга, а также оценить локализацию и тяжесть поражения (Жулев Н.М. с соавт., 1998; Команцев В.Н. с соавт., 2013; Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Климкин А.В., 2015).

Использование мультимодальных ВП повышает чувствительность диагностики ОДЭМ и РС. Метод ВП основан на выделении ответов мозга на различные стимулы (слуховые, зрительные или электрические) и служит для

объективного тестирования функции головного и спинного мозга, позволяет оценить локализацию и тяжесть поражения. Данный метод широко применяется в диагностике РС для определения распространенности поражения мозга, прогрессирования заболевания даже при отсутствии клинических и МРТ-признаков обострения (Скрипченко Е.Ю. с соавт., 2016).

Один из самых чувствительных методов обнаружения процесса демиелинизации, как проявления РС, является метод зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) мозга (Гнездицкий В.В., Корепина О.С., 2011; Войтенков В.Б. с соавт., 2014;). МРТ в режиме T1, T2 и с внутривенным введением контрастного вещества, а также клиническая картина являются стандартом диагностики РС и мониторинга данного заболевания, однако, сочетание нейровизуализации с клинической картиной по степени поражения может различаться и демонстрировать так называемый «функционально-анатомический парадокс» (Zivadinov R., Leist T.P., 2005). Однако ВП хорошо коррелируют с функциональными нарушениями проводников спинного и головного мозга. Параметры латентного периода, амплитуды спинальных и корковых потенциалов имеют высокую чувствительность при обнаружении демиелинизирующего и/или аксонального поражения ЦНС. Латентный период, как правило, увеличен при демиелинизации, тогда как снижение амплитуд ВП характерно для блока проведения или аксонального поражения. В ранних исследованиях была показана положительная корреляционная связь ВП с EDSS (Expanded Disability Status Scale) у взрослых пациентов с РС (Ramanathan S. Et al., 2013; Schlaeger R. et al., 2014). При анализе доступной литературы не было найдено данных о диагностических возможностях ТКМС и мультимодальных ВП у детей для дифференциальной диагностики и прогнозирования исходов энцефалитов, ДЭМ и РС, что и явилось предметом научного изучения в данной работе.

## 1.2 Патогенетические механизмы энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза

Поскольку общим при ЭФ, ДЭМ и РС является вовлечение в патологический процесс ЦНС, целесообразно представить сведения об особенностях интратекального гомеостаза. Известно о защищенности мозга от попадания клеток иммунной системы с периферии двумя компартментами ГЭБ – барьером кровь-мозг между мозговыми сосудами и паренхимой мозга и барьером кровь-ЦСЖ в хориоидальном сплетении. Однако ЦНС обладает собственным защитным потенциалом за счет способности ряда резидентных клеток мозга к реакциям врожденного иммунитета. Проникновение возбудителя или его антигенов в паренхиму мозга вызывает врожденный иммунный ответ микроглии, астроцитов и даже самих нейронов (Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., 2011). Микроглия является популяцией резидентных макрофагов ЦНС, снабжена широким репертуаром «паттерн распознающих рецепторов», включая Toll-подобные рецепторы, распознающие вирусы, бактерии и грибы. Связывание этих рецепторов вызывает активацию микроглии и продукцию целого ряда провоспалительных цитокинов, хемокинов, которые осуществляют прямое уничтожение возбудителя или активацию фагоцитоза, а также рекрутирование из периферии иммунных клеток, которые инфильтрируют ткани инфицированного мозга. Медиаторы воспаления, секретируемые клетками микроглии или рекрутированными в ЦНС клетками адаптивной иммунной системы могут вести к повреждению тканей ЦНС и нейродегенерации (Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., 2011). К настоящему времени установлено, что микроглия является частью большого семейства клеток, называемых «ткане-резидентными макрофагами», которые происходят из очень раннего предшественника в эмбриогенезе и заселяют впоследствии почти все органы и ткани организма. Выживаемость микроглии, как и всех ткане-резидентных макрофагов, поддерживается связыванием рецептора CD115 (CSF-1) с его лигандом – макрофагальным колониестимулирующим фактором (M-CSF). Однако недавно стало известно, что для микроглии, как и для

клеток Лангерганса, вторым необходимым лигандом CD115 служит «новый» цитокин ИЛ-34 (Cronk J.C., Kirpnis J., 2013). Другой тип резидентных клеток – астроциты (макроглия), составляющие большинство клеток нейроглии, экспрессируют преимущественно Toll-подобный рецептор 3, основной рецептор вирусов, проникших в ЦНС. Кроме самого рецептора, астроциты снабжены также всеми адапторными молекулами, необходимыми для передачи сигнала от Toll-подобного рецептора 3. Связывание Toll-подобного рецептора 3 индуцирует в культуре астроцитов человека продукцию фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и целого ряда хемокинов, обеспечивающих рекрутирование в ЦНС иммунных клеток с периферии (Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., 2011). Активация астроцитов, как и микроглии, может играть как протективную, так и повреждающую роль в патогенезе РС. Как микроглия, так и астроциты, активированные воспалительными стимулами, приобретают свойства антиген-презентирующей клетки, представляя антиген миелинреактивным Т-клеткам, поступающим с периферии. При этом оба типа клеток экспрессируют все субъединицы интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-12/ИЛ-23, обеспечивая стимуляцию адаптивного воспалительного ответа Th1-типа (Constantinescu C. et al., 2005). Под влиянием провоспалительных цитокинов астроциты синтезируют ИЛ-15, участвующий в активации CD8<sup>+</sup>Т-лимфоцитов, обнаруживаемых в очагах демиелинизации при РС (Saikali P. et al., 2010). Однако оба типа клеток способны подавлять активность Т-клеток, экспрессируя под действием провоспалительных цитокинов лиганд молекулы программированной смерти PD-1 на активированных Т-лимфоцитах (Pittet C. et al., 2011). Кроме того, микроглия и астроциты могут секретировать главный противовоспалительный цитокин – ИЛ-10, позволяющий избежать значительного повреждения нейронов в рамках воспалительного иммунного ответа Th1-типа (Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., 2011). Олигодендроциты, миелин-формирующие клетки ЦНС, участвуют в распространении сигнала по аксонам и поддерживают нейроны, секретировав нейротрофические факторы. Помимо этого, олигодендроциты выполняют ряд функций врожденного иммунитета, экспрессируя широкий ряд иммунных рецепторов, продуцируя и

отвечая на цитокины и хемокины, модулируя иммунные реакции в ЦНС. При воспалительно-дегенеративных заболеваниях мозга олигодендроциты могут запускать каскад регенеративных механизмов, замедляющих прогресс нейродегенерации (Peferoen L. et al., 2014). Последнее десятилетие ознаменовалось большими изменениями в понимании клеточной структуры адаптивного иммунного ответа. Концепция двух типов иммунного ответа (Th1 и Th2) расширилась до четырех типов, по числу уже известных основных субпопуляций антигенспецифических Т-клеток (Th1, Th2, Th17 и Treg) (Киселева Е.П., 2011). Кроме того, выделен целый ряд минорных субпопуляций Т-клеток, в том числе Th9 и Th22, обозначенные по продукции ими соответствующих цитокинов (Хайдуков С.В., 2013). Особый интерес вызывает новая субпопуляция фолликулярных Т-хелперов (Th) фенотипа  $CD4^+CXCR5^+ICOS^{high}$ , функционально тесно связанных с В-лимфоцитами зародышевых центров (Камышный, А.М. с соавт., 2011). Описан механизм ауторегуляции Th1, когда под влиянием  $TGF-\beta$  эти клетки начинают секретировать иммуносупрессивный цитокин ИЛ-10.

Спектр повреждения клеток мозга после проникновения вируса в ЦНС весьма широк. При этом возможны как биохимические, функциональные нарушения, так и дистрофия, необратимый лизис и полная гибель клетки, что определяет клиническую картину заболевания и исход энцефалита (Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л., 2011).

В настоящее время широко распространено представление о РС как об аутоиммунном заболевании, причиной которого является срыв механизмов центральной и периферической толерантности к миелин-ассоциированным аутоантигенам с накоплением миелинреактивных Т-лимфоцитов, развитием повторных иммунных атак против клеток собственного мозга, появлением многочисленных очагов воспаления и демиелинизации (Gonsette R. et al., 2012). Предполагается, что миелинреактивные Т-клетки воспалительного фенотипа Th1, развившиеся на периферии, проникают через ГЭБ в мозг, отвечая за воспаление, повреждение тканей, демиелинизацию и дегенерацию аксонов. Иными словами, критическим событием для развития РС считают инфильтрацию ЦНС

активированными аутореактивными Т-клетками, запускающими *in situ* воспалительный каскад с участием провоспалительных цитокинов, изменяющих прохождение сигнала через синапсы, с чем связывают процесс нейродегенерации, развивающийся при воспалительных заболеваниях ЦНС (Centonze D. et al., 2010). Провоспалительные цитокины и хемокины, протеазы, свободные радикалы, а также нейротоксические факторы опосредуют токсичность активированной микроглии по отношению к нейронам и клеткам-предшественникам олигодендроглии (Huss D. et al., 2011). Исследования последних лет показывают, что при формировании новых очагов при РС активация микроглии и гибель олигодендроцитов опережают лимфоцитарную инфильтрацию, в противоречии с тезисом о ключевой роли миелин-реактивных Т-клеток. Событием, предшествующим формированию бляшек демиелинизации и посттрансляционной модификации ОБМ, является апоптоз олигодендроцитов (Artemiadis A., Anagnostouli M., 2010). Предполагается, что ранняя гибель олигодендроцитов ведет к активации иммунной системы мозга, а расширение эпитопов за счет модификации антигенов миелина усиливает аутоиммунные реакции, выдвигая их на первый план и затеняя этиопатогенез РС. Авторы призывают к изучению самых ранних стадий болезни для прояснения причин формирования различных клинических подтипов РС. Длительное наблюдение за пациентами с переключением между неактивным РС и активным РС показало, что обострение РС ассоциировано с ростом числа Th17, но не Th1. Экспрессия ИФН- $\alpha$ RI, индуцированная ИФН- $\beta$  активация STAT-1 и апоптоз были значительно выше у Th17 по сравнению с Th1. Таким образом, экспансия на периферии ОБМ-специфических Th17, которые могут проникать в паренхиму мозга и повреждать клетки, ассоциирована с активностью болезни при РС. Однако повышенный уровень экспрессии ИФН- $\alpha$ RI делает Th17 особенно чувствительной мишенью для терапии ИФН- $\beta$  (Durelli L. et al., 2009). Тем не менее, вопреки этому заключению, Zhang X. и Markovic-Plese S. (2010) установили, что отсутствие эффекта на терапию ИФН- $\beta$  ассоциировано с исходно повышенным уровнем Th17 в периферической крови пациентов с РРРС. Многие факты указывают на особую



роль Th17 в патогенезе РС. В исследовании Knight J. et al. (2011) показано, что только Th1 вызывают гибель невральных стволовых клеток/предшественников при совместном культивировании, хотя аналогичное действие последних направлено на оба провоспалительных фенотипа - Th1 и Th17. Традиционно патогенез РС связывают с миелинреактивными CD4<sup>+</sup>T-лимфоцитами, так как основные генетические ассоциации относятся к молекулам HLA II класса, презентующим антиген этим клеткам. Однако, в последнее время накопились факты, которые возродили интерес к CD8<sup>+</sup>T-лимфоцитам, взаимодействующим с HLA I класса (Friese M., Fugger L., 2009). Установлено, что при обострении РС в периферической крови накапливаются как Th17, так и секретирующие ИЛ-17 CD8<sup>+</sup>T-лимфоциты (Tc17), по-видимому, участвуя в усилении патологии (Wang H. et al., 2011; Wingerchuk D.M. et al., 2015). Присутствие В-лимфоцитов, плазматических клеток и избыток Ig в очагах воспаления и в ЦСЖ пациентов с РС свидетельствуют о вовлечении гуморальных механизмов иммунного ответа в патогенез болезни (Reindl M., Kuenz B., Berge T., 2009). Рассматривают различные механизмы участия В-клеток в инициации и усилении воспалительного демиелинизирующего процесса в разные стадии РС. Биологическая активность аутоантител при РС все еще не ясна, но их накопление, по крайней мере, является отражением деструкции тканей ЦНС. Биологическая роль антитела против различных антигенов ЦНС не одинакова. Патогенетическое значение антитела к ОБМ до сих пор не установлено. Изучая РС с началом в детстве, O'Connor K. и соавторы обнаружили у детей с первым эпизодом острой демиелинизации антитела к ОБМ в титрах, не отличающихся от уровня у здоровых детей (O'Connor K. et al., 2010). Однако, анти-ОБМ антитела детей (пациентов и здоровых) обладали неожиданно высокой аффинностью связывания антигена, а их уровни в сыворотке пациентов соответствовали уровням в ЦСЖ. Авторы высказали предположение, что антимиелиновые высокоаффинные антитела могут проникать в ЦНС детей во время воспаления и модулировать течение РС (O'Connor K. et al., 2010).

Несмотря на многочисленные исследования, этиология РС остается не ясной и риск трансформации в РС зависит от многих факторов: начальных клинических проявлений, возраста начала заболевания, пола, данных МРТ, наличие интратекального синтеза олигоклональных IgG, окружающей среды и генетических факторов. Ряд авторов, из наиболее значимых факторов риска трансформации демиелинизирующего синдрома в РС у детей выделяют следующие: дебют заболевания после 11 лет, женский пол, ожирение (индекс массы тела более 30), пассивное курение, наличие  $\geq 1$  HLA-DRB1 аллеля при проведении генетического исследования, наличие герпесвирусной - ВЭБ или цитомегаловирус (ЦМВ) инфекции в анамнезе и уровень витамина D (Учайкин В.Ф., Шамшева О.В., 2001; Бабаченко И.В., Алексеева Л.А., Ибрагимова О.М., 2017; Peelen E. et al., 2013; Peter Van den Elsen J. et al., 2014).

### 1.3 Роль инфекций в развитии энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза

В настоящее время общепризнано, что в развитии органического поражения ЦНС у детей одной из ведущих причин является инфекционный возбудитель, однако не ясно, что служит определяющим в формировании исходов заболевания: особенности возбудителя или состояние иммунной системы ребенка. Мнения по данному вопросу противоречивы и дискуссионны. Установлено, что тяжелое течение первичной ВВЗ-инфекции у взрослых ассоциировано с редуцированным Т-клеточным ответом против ВВЗ и высокой вирусной нагрузкой (Malavige G. et al., 2008). Это подтверждено на основании анализа числа цитокин-продуцирующих мононуклеаров крови в зависимости от тяжести ветряной оспы. Установлено, что число клеток, содержащих фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и ИЛ-6, значительно ниже у больных с тяжелым течением ветряной оспы (Karadag O. et al., 2013). Важным звеном иммунной защиты против ВВЗ является продукция цитокинов врожденного и адаптивного иммунитета. В локальном и системном иммунном ответе участвуют как противовирусные, так и провоспалительные цитокины – интерфероны (ИФН): ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$ , ИФН- $\gamma$ ,

ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, хемокины: интерлейкины (ИЛ) - ИЛ-8(CXCL8) и ИЛ-10 (CXCL10), а также противовоспалительный цитокин ИЛ-10. Многие исследования содержат сведения о продукции ИФН- $\gamma$  при ВВЗ-инфекции, что говорит о важной роли этого цитокина в защите от вируса. Источником ранней продукции ИФН- $\gamma$  являются клетки врожденного иммунитета, особенно, натуральные киллеры, которые, в дальнейшем, сменяют ВВЗ-специфические CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-лимфоциты (Железникова Г.Ф. с соавт., 2013). В ряде случаев, однако, стратегии выживания вируса являются причиной тяжелого течения и неврологических осложнений при ВВЗ-инфекции, в том числе ветряночных энцефалитов. Известно, что при проникновении вируса в мозг резидентные клетки ЦНС (микроглия, астроциты и сами нейроны) обеспечивают врожденный иммунный ответ. Ранняя продукция ИФН I и II типа необходима для защиты ЦНС, за счет индукции синтеза противовирусных белков в нейронах и астроцитах. Запуск врожденного иммунного ответа в ЦНС реализуется через Toll-подобные рецепторы, локализующиеся на поверхности резидентных клеток, в частности, Toll-подобного рецептора 3 на астроцитах (Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., 2011). Так, под влиянием ИФН- $\gamma$  астроциты, активированные через Toll-подобные рецепторы 3, продуцируют ИЛ-6, что свидетельствует о связи этих двух цитокинов в локальном иммунном ответе. Кроме ИЛ-6, астроциты продуцируют также ФНО- $\alpha$  и целый ряд хемокинов, в том числе ИЛ-8(CXCL8), которые контролируют миграцию иммунных клеток из периферии в ЦНС. Нейроны тоже способны экспрессировать Toll-подобные рецепторы 3 и синтезировать ИФН- $\beta$ , ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и хемокины (Lafon M. et al., 2006). Клетки нейроглии продуцируют также ИЛ-10, который повышает выживаемость клеток мозга (Yang M., Min K., Joe E.J., 2007). Ранее Железниковой Г.Ф. и соавт. (2015) было выявлено, что у пациентов с поражением нервной системы при ветряной оспе только при вовлечении в процесс ЦНС происходит накопление в циркуляции ИЛ-6, тогда как при ветряной оспе без неврологических осложнений уровень ИЛ-6 остается в пределах «нормы» или даже ниже (Железникова Г.Ф., Лобзин Ю.В. с соавт., 2015). Не исключено, что подъем уровня ИЛ-6 в крови может служить маркером поражения ЦНС, за счет

продукции, вероятно, клетками врожденного иммунитета мозга. Подобная мысль была высказана другими авторами (Ohfu M. et al., 2001), обнаружившими ИЛ-6 в ЦСЖ детей с ветряночным менингитом. В этой связи, цитокины следует рассматривать как один из факторов прогноза течения и исходов инфекционных заболеваний.

Общепризнана роль инфекционных возбудителей в развитии острого диссеминированного энцефаломиелита. У человека, чаще в подростковом возрасте, вызывать ДЭМ могут различные патогены; при этом клинические проявления и патологические изменения в ЦНС настолько сходны с первым эпизодом РС, что создают трудности проведения дифференциальной диагностики этих заболеваний. Однако, ДЭМ, в отличие от РС, при соответствующей терапии, в большинстве случаев, заканчивается полным выздоровлением.

Многочисленные факты тесной связи РС с хронической инфекцией свидетельствуют о возможной роли инфекционного агента как триггера процессов воспаления и дегенерации в ЦНС. Известно, что некоторые вирусы могут инициировать процессы демиелинизации у человека и грызунов с помощью различных механизмов: прямой вирусной инфекции олигодендроглии с гибелью клеток и высвобождением миелина; повреждения олигодендроглии или миелиновых оболочек медиаторами воспаления в ходе противовирусного ответа; активации иммунного ответа против компонентов олигодендроглии или миелина (Stolman S., Hinton D., 2001). Ряд вирусов обладает способностью напрямую индуцировать процесс демиелинизации, что легло в основу создание вирус-индуцированных экспериментальных моделей РС на мышах, инфицированных вирусом мышиноного энцефаломиелита (Theiler's virus) (McCarthy D., Richards M., Miller S., 2012). Оригинальная гипотеза, предложенная Lipton H. et al. (2007), рассматривает каждый случай РС как отдельную болезнь, вызванную одним вирусом и представляющую определенный образец персистирующей вирусной инфекции. Наибольшее внимание в качестве кандидатных этиопатогенетических факторов РС привлекают два герпес-вируса –ВГЧ-6 и ВЭБ (Garcia-Montojo M. et al., 2011; Srivastava P., Mujataba A., Manmohan S., 2012). Ряд исследователей

подтверждают мнение, что инфекционные агенты играют роль триггера процесса в развитии РС в синергизме с другими факторами окружения и генетической предрасположенностью (Smyk D. et al., 2014; Venkatesan A., Johnson R., 2014). Результаты экспериментальных и клинических исследований подтверждают наличие вероятной взаимосвязи между инфекцией и развитием и/или обострениями РС, которая включает как механизмы молекулярной мимикрии, так и расширения эпитопов или побочной (bystander) активации клеток иммунной системы мозга (Libbey J., Cusick M., Fujinami R., 2014). Факты свидетельствуют, что среди всех нейротропных вирусов наиболее тесно связаны с РС герпес-вирусы (Иванова Г.П., 2012; Cusick M., Libbey J., Fujinami R., 2013; Smyk D. et al., 2014; Venkatesan A., Johnson R., 2014). Garcia-Montojo M. et al. (2011) установили достоверную связь между обнаружением в крови больных РС ВГЧ-6 и частотой, а также тяжестью обострений. Большой пул исследований подтверждает связь между ВЭБ и РС. Например, показано, что у пациентов с клинически изолированным синдромом повышен клеточный и гуморальный ответ к ядерному антигену ВЭБ (EBNA-1), при этом высокие титры IgG-антител к EBNA-1 могут быть использованы как прогностический маркер конверсии клинически изолированного синдрома в РС и прогрессии болезни (Lünemann J. et al., 2010). У пациентов с начальной стадией РС в ЦСЖ повышено содержание CD8<sup>+</sup>T-клеток и IgG-антител, распознающих EBNA-1 (Jaquiury E. et al., 2010). Показано, что EBNA-1-специфические CD4<sup>+</sup>T-лимфоциты, обнаруживаемые у больных РС, гораздо чаще перекрестно реагируют с антигенами миелина, чем с другими аутоантигенами, возможно, участвуя тем самым в развитии РС (Lünemann J. et al., 2008). В многолетнем клиническом исследовании установлен высокий риск перехода хронического лейкоэнцефалита у детей в РС, причем значимыми провоцирующими факторами являются смешанная (ВГЧ-6 и ВЭБ) этиология лейкоэнцефалита, возраст (пубертатный период), пол (женский) и гормональный статус пациентов (Иванова Г.П., 2012). Несмотря на обнаружение герпесвирусной инфекции у большинства больных РС, роль разных герпес-вирусов в патогенезе РС далеко не однозначна. Развивающийся в детстве «педиатрический» РС

представляет уникальную возможность изучения роли этих вирусных инфекций в его развитии в контексте определенного HLA-генотипа. Waubant E. et al. (2011) установили ассоциацию наличия антител к ядерному антигену-1 ВЭБ (EBNA-1) с повышенным, а перенесенной давней инфекции ЦМВ – с пониженным риском развития раннего РС. Хотя при анализе данных анамнеза в целом, связь давней инфекции ВПГ 1 типа с развитием РС не подтвердилась, в этом аспекте обнаружено четкое взаимодействие наличия вируса и HLA-DRB1 генотипа. У детей, не имеющих аллель DRB1\*15 в HLA-генотипе, инфекция ВПГ 1 типа сочеталась с увеличенным риском РС, в то время как у позитивных по DRB1\*15 детей был обратный эффект (Waubant E. et al., 2011). Следовательно, инфицирование широко распространенными вирусами в раннем детстве может как повышать, так и снижать риск развития раннего РС, иногда в связи с наличием определенного HLA-генотипа. Особенность ВЭБ - в кодировании вирусного гомолога иммуносупрессивного цитокина ИЛ-10, при этом ВЭБ- ИЛ-10 идентичен клеточному более чем на 80% (Железникова Г.Ф., 2007). Множество фактов указывает на связь между инфицированием ВЭБ и последующим развитием РС. Важно, что риск развития РС чрезвычайно мал у ВЭБ-негативных лиц, но возрастает в несколько раз после инфицирования ВЭБ. Решающее значение имеет время первичной инфекции ВЭБ. Так, у лиц перенесших первичную ВЭБ - инфекцию (часто в форме инфекционного мононуклеоза) в подростковом или молодом возрасте, в 2-3 раза выше риск заболевания РС, чем инфицированные в раннем детстве (Ascherio A., Munger K.J., 2010). В недавнем масштабном исследовании (Gustavsen M. et al., 2014) охватившем 756 пациентов с РС и 1090 здоровых жителей Норвегии, снова подтверждена достоверная ассоциация инфекционного мононуклеоза с повышенным риском развития РС.

Pender M. (2011) предложил гипотезу, состоящую из 4 положений, отчасти обоснованных фактами и проясняющих связь ВЭБ-инфекции, наряду с другими факторами, с развитием РС: 1. ВЭБ-инфекция существенна для развития РС; 2. ВЭБ вызывает РС у генетически чувствительных лиц, инфицируя аутореактивные В-клетки, проникающие в ЦНС, где они продуцируют

патогенные аутоантитела и обеспечивают костимулирующие сигналы к выживанию аутореактивных Т-клеток, которые в отсутствие этих сигналов подверглись бы апоптозу; 3. чувствительность к развитию РС после перенесенной ВЭБ-инфекции зависит от генетически детерминированного количественного дефицита CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, которые в норме строго контролируют ВЭБ-инфекцию; 4. Контакт с солнечным светом и достаточный уровень витамина D в организме защищают от развития РС, способствуя росту числа CD8<sup>+</sup> Т-клеток, контролирующих ВЭБ-инфекцию (Pender M., 2011). В подтверждение этой гипотезы инфицированные ВЭБ клетки были обнаружены в менингеальных инфильтратах, которые связаны с образованием очагов демиелинизации в сером веществе мозга при РС (Вø L., 2009). Измеряя сывороточный уровень витамина D (25-ОН-D) и IgG-антитела к EBNA-1 в период, предшествующий первым клиническим проявлениям РС - клинически изолированный синдром, Décard B. et al. (2012) установили, что дефицит витамина D и высокие титры антител к EBNA-1 могут служить факторами прогноза развития клинически изолированного синдрома через 2-3 года. Другая группа авторов (Lucas R. et al., 2011), оценивая ВЭБ-инфекцию как фактор риска первого клинического диагноза РС, измерили не только ВЭБ-специфические IgG, но и вирусную нагрузку ВЭБ - количество дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в 282 случаях первого клинического диагноза и контроле (n=582). Не обнаружили различий в содержании вирусной ДНК, но подтвердили, что высокий уровень IgG к ВЭБ в анамнезе являются факторами риска первого клинического диагноза РС в контексте статуса HLA-DRB1\*1501. Кроме того, выявили дополнительные взаимосвязи между высокими титрами анти-EBNA антителами и полиморфизмами единичных нуклеотидов (SNPs) генов HLA-A и антигена цитотоксических Т-лимфоцитов-4 (CTLA-4). Авторы заключают, что давняя, но не текущая ВЭБ-инфекция ассоциирована с риском первого клинического диагноза РС. Эта ассоциация может изменяться под влиянием вариантов генов, относящихся к иммунному ответу. Мета-анализ 30 публикаций из электронной базы данных в Medline до 2009 года, посвященных ВЭБ-

инфекции как фактору риска РС, позволил установить достоверную связь РС с подъемом анти-EBNA IgG, анти-EBNA-1 IgG и IgG-АТ к антигену вирусного капсида, но не IgG-антител к раннему антигену ВЭБ (анти-ЕА IgG) (Santiago O. et al., 2010). О дефекте иммунной защиты против ВЭБ-инфекции при РС свидетельствуют и данные Yea C. et al. (2013), изучивших частоту выделения вируса через рот у детей с РС и здоровых. Вирусную ДНК определяли методом PCR в смывах из ротовой полости и обнаружили более чем у половины (54%) из 22 пациентов с давней ВЭБ-инфекцией и только у 20% здоровых носителей вируса (n=77). Эти соотношения сохранялись и при длительном обследовании. При этом частота выделения других герпес-вирусов (ВПГ 1 типа, ЦМВ, ВГЧ-6 и вируса герпеса человека 7 типа) у детей с РС не отличалась от контроля. Повышенная частота реактивации ВЭБ обнаруживает селективное снижение иммунологического надзора за ВЭБ-инфекцией у детей с РС (Yea C. et al., 2013). Помимо иммуномодулирующих свойств, ВЭБ обладает способностью активировать эндогенные ретровирусы человека, роль которых в патогенезе РС активно изучается в последние годы. Эндогенные ретровирусы человека занимают 5-8% геномной ДНК человека, не способны к репликации, несмотря на экспрессию индивидуальных генов в различных тканях. Некоторые гены эндогенных ретровирусов человека идентифицированы в виде транскриптов или белков в ЦНС, часто в контексте воспаления. Особое внимание привлекает ретровирус семейства W эндогенных ретровирусов человека, ассоциированный с РС, который рассматривают как биомаркер болезни и эффектор изменений иммунной реактивности (Antony J. et al., 2011). Получены строгие доказательства наличия связи между развитием РС и наличием элементов MSRV. Perron H. et al. (2012) обнаружили протеин оболочки энтеровирусов в сыворотке пациентов с РС в 73% случаев против < 4% у здоровых доноров. Экспрессия рибонуклеиновой кислоты (РНК) энтеровирусов в периферической крови, число копий ДНК значительно преобладали у пациентов с РС. Важно, что число копий ДНК энтеровирусов по сравнению с РППС или клинически изолированным синдромом было значительно выше у пациентов с



прогрессирующим (вторично или первично) РС. Появляются сообщения о клинической значимости обнаружения вируса или анти-ВГЧ-6 антитела у пациентов с РС. Например, Simpson S. et al. (2012) показали, что у 145 пациентов с РРРС титры анти-ВГЧ-6 IgG в сыворотке позитивно коррелируют с риском обострения, причем средние титры антител почти втрое выше у женщин, чем у мужчин с прогрессирующим РС. Полагают, что ВГЧ-6-инфекция или факторы, ассоциированные с иммунным ответом против ВГЧ-6, могут влиять на клиническое течение РС. Garcia-Montojo M. et al. (2011), обследуя в течение 24 месяцев 54 пациентов с РС, получавшим терапию ИФН- $\beta$ -1b, подтвердили, что ДНК ВГЧ-6 в крови и сыворотке пациентов выявляется значительно чаще в фазе обострения, чем ремиссии. Пациенты с реактивацией ВГЧ-6 имели высокий риск развития тяжелых обострений и слабого ответа на терапию ИФН- $\beta$ -1b. Изучая взаимодействие вируса с HLA-генотипом, у пациентов с РС обнаружили тесную взаимосвязь между активной ВГЧ-6 инфекцией и экспрессией трансактиватора МНС II класса (СИТА/МНС2ТА) (Alvarez-Lafuente R. et al., 2010; Dominguez-Mozo M. et al., 2009). Этот фактор контролирует экспрессию гена МНС II клетками иммунной системы и поэтому может быть мишенью стратегии уклонения вируса от иммунного ответа. У пациентов с РС и признаками реактивации ВГЧ-6 почти в половине случаев был обнаружен более редкий аллель гена МНС2ТА — rs4774C, гораздо чаще, чем у пациентов без реактивации ВГЧ-6А. Кроме того, установили, что ВГЧ-6А-позитивные пациенты с минорным аллелем rs4774C гена МНС2ТА склонны к прогрессированию РС в течение 2 лет наблюдения и к отсутствию ответа на терапию ИФН- $\beta$ . Все эти факты подтверждают наличие связи между реактивацией герпес-вирусов и обострением или прогрессией РС. Высказывается предположение, что один инфекционный агент не может быть выделен как фактор этиологии РС. Более вероятно, что комплексное взаимодействие между разными вирусами способствует активации аутореактивных Т-лимфоцитов с поражением клеток-мишеней в ЦНС (Cusick M., Libbey J., Fujinami R., 2013). Анализ параметров иммунной защиты при разном течении лейкоэнцефалита показал, что

хроническое течение инфекции сопряжено с абберациями ответа цитокинов по сравнению с острым течением, характеризуясь значительно повышенным уровнем продукции *in vivo* и *in vitro* ФНО- $\alpha$  при дефиците ответов ИФН- $\gamma$  и ИЛ-10. В ЦСЖ пациентов соотношения цитокинов были сходны – высокий уровень ФНО- $\alpha$  при дефиците ИФН- $\gamma$  и отсутствии ИЛ-10, наряду с повышенным уровнем свободного ОБМ в сочетании с системным антительным и клеточным ответом к этому аутоантигену (Иванова Г.П. с соавт., 2012). В этой связи, не исключено, что именно нарушение протективных механизмов противовирусной защиты, ассоциированное с подростковым возрастом, полом (чаще у девочек) и отклонениями гормонального статуса (Иванова Г.П., 2012), служит причиной хронического течения сочетанной ВЭБ+ВГЧ-6 нейроинфекции, создавая условия для развития РС. Роль иных герпес-вирусов в развитии РС также обсуждается, установлена измененная реактивность к ВПГ 1 типа у больных с РС, но рассматривать ВПГ 1 типа как возможный фактор этиопатогенеза РС пока не следует (Rizzo R. et al., 2012). Тем не менее, показано, что у детей имеется связь перенесенной ранее инфекции ВПГ 1 типа с развитием РС, но характер этой связи зависит от генотипа HLA-DRB1\*15 (Waubaut E. et al., 2013). Антитела класса IgG к вирусу варицелла-зостер (синонимы:  $\alpha$ -герпесвирус, ВВЗ, ВГЧ-3) часто обнаруживаются в сыворотке крови и ЦСЖ у пациентов с РС (Sellner J. et al., 2010; Skorstad G. et al., 2009) но их синтез, по-видимому, осуществляется в рамках полиспецифического ответа, связанного с воспалительным процессом в ЦНС и формированием третичных лимфоидных органов (Sellner J. et al., 2010; Skorstad G. et al., 2009). Имеются отдельные сообщения о связи между реактивацией ВВЗ-инфекции и обострением или прогрессией РС. Ordoñez G. et al. (2010) обнаружили в стадии обострения РРРС высокий уровень ДНК ВВЗ в лимфоцитах и ЦСЖ пациентов, как и обилие ВВЗ-подобных вирусных частиц при электронной микроскопии ЦСЖ. Оба признака реактивации ВВЗ-инфекции отсутствовали в стадии ремиссии. Исследование ЦСЖ больных с прогрессирующим течением РС выявило ДНК ВВЗ в 65%, а вирусные частицы — в 30% случаев, но признаки реактивации ВВЗ были менее выражены, чем у

пациентов с обострением РРРС (Ordoñez G. et al., 2010). Иными словами, клинические формы РС ассоциированы с разным течением ВВЗ-инфекции. Самым сомнительным кандидатом на этиопатогенетическую роль при РС является цитомегаловирус (синонимы:  $\beta$ -герпесвирус, ЦМВ, вирус герпеса человека 5 типа). Имеются отдельные сообщения о возможном участии ЦМВ-инфекции в патогенезе РС (Angelini D. et al., 2013; Comabella M. et al., 2012; Jilek S. et al., 2008; Sanadgol N. et al., 2011). Одним из доказательств правомерности гипотезы о вирусной этиологии РС считают aberrации иммунной реактивности против вирусов у больных РС (Tselis A., 2011). Так, установлено характерное для пациентов с РС изменение экспрессии клетками врожденного иммунитета некоторых Toll-подобных рецепторов, распознающих вирусы. Например, Johnson T. et al. (2013), изучая функциональную активность Toll-подобных рецепторов мононуклеаров периферической крови пациентов с РРРС, выявили относительно низкий базальный уровень экспрессии Toll-подобных рецепторов 8 типа и значительно сниженную продукцию ИЛ-12 $\beta$  в ответ на стимуляцию агонистом этого рецептора, по сравнению с мононуклеарами периферической крови здоровых доноров. С другой стороны, в ЦСЖ, но не в крови пациентов с РРРС в фазе обострения обнаружено повышенное количество плазмацитоидных дендритных клеток, распознающих вирусы через Toll-подобных рецепторов 9 типа, по сравнению с фазой ремиссии или контролем (невоспалительные заболевания ЦНС) (Longhini A. et al., 2011). Характерным признаком РС служит появление в ЦСЖ больных иммуноглобулинов (Ig), реагирующих с разнообразными инфекционными агентами, чаще с вирусами кори, краснухи и ВВЗ. Этот неспецифический интратекальный синтез Ig в настоящее время связывают с третичными лимфоидными органами, образующимися при воспалительных реакциях в ЦНС. Предполагают, что в третичных лимфоидных органах происходит экспансия не только клонов локальных В-клеток, стимулированных антигенами мозга, но и В-клеток, рекрутированных из крови и синтезирующих Ig против различных вирусов (Bonnan M., 2014). Несколько

ранее Nøimoу T. et al. (2010) предложили гипотезу о роли идиотипического взаимодействия В- и Т-клеток в патогенезе РС (Holmøy T. et al., 2010).

Изучая происхождение олигоклональных IgG к кори, ВВЗ и ВПГ 1 типа при РС, Skorstad G. et al. (2009) установили, что в ЦСЖ пациентов с РС присутствуют в повышенном количестве клоны вирус-специфических В-клеток, способных спонтанно синтезировать олигоклональные IgG к этим вирусам. Так, у всех 6 обследованных пациентов с РС клетки ЦСЖ, но не мононуклеары периферической крови, секретировали *in vitro* IgG к одному или двум из трех тестируемых вирусов (Skorstad G. et al., 2009). Авторы заключают, что большинство больных РС ранее перенесли вирусную инфекцию (чаще герпесвирусную), в подтверждение роли ранней экспозиции этих вирусов в патогенезе РС. Следует отметить, что Sellner J. et al. (2010), сравнивая частоту выявления и уровни IgG-антител к герпес-вирусам 1-6 (ВПГ 1 типа, ВПГ 2 типа, ВВЗ, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6) у пациентов с разной специфичностью аутоантител, установили, что у больных с оптиконейромиелитом, имеющих ауто-антитела к аквапорину 4 (AQP4<sup>+</sup>), гораздо чаще выявлялись антитела к ЦМВ, но реже к ВЭБ, чем у AQP4<sup>-</sup> пациентов с обычным РС. Кроме того, у AQP4<sup>+</sup> пациентов IgG-ответ к ВЭБ и ВВЗ был значительно ниже, чем у AQP4<sup>-</sup> больных, тогда как IgG-ответ к ВПГ у них был выше, чем в контроле. Авторы предполагают, что разнообразие патогенеза аутоиммунных заболеваний ЦНС может быть обусловлено нарушением взаимодействия иммунной системы хозяина с различными герпес-вирусами (Sellner J. et al., 2010).

К настоящему времени в патогенезе развития как РС, так и ДЭМ не исключается участие инфекционного агента, однако международные стандарты терапии воспалительных демиелинизирующих заболеваний, в том числе диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза, направлены только на иммуносупрессию и борьбу с аутоиммунным процессом и не включают препараты этиотропного действия, что возможно и является одним из факторов неблагоприятного течения заболевания. То есть, в настоящее время общепризнано, что иммунный ответ на вирусы, обладающие тропностью к ЦНС,

включает общие механизмы врожденного и адаптивного иммунитета, но степень выраженности каждого из факторов защиты может варьировать в зависимости от особенностей взаимодействия конкретного вируса с иммунной системой хозяина. В настоящее время в клинической инфекционной иммунологии широко распространена оценка ответа системы цитокинов (ЦК) как главного фактора инициации и регуляции воспалительных реакций на местном и системном уровнях защиты, позволяющая прогнозировать дальнейшее течение болезни и ее исход (Железникова Г.Ф. с соавт., 2016). При вовлечении в процесс ЦНС продукция ЦК осуществляется резидентными клетками мозга и иммунными клетками, мигрирующими в ЦНС из периферии (Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., 2011). Этот ответ дополняет реакцию клеток системного врожденного и адаптивного иммунитета, который наиболее адекватен при остром течении нейроинфекций, способствуя выздоровлению без резидуальных последствий. В прежних иммунологических исследованиях, проведенных в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней, установлено, что неблагоприятное течение воспалительных заболеваний ЦНС ассоциировано с особенностями системной продукции ЦК. В частности, нами ранее было показано, что слабый системный ответ ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и ИЛ-10 на первой неделе ветряной оспы ассоциирован с тяжелым течением болезни и риском развития ветряночного энцефалита с подъемом уровня этих ЦК в крови на 2-й неделе от начала ветряной оспы (Скрипченко Е.Ю., 2013). Совершенно очевидно, что этиология заболевания определяет особенности течения воспалительного процесса в ЦНС. Однако, до настоящего времени у детей не достаточно изучен этиологический аспект иммунопатогенеза при различных воспалительных заболеваниях ЦНС, что и представлено в данной работе.

Схожесть клиники ЭФ, ДЭМ и РС у детей, различный характер течения, сложность прогнозирования характера течения и исхода заболеваний обуславливают поиск дополнительных критериев диагностики и прогноза. Проникновение возбудителя в ткань мозга приводит к запуску воспалительных, демиелинизирующих, аутоиммунных, нейродегенеративных процессов,

изменению проницаемости ГЭБ, системной и интратекальной активации иммунологических реакций. Общеизвестна роль инфекционного и аутоиммунного факторов в развитии демиелинизирующих заболеваний, приводящих к воспалению и повреждению миелиновой оболочки, аксона и нейродегенерации. Лабораторные показатели позволяют оценить патогенетические процессы, что способствует своевременной коррекции терапии, прогнозу характера течения заболевания и его исхода. В последнее время уделяется большое внимание исследованию в ЦСЖ и сыворотке крови маркеров специфичных для повреждения нейронов, глии, миелина, исследованию иммунологических показателей, непосредственно участвующих в регуляции и иммунопатогенезе заболеваний центральной нервной системы (Алексеева Л.А. с соавт., 2014; Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А., с соавт., 2016; Алексеева Л.А. с соавт., 2017; Capodivento G. et al., 2017). Для оценки нарушения проницаемости ГЭБ, как системного, так и интратекального гуморального иммунного ответа используют определение в сыворотке крови и ЦСЖ альбумина, иммуноглобулинов с последующим расчетом белковых индексов - альбуминового, иммуноглобулинового и индекса интратекального синтеза иммуноглобулинов (ИИС IgG). Увеличение интратекального синтеза IgG, наряду с присутствием олигоклональных полос иммуноглобулинов в ЦСЖ и сыворотке крови являются характерными для РС и других демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы (Тотлян Н.А. с соавт., 2012; Скрипченко Н.В. с соавт., 2012; Алексеева Л.А. с соавт., 2014; Скрипченко Н.В. с соавт., 2017; Reiber H. et al., 2009; Di Pauli F. et al., 2010; Sladkova V. et al., 2014; Abdelhak A. et al., 2017; Beseler C. et al., 2017), однако, не всегда их использование является эффективным для диагностики и прогноза течения РС, а при энцефалитах и ДЭМ они изучены недостаточно. Именно решение этой проблемы представлено в данной работе.

В последние годы значимое место в патогенезе различных воспалительных заболеваний ЦНС уделяется сосудистому фактору, в частности развитию васкулитов.

Васкулиты сосудов ЦНС описаны при различных инфекциях, возбудителями которых являются вирусы: иммунодефицита человека (ВИЧ, HIV), варицелла-зостер (ВВЗ, *Virus varicella zoster*), Эпштейна-Барр (ВЭБ, *Virus Epstein-Barr*), герпес-вирус человека 6 типа (ВГЧ-6, *Human herpes 6*) и цитомегаловирус (ЦМВ, *Cytomegalovirus*), парвовирус В19 (ПВ-19, *Parvovirus B19*); бактерии: трепонема палидум (*Treponema pallidum*), боррелия бургдорфери (*Borrelia burgdorferi s.l.*), стрептококки (*Streptococci spp.*); грибы - возбудители аспергиллеза (*Aspergillosis*), мукомикоза (*Mucormycosis*), кокцидиомикоза (*Coccidioidomycosis*), кандидоза (*Candidosis*); простейшие – токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*) и некоторые другие представители. Причиной повреждения сосудов при инфекциях может быть, как прямое воздействие в результате инвазии инфекционного агента в эндотелиоциты, так и опосредованное через провоспалительные цитокины (ИЛ-6, ИЛ-1, ФНО- $\alpha$ ), металлопротеиназы 1 и 2 типов, иммунные комплексы, аутоантитела и клеточную аутоагрессию (Karoli N.A., Orlova E.E., Rebrov A.P., 2006). В отличие от общей системы циркуляции крови, по данным большинства авторов, морфологически капилляры мозга характеризуются прочной межэндотелиальной связью, отсутствием пор и фенестр между эндотелиоцитами, сплошной базальной мембраной (Braun K.M., 2006; Heather A.V. M., Gallentine W.B., Susanne M.B., 2016; Farrel C.L., Risau W., 1994; Rhodin J.A.G., 2005; Schlosshauer B., 2005). Эндотелиоциты, благодаря плотным контактам друг с другом, образуют своеобразный капиллярный канал с очень тонкой стенкой. Базальная мембрана полностью покрывает эндотелиоциты и контактирует с пресинаптической мембраной отростков астроцитов. Отличительная особенность в строении эндотелия церебральных капилляров: уплотненные межклеточные контакты, многочисленные, более мелкие пиноцитозные пузырьки, мелкие интрацеллюлярные поры, обеспечивают важную возможность избирательного разнонаправленного обмена, характерного для ГЭБ (Завгородняя А.Н., Малахов В.А., 2006).

Известно, что инфекционные возбудители, при попадении в организм, преодолевают биологические барьеры слизистых оболочек и распространяются преимущественно гематогенным путем, вызывая бактериемию или вирусемию.

Вследствие этого активируются иммунные реакции, направленные как на элиминацию микроорганизма, так и на деструкцию клеток организма хозяина. По данным ряда авторов, инфекции являются мощным триггером воспалительного ответа (Giesser B.S. et al., 1992; White T.M., Gilden D.H., Mahalingam R., 2007; Askalan R. et al., 2011). Помимо иммунологических изменений, в сосудистом русле патоген контактирует с эндотелиальным слоем стенки кровеносных сосудов, что приводит к многочисленным нарушениям функций эндотелия, а также к васкулиту (Giesser B.S. et al., 1992; White T.M., Gilden D.H., Mahalingam R., 2007; Askalan R. et al., 2011). Под васкулитом понимается патологический процесс, характеризующийся воспалением и некрозом сосудистой стенки, периваскулярной зоны, что приводит к ишемическим изменениям органов и тканей. В настоящее время доказана роль инфекционных агентов в повреждении сосудистого русла (Aosasa S. et al., 2008; Finney S.J., Evans T.W., 2008). Отечественные исследователи при вирусных энцефалитах доказали сосудистый генез массивных некрозов (Насыров Р.А., Маньков М.В., 2006; Малеев В.В., 2009). Общеизвестно, что герпесвирусная инфекция сопровождается повреждением сосудов. Описаны случаи развития васкулита с последующим развитием кровоизлияний и тромбозов при ВВЗ-инфекции (Скрипченко Е.Ю., 2013; Aosasa S. et al., 2008). Патоморфологическое исследование, по данным ряда авторов, при микроскопии позволило подтвердить явления васкулита, в основном, мелких сосудов (артерий, венул) с поражением, преимущественно, моста и продолговатого мозга (Finney S.J., Evans T.W., 2008). В оболочках полушарий мозга и мозжечка, а также в белом веществе больших полушарий выявляются небольшие очаги васкулита. Инфильтраты представлены, в основном, лимфоцитами и моноцитами и локализуются вокруг сосудов, образуя муфты. По данным Деконенко Е.П. с соавт. (2008), при гистологическом исследовании мозговой ткани выявляется гранулематозный менингоэнцефалит, который сопровождается нарушением проницаемости стенок сосудов и наличием периваскулярных кровоизлияний и плазморрагий (Деконенко Е.П., Шишкина Л.В., 2008) На гранулематозный характер поражений сосудов при ВВЗ-энцефалите указывают ряд авторов, изучавших это заболевание (Berger T.M.,



Caduff J.H., Gebbers J.O., 2008; Vollmer T.L. et al., 2008). Выраженные поражения сосудов в миокарде, легких, почках и других органах выявляются в виде полнокрывия и геморрагий. По особенностям вирусного поражения сосудов, ВВЗ-энцефалит некоторые авторы определяют как ангиопатию с поражением сосудов большого и малого калибра (Рудометов Ю.П., Уманский К.Г., 2006; Kleinschmidt-DeMasters B.K., Gilden D.H., 2010).

Особое место среди инфекционных заболеваний, сопровождающихся поражением сосудов, придается болезни Лайма, вызываемой *B. Burgdorferi*. В литературе имеются описания церебрального артериита крупных и мелких сосудов и миелита на фоне инфекции, обусловленной *B. Burgdorferi* (Keil R. et al., 2007; Klingebiel R. et al., 2009). Боррелии обладают способностью прикрепляться к клеткам эндотелия, особенно поврежденного. В результате этого возникают периваскулярные инфильтраты (состоят из лимфоцитов, макрофагов, плазмоцитов), развиваются васкулиты с выраженными лимфоцитарно-гистиоцитарными изменениями в сердце, печени, суставах, оболочках мозга и нервных корешках (Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., 2008). При боррелиозе полиорганность поражения связывают именно с развитием системных васкулитов. Не исключается и роль иммунокомплексных и генетических механизмов в развитии васкулитов (Тотлян Н.А. с соавт., 2012; Брюхов В.В. с соавт., 2014). Концепция о иммунокомплексной природе васкулитов базируется на классических исследованиях (Cochrane C.G., Koffler D., 2006). При иммунизации чужеродным антигеном воспалительные изменения в сосудах наблюдаются одновременно со снижением концентрации антигена в кровяном русле, увеличением титров специфических антител, образованием циркулирующих иммунных комплексов и гипокомплементемией. Иммунные комплексы образуются в условиях избытка антигена и откладываются в стенках сосудов, проницаемость которых повышена. Повышение проницаемости сосудов обусловлено гистамином, брадикинином и лейкотриенами, высвобождаемыми тромбоцитами и тучными клеткам под действием IgE. Активация комплемента обусловлена отложением иммунных комплексов, в частности – образованием фрагмента C5a, привлекающего

нейтрофилы, которые инфильтрируют сосудистую стенку, фагоцитируют иммунные комплексы и высвобождают повреждающие сосудистую стенку ферменты. Далее в сосудистой стенке появляются лимфоциты и макрофаги. В итоге просвет сосуда уменьшается и возникает ишемия тканей, с чем и связаны проявления заболевания (Завгородняя А.Н., Малахов В.А., 2006; Головченко Ю.И., Трещинская М.А., 2008; Шляхто Е.В. с соавт., 2014; Risau W., 1994; Farrel C.L., Inagami T., Naruse M., Hoover R., 2005; Rhodin J.A.G., 2005; Braun K.M., 2006).

Диагностика церебральных васкулитов до настоящего времени представляет определенные трудности, поскольку клинические симптомы мало специфичны и встречаются при ряде воспалительных заболеваний ЦНС, а лабораторные тесты: антинейтрофильные антитела (ANCA), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК), криоглобулины, коагуляционные тесты, тромбоциты и скорость оседания эритроцитов изменяются лишь при отдельных формах. Значительно большей чувствительностью обладают маркеры эндотелиальной дисфункции: молекулы адгезии сосудистого эндотелия: E- и P-селектин, эндотелин-1, sVCAM-1 (soluble vascular cellular molecula), а также методики определения количества десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов (ДЦЭЦ) в периферической крови (Karoli N.A., Orlova E.E., Rebrov A.P., 2006). Общеизвестно, что Д-димер является высокоспецифичным и чувствительным маркером тромбообразования. Его уровень повышается при различных патологических состояниях, которые сопровождаются усиленным фибринолизом: геморрагические осложнения, инфекции, заживление ран, присутствие в крови ревматоидного фактора и т.п. (Папаян Л.П., Князева Е.С., 2002). Его физиологический уровень позволяет с точностью до 98% исключить состояния, сопровождающиеся повышенным тромбообразованием. Установлено увеличение Д-димера при таких патологических состояниях как диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, онкологических заболеваниях, болезнях печени, обширных гематомах, беременности (Futura M. et al., 2006; Bates S.M. et al., 2007; Border J.A. et al., 2009). Поскольку тромбозы являются частым осложнением многих инфекционных заболеваний

(бактериальной и вирусной этиологии), определение Д-димера является необходимым звеном в контроле за процессом тромбообразования.

Один из прямых маркеров повреждения эндотелия – степень его десквамации, которую оценивают по количеству циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов в крови по методике Hladovec J. (1978) (Hladovec J., 1978; Ferrara N., 2007; Guerci B., Kearney-Schwartz A., 2007). В ряде публикаций за последние годы указывается на увеличение циркулирующих в крови эндотелиоцитов детей с гнойными менингитами и вирусными энцефалитами, у беременных женщин при гестозе, пациентов, перенесших инфаркт миокарда, а также у пациентов с гипертонической болезнью, сердечно-сосудистой недостаточностью и онкологической патологией (Егорова Е.С., 2010; Cai H., Harrison D.G., 2008). При оценке функционального состояния эндотелия у больных ишемической болезнью сердца было установлено увеличение количества циркулирующих эндотелиальных клеток до  $7,5 \pm 1,4$  клеток в 100 мкл. У здоровых лиц, по данным Hladovec J. (1978) количество циркулирующих эндотелиоцитов в крови – от 2 до 4 кл/мкл. Описанные выше показатели указывают на эндотелиальную дисфункцию и могут быть использованы в качестве маркера повреждения сосудов для уточнения патогенеза различных воспалительных заболеваний (Hladovec J., 1978).

В последние годы большое значение в диагностике васкулитов приобретает МРТ, поскольку биопсия, несмотря на высокую точность, остается достаточно инвазивной методикой. Демиелинизирующие заболевания ЦНС традиционно не относятся к группе васкулитов, но, согласно существующим диагностическим стандартам, нередко требуют проведения дифференциального диагноза с ними (Peter A., 2012; Höftberger R., Lassmann H., 2017). Тем не менее, существующие представления о патогенезе РС и данные о наличии структурных изменений, полученные при патоморфологических исследованиях и МРТ диагностике, свидетельствуют о перивенулярном расположении бляшек демиелинизации, расширении венул в центре очагов (Filippi M. et al., 2016; Mistry N. et al., 2017). Перивенулярное расположение очагов описано и при других воспалительных заболеваниях ЦНС, таких как ЭФ и ДЭМ (Егорова Е.С., 2010).

Вопросы взаимосвязи инфекции с демиелинизирующими заболеваниями также привлекает внимание исследователей различных стран. Все сказанное свидетельствует, что при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС поражение мелких сосудов, вероятно, является одним из звеньев патогенеза, а инфекции - этиологическим фактором как демиелинизации, так и церебрального васкулита, что определяет актуальность данного исследования.

#### 1.4 Генетические аспекты энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза

Прогресс знаний в области иммунологии, молекулярной биологии, генетики в последние годы позволяет расшифровывать механизмы развития различных инфекционных заболеваний, прогнозировать развитие тяжелых и осложненных форм (Лабжинов П.А., 2016). ВПГ является наиболее частым возбудителем ЭФ в человеческой популяции, летальность при котором достигает 5-28%, а стойкий неврологический дефицит в исходе заболевания имеет место у 9-13% пациентов (James S.H., Kimberlin D.W., Whitley R.J., 2009). Известно, что ВПГ инфицировано до 80-100% населения земного шара, однако частота встречаемости тяжелой формы герпетической инфекции, такой как ЭФ не превышает 1,2 на 100 тыс. населения (Scheld W., Whitley R.J., Marra C.M., 2014). Принято считать, что тяжелые формы герпесвирусных инфекций развиваются на фоне дефекта иммунологической защиты организма. В мире известно более 150 форм иммунодефицитов и свыше 120 генных дефектов; идентифицировано более 4500 мутаций (Латышева Е.А., 2013). В литературе описано несколько врожденных дефектов иммунной системы, значительно повышающих риск развития ЭФ и аутоиммунных заболеваний головного мозга, ассоциированных с герпес-вирусами (Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. с соавт., 2016; Скрипченко Е.Ю. с соавт., 2017; Суспицын Е.Н. с соавт., 2017). К генетическим факторам риска развития герпетического энцефалита относят мутации в генах, кодирующих белки UNC-93B1, Toll-подобный рецептор 3, ИФН $\gamma$ -R, TRIF, TRAF3, TBK1

(Sancho-Shimizu V. et al., 2009; Pérez de Diego R. et al., 2010; Herman M. et al., 2012; Lim H.K. et al., 2014). Как правило, у больных с вышеуказанными дефектами отсутствуют количественные и качественные лабораторные изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Диагноз устанавливается при выявлении соответствующей мутации у больных с типичной клинической картиной.

Иммунная система использует для распознавания чужеродных агентов так называемые паттерн-распознающие рецепторы (pattern-recognition receptors). Эти рецепторы связывают определенные молекулярные структуры, характерные для больших групп патогенов (pathogen-associated molecular patterns). К таким рецепторам относятся Toll-подобные рецепторы, широко представленные на клетках иммунной системы (моноцитах, дендритных клетках, лейкоцитах и др.), а также на многих клетках организма (фибробластах, эндотелии, эпителии, кардиомиоцитах и др.). Активация Toll-подобных рецепторов приводит к вовлечению в иммунный ответ этих клеток (Ковальчук Л.В. с соавт., 2012). Активация рецепторов, специфичных к различным типам интерферонов, приводит к различным клеточным реакциям, которые определяются профилем транскрипции интерферон-стимулированных генов и, в следствие этого, различной противовирусной, антипролиферативной и иммуномодулирующей активностью (Schneider W.M., Chevillotte M.D., Rice C.M., 2014). В отличие от интерферонов I и III типов, продуцируемых, в основном, в ответ на вирусную инфекцию, продукция ИФН- $\gamma$  специфична для активированных клеток иммунной системы: Th-1 типа, цитотоксических лимфоцитов, натуральных киллеров и антиген-презентирующих клеток (Male D.K., 2013). Для генерации функционального рецептора ИФН- $\gamma$  нужны 2 компонента: один кодируется в 6 хромосоме, другой – в 21 хромосоме. После взаимодействия ИФН- $\gamma$  с клеточными рецепторами происходит поглощение ИФН клеткой. ИФН- $\gamma$  стимулирует микробицидную функцию моноцитов и макрофагов и усиливает синтез HLA-антигенов клетками, что ускоряет процессы распознавания и переработки антигенов, активирует естественные киллеры, Т- и В-лимфоциты, антителогенез,

адгезию лейкоцитов и моноцитов, фагоцитоз, внеклеточную и внутриклеточную вирицидность лейкоцитов, усиливает экспрессию Fc-рецепторов на моноцитах/макрофагах (Celada A., Schreiber R.D., 1987). Дефекты рецепторов ИФН- $\gamma$  выявлены у больных с тяжелыми формами туберкулеза, сальмонеллеза и вирусных инфекций (герпес, парагрипп) (Casanova J.L., Abel L., 2007).

Генетические факторы человека, предопределяющие степень его врожденной восприимчивости к ЭФ изучены фрагментарно. Бархаш А.В. с соавт. (2017) с использованием подхода генов-кандидатов установили, что 10 полиморфных маркеров (однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), локализованные в пределах 6 генов, кодирующих белки, которые являются ключевыми компонентами иммунной системы (OAS2, OAS3, OD209, Toll-подобный рецептор 3, ИЛ-28В, ИЛ-10), ассоциированы с предрасположенностью человека к клещевому энцефалиту в популяции русских. Этими же авторами в дальнейшем с применением высокопроизводительных методов генотипирования (полноэкзомное секвенирование) для поиска новых генов предрасположенности к тяжелым формам клещевого энцефалита установлено, что частота аллеля G по SNP rs 17576 (A/G, Gln/Arg) гена матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9) достоверно повышена у больных клещевым энцефалитом с тяжелыми формами поражения ЦНС (43,5%) по сравнению с больными легкой менингеальной формой клещевого энцефалита (26,3%), а также популяционным контролем (32,5%) (Бархаш А.В. с соавт., 2017).

В последние годы проводится также поиск генетических предикторов РС, связь которых с экологическими факторами может способствовать развитию заболевания (Гусев Е.И., 2007). Ebers G.C. et al. (1996) представили доказательства того, что у европейцев с РС первичная ассоциация была с геном DRB1. Наличие DRB1\*1501 аллеля - распространенное явление среди европейцев (Oksenberg J.R., Barcellos L.F., Hauser S.L., 1999). В настоящее время установлена роль гаплотипа DRB1\*03. Предполагается, что эта ассоциация происходит от гена DRB1. Природа и происхождение остальных сигналов от HLA области остаются нерешенными (Oksenberg J.R., Barcellos L.F., Hauser S.L., 1999). Известно, что развитие РС

ассоциировано с различными локусами HLA II. В литературе встречаются сведения о том, что наличие расширенного гаплотипа гена HLA II класса (HLA-DRB5\*0101-HLA DRB11501-HLA-DQA1\*0102-HLA-DQB1\*0602) определяет до 50% риска развития РС (Ebers G.C et al., 1996; Hendstrom A.K. et al., 2014). Носительство этих генов имеет большую связь с риском развития РС у европейцев. У азиатов имеется большая связь с генами DRB1\*16. В ходе исследований на пациентах различных возрастных групп установлена взаимосвязь одновременного наличия аллелей DR4 гена DRB1, делеции CCR5 32 и возрастом дебюта заболевания (Гусев Е.И., 2007; Mouhieddine T.H. et al., 2015). Другие факторы, связанные с повышенным риском развития заболевания: изменения в ИЛ-7R гена и факторы окружающей среды - воздействие вируса Эпштейна-Барр, низкий уровень витамина D и курение (Mouhieddine T.H. et al., 2015). ИЛ-7R ген отвечает за изготовление одной части двух различных белков-рецепторов: рецептора ИЛ-7 и рецептора тимус стромального лимфопоэтина. Эти рецепторы встроены в клеточную мембрану клеток иммунной системы. Данные рецепторы стимулируют сигнальные пути, способствующие росту, пролиферации и выживанию клеток иммунной системы. Генетическая вариация приводит к продуцированию ИЛ-7 рецептора, не встроеного в клеточную мембрану, а находящегося внутри клетки. Изменения в генах HLA-DRB1 и ИЛ-7R могут быть связаны с аутоиммунными реакциями, которые повреждают миелиновую оболочку и нервные клетки и приводит к РС. Остается, тем не менее, неясным, какие вариации гена играют роль в развитии заболевания. В настоящее время доказано, что гены цитокинов определяют генетический контроль иммунного ответа. К таким генам относят гены, кодирующие рецепторы интерлейкинов ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-12, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$ , рецепторы к ИЛ (в том числе, к рецептору к ЦК подсемейства ФНО- $\alpha$  – CD40 и другим), гены молекул адгезии, белков, иммуноглобулинов (Matesanz F. et al., 2001; Shokrgozar M.A. et al., 2009; Gross C.C. et al., 2016;). Кроме того, среди генов-кандидатов, определяющих предрасположенность к развитию РС, рассматривают гены, отвечающие за ремиелинизацию и апоптоз. Matesanz F. et al. (2001) установили ассоциацию

полиморфизма 330 промотера гена ИЛ-2 и РС. Была выявлена предрасположенность к развитию ВПРС при наличии двух генотипов 384 (G/T, N/N) (Matesanz F. et al., 2001). В ходе проведенного исследования, было установлено, что факторами риска развития РС могут являться наличие генетических вариаций генов цитокинов ИЛ-12A/C (-1188) и ИФН- $\gamma$  A/T (+874) (Shokrgozar M.A. et al., 2009).

Таким образом, генетические аспекты развития РС чрезвычайно разнообразны и связаны как с наличием мутаций генов HLA, полиморфизмами генов цитокинов, а также с формированием приобретенных генных мутаций. Понимание генетических аспектов патогенеза демиелинизирующих заболеваний открывает возможности прогноза развития и течения заболевания и его профилактики, что и определило актуальность проведения данного исследования.



## ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика больных

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 Федеральное государственное бюджетное учреждение Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА) за период 2013-2017 гг. Наблюдение за пациентами проводилось в период 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 на протяжении 3-5 лет. 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 (таблица 1). 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).

Таблица 1.– Возрастная структура и характеристика больных с энцефалитами в зависимости от особенностей течения (n/%)

Возраст /характеристика течения	Возраст															
	До 1 г		1-3 г		4-6 л		7-9 л		10-12 л		13-15л		16-17л		итого	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Острое, 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	92	76,7
Затяжное, n=21/17,5	1	4,8	2	9,5	7	33,3	0	0	3	14,3	1	4,8	7	33,3	21	17,5
Хроническое, n=7/5,8	3	42,9	1	14,3	0	0	0	0	0	0	1	14,3	2	28,6	7	5,8
Итого	23	19,1	25	20,8	37	30,8	4	3,3	9	7,5	7	5,8	15	12,5	120	100

В диагностике ДЭМ учитывались международные критерии (Krupp L.V. et al., 2013). Средний возраст детей с ДЭМ составил  $9,7 \pm 1,1$  (таблица 2).

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, 2017г. и учитывались международные критерии диагностики РС у детей, 2013 г. (Krupp L.V. et al., 2013).

Таблица 2. – Возрастная структура и характеристика больных с диссеминированными энцефаломиелитами в зависимости от особенностей течения (n/%)

Возраст /характери- стика тече- ния	Возраст															
	До 1 г		1-3 г		4-6 л		7-9 л		10-12 л		13-15л		16-17л		итого	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Острое, n=57	0	0	4	7,0	15	26,3	18	31,6	14	24,6	4	7,0	2	3,5	57	57
Затяжное, n=20	0	0	3	13	5	25	5	25	4	20	2	10	1	5	20	20
Хрониче- ское, n=23	0	0	3	13	0	0	2	8,7	1	4,3	11	47,8	6	20,1	23	23
Итого	0	0	10	10	20	20	25	25	19	19	17	17	9	9	100	100

Средний возраст детей с РС составил  $13,5 \pm 1,9$  лет (таблица 3).

Таблица 3. – Возрастная характеристика пациентов с рассеянным склерозом в зависимости от типа течения (n=80)

Тип течения	Возраст							
	10-12 лет		13-15 лет		16-17 лет		Итого	
	п	%	п	%	п	%	п	%
РПРС, n=72	26	36,1	44	61,1	2	2,8	72	90
ВПРС, n=5	-	-	-	-	5	100	5	6,3
РПРС, n=3	-	-	2	66,7	1	33,3	3	3,7
Итого	26	32,5	46	57,5	8	10,0	80	100

Следует отметить, что в 90,0% случаев (n=72) наблюдался РПРС, а у 10,0% имели место прогрессирующие типы течения (ВПРС и РПРС). РПРС 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 РПРС нарастание дефицита отмечалось с первых эпизодов болезни, при ВПРС после периода рецидивирующе-ремиттирующего течения продолжительностью 1-2 года.

Исследование цитокинового статуса (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИФН- $\alpha$ ) в крови и ЦСЖ, полученной при первой люмбальной пункции, проведено у 136 пациентов, из них детей с ЭФ было 23 человека, ДЭМ – 38, РПРС – 50 чел, 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+ВГЧ-6 (ЭВ-n=8; ДЭМ- n=7; РПРС-n=25).

Исследование проницаемости ГЭБ и индекса интратекального синтеза иммуноглобулинов проведено у 56 детей в возрасте от 10 до 17 лет, из них у 14 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 ОРВИ, имевшие 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 вызванных потенциалов 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 ДНКЦИБ в период госпитализации в течение 30-45 дней от момента появления первых симптомов поражения ЦНС.

Для изучения особенностей поражения ЦНС при ЭФ, ДЭМ и РС проведено исследование аутоптов головного мозга 4-х 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.

## 2.2. Методы исследования

### 2.2.1 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 катamnестически в течение 3-5-и лет.

Пациенты не менее 2-х раз в год госпитализировались в клинику для проведения противорецидивной терапии, а также дополнительно при развитии обострений. Мониторинг детей с РС включал балльную оценку неврологического статуса по шкале функциональных систем Дж. Куртцке (1983) и международной расширенной шкале степени инвалидизации EDSS (Приложение 1). Оценка проводилась по 10 бальной шкале, 7 системам - зрительной, мозжечковой, пирамидной, функции ствола, чувствительной, а также тазовым и когнитивным функциям (Приложение 2). Все пациенты при поступлении, а затем 1 раз в год осматривались офтальмологом для оценки остроты зрения и глазного дна.

### 2.2.2 Методы этиологической диагностики

Для реализации цели и задач настоящего исследования на высоком методическом уровне всем пациентам, включенным в исследование, проводилась всерная детальная этиологическая верификация инфекционных возбудителей в крови и ЦСЖ с применением современных диагностических подходов,

подтверждающих причинно-значимую роль выявляемого маркера возбудителя с текущим патологическим процессом ЦНС. Этиологическая верификация герпесвирусных инфекций, таких как ВПГ 1,2 типа, ВЭБ, ВГЧ-6, ЦМВ, ВВЗ, осуществлялась с применением прямых - полимеразная цепная реакция (ПЦР), и непрямых – иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноблот диагностических тестов в лабораториях ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (руководитель отдела вирусологических и молекулярно-генетических методов диагностики – вед.н.с., д.б.н. Е.А. Мурина; руководитель отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии вед.н.с., д.м.н. профессор С.В. Сидоренко; руководитель отдела тканевых и патоморфологических методов исследования - вед.н.с., д.м.н. В.Е. Карев). В работе был применен комплексный подход к диагностике герпесвирусных инфекций, принятый в международной практике (Singh Sunit, Ruzdek D., 2013). Исследование проводили параллельно в крови и ЦСЖ. Только обнаружение возбудителя в ЦСЖ являлось основанием для подтверждения его этиологического значения в развитии органического поражения ЦНС при ЭФ, ДЭМ и РС. Для выявления различных ДНК герпес-вирусов применяли ПЦР в режиме «реального времени» с использованием наборов для ПЦР диагностики производства ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва). Положительное тестирование ДНК герпес-вирусов в крови характеризовало развитие острой инфекции, а в сочетании с выявлением ДНК в ликворе, подтверждало его этиологическое значение. Параллельно с ПЦР проводили ИФА диагностику, направленную на выявление специфических антител IgM и IgG. В связи с тем, что диагностические подходы к выявлению различных герпес-вирусов имеют разную степень проработки, то в диагностический алгоритм инфекции, вызванной ВПГ 1, 2 типа, включали полуколичественное выявление антител IgM и IgG класса к ВПГ 1,2 типа с расчетом коэффициента позитивности (КП), а также определение методом ИФА с использованием коммерческих наборов производства ЗАО “Вектор-Бест” (г. Новосибирск) на аппарате открытого типа «Lasurit» фирмы «Dynex Technologies Inc.» (США) согласно инструкции фирмы изготовителя, степени авидности IgG антител,

выражаемое расчетным значением индекса авидности (ИА), для уточнения давности инфекционного процесса. ИА менее 50% соответствовал низкоавидным антителам, указывающим активный процесс сроком 2-6 недель; более 60% - высокоавидным, отражающим факт анамнестической встречи с соответствующим возбудителем. Диагностика антител с ИА от 50% до 60% с переходной авидностью указывала как о первичной инфекции со сроками инфицирования более 6 недель, так и о снижении авидности при реактивации данной инфекции, либо пролонгированного рецидива инфекционного процесса. При определении периода инфекционного процесса пользовались соотношением выявленных классов антител и авидности IgG антител в соответствии с таблицей 4 (Анохин В.А., 2014; Баринский И.Ф., Шубладзе А.К., Каспаров А.К., 1986; Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. с соавт., 2016; Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В., 2013; Гендон Ю.З., 1981

Таблица 4. – Характеристика периода инфекционного процесса, вызванного ВПГ 1,2 типа, в зависимости от соотношения выявления антител IgM и IgG класса в крови и авидности антител IgG класса в ИФА

Результаты ИФА				Интерпретация результата
IgM	IgG	ИА IgG	Увеличение концентрации антител в парных сыворотках	
-	-	-	-	Отсутствие инфекции, вызванной ВПГ 1,2 типа
+/-	-/+ (сероконверсия)	<50 %	2-4-х кратное	Острый период первичной инфекции, вызванной ВПГ 1,2 типа
-/+	+	>60 %	+/-	В присутствии IgM к ВПГ реактивация либо реинфекция из-за рецидива вследствие вторичного иммунного ответа
-	+	>60 %	-	Латентная инфекция, вызванной ВПГ 1,2 типа

С целью исключения ложнопозитивного результата, а также повышения эффективности этиологической диагностики проводили определение антител IgM и IgG класса к комплексному антигену ВПГ 1 типа и специфическому гликопротеину G-2 ВПГ 2 типа в сыворотке крови с помощью тестовых стрипов с электрофоретически разделенными экстрактами антигенов ВПГ-1 и мембранный чип с гликопротеином G-2, очищенным аффинной хроматографией. Для исследований использовали наборы «Иммуноблот Anti-HSV-1 / HSV-2 EUROLINE-Westernblot», Euroimmun AG, Германия, которые выполнялись на автоматическом аппарате «AUTOBLOTT 3000» фирмы «MedTec, Inc.» (США), согласно инструкции производителя. Проведенные исследования позволили отдельно дифференцировать белки, характерные для активации ВПГ 1 типа и 2 типа и следить в динамике за их сменой, что имело высокое диагностическое значение.

Для диагностики вируса Эпштейна-Барр, наряду с ПЦР и ИФА с целью уточнения периода инфекционного процесса проводили диагностику антител IgM класса к капсидному (VCA) антигену, антител IgG классов к раннему (EA), ядерному (NA) антигенам ВЭБ с помощью ИФА и иммуноблота. Полуколичественное выявление антител к ВЭБ проводили методом ИФА с конечным определением КП и дополнительным определением степени авидности IgG антител, выражаемой расчетным значением ИА, аналогично вышеописанному. В качестве диагностических наборов использовались коммерческие тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) с последующим применением аппарата открытого типа «Lasurit» фирмы «Dynex Technologies Inc.» (США) согласно инструкции фирмы изготовителя. ИА менее 60% соответствовал низкоавидным антителам; более 70% – высокоавидным. Антитела с ИА от 60% до 70% расценивались как переходный результат. Интерпретация результатов серологического тестирования с определением авидности антител представлена в таблице 5 (Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш., 2003; Никитина Е.Г. с соавт., 2013).



Таблица 5. – Характеристика периода инфекционного процесса, вызванного вирусом Эпштейна-Барр, на основе соотношения выявления специфических антител IgM и IgG класса в крови и avidности антител IgG класса в ИФА

IgM (VCA)	IgG (EA)	IgG (NA)	IgG (VCA)	Наличие низкоавидных антител IgG (VCA)	Период инфекционного процесса
-	-	-	-	Не определяют	Инкубационный период или отсутствие инфицирования
+	-	-	-	Не определяют	Первичная инфекция сроком до 2 недель
+	+	-	+	+	Первичная инфекция сроком 2-3 недели
+/-	+	+/-	+	+/-	Первичная инфекция сроком 3-6 недель
-	+	+/-	+	+/-	Атипичная первичная инфекция
IgM (VCA)	IgG (EA)	IgG (NA)	IgG (VCA)	Наличие низкоавидных антител IgG (VCA)	Период инфекционного процесса
+	+	+	+	-	Реактивация персистирующей инфекции
-	+	+	+	+/-	Ранняя пост-инфекция со сроком от начала реактивации до 2 недель
-	-	+	+	-	Поздняя пост-инфекция со сроком от начала реактивации от 2 до 6 недель
-	-	-	+	-	Поздняя пост-инфекция, иммуносупрессия
+/-	+	+/-	+	-	Хроническая персистирующая инфекция
-	+	+	+	-	Атипичная реактивация

Диагностику специфических антител IgM и IgG класса к различным электрофоретически разделенным антигенам полного экстракта ВЭБ в сыворотке крови осуществляли с использованием иммуноблота на основе

Westernblot на автоматическом аппарате «AUTOBLOTT 3000» фирмы «MedTec, Inc.» (США) с использованием тест-системы «anti-EBV Westernblot IgM, IgG», Euroimmun AG, Германия. Выявляемые значимые белки представлены в таблице 6.

Таблица 6. – Антигены, нанесенные на вестерн-блот-стрипе для определения откликов IgM и IgG антител в соответствии с молекулярной массой

Капсидный антиген VCA	Ранний антиген (EA)	Ядерный антиген (NA)	Дополнительные антигены
p125 –(при определении IgM антител -маркер раннего периода), p65, p42, p41, p40, p33, p22 (при определении IgG антител -маркер маркер позднего периода)	EA-R p93, EA-D p45, EA-D p43	EBNA-1 p79	p27

Период инфекционного процесса определяли по сочетанию выявленных откликов IgM и IgG антител к специфическим белкам ВЭБ, синтезирующихся в разные периоды вирусогенеза. При определении единичного отклика IgM (VCA) антител к белку p125 на фоне отсутствия IgG антител - период инфекционного процесса трактовался как острый.

Дополнительные отклики IgM антител в областях p65, 42, 41, 40, 33, 27 подтверждали первичное инфицирование. При выявлении откликов IgM антител в области белка p22 в сочетании с положительным откликом Ig G антител к капсидному антигену (VCA), особенно к раннему капсидному белку p125, период инфекционного процесса расценивали как поздняя первичная инфекция сроком 3-6 недель. При наличии маркеров реактивации (откликов IgG антител к ранним антигенам EA-D p45, EA-D p43, или EA-R p93) на фоне тестирования IgG антител к ядерному EBNA-1 p79 и капсидному p 22 антигенам, даже при полном отсутствии откликов IgM антител, период инфекционного процесса трактовался как реактивация. Поздний период со сроком от начала реактивации от 2 до 6 недель характеризовался выявлением положительного отклика IgG

(VCA) антител к белку p22 (маркеру позднего периода) или сочетанием откликов антител IgG-класса к ядерному EBNA-1 p79 и капсидному VCA p22 белкам ВЭБ.

Диагностика инфекции, вызванной ВГЧ-6, осуществлялась с использованием наборов для качественной ПЦР диагностики производства ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва). Однократное обнаружение ДНК ВГЧ-6 типа в крови не являлось достаточным доказательством острой инфекции и требовало подтверждения с помощью определения специфических IgG антител методом ИФА. В качестве иммуноферментных диагностических наборов использовались коммерческие тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) с последующим применением аппарата открытого типа «Lasurit» фирмы «Dynex Technologies Inc.» (США) согласно инструкции фирмы изготовителя. Концентрация IgG определялась полуколичественным способом с определением КП. Определение IgG антител проводилось двукратно с интервалами между исследованиями 2 недели. Увеличение 2-х кратно и более концентрации специфических антител подтверждало наличие активного инфекционного процесса. Дополнительно, в связи с отсутствием на отечественном рынке тест-систем для определения антител острого периода IgM, с целью уточнения острой инфекции или реактивации, была применена разработанная в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России оригинальная методика «Способ определения авидности иммуноглобулинов класса G к вирусу герпеса 6 типа» (Патент на изобретение № 2596794). Так, обнаружение IgG антител к ВГЧ-6 с ИА менее 50 % являлось показателем первичного заражения. Спустя 2 недели авидность антител IgG возрастала, а доля низкоавидных антител IgG уменьшалась до полного исчезновения через 1-3 месяца с параллельным увеличением антител IgG класса не менее чем в 2 раза. Высокоавидные антитела IgG к ВГЧ-6 в высокой концентрации с ИА более 60% были характерны для позднего (более 3-х недель) периода заболевания. В случае, если ИА у обследуемых пациентов соответствовал пограничным результатам от 50% до 60% или не превышал показателя 70% без значительного повышения

концентраций IgG антител, данный период инфекционного процесса трактовался как реактивация ВГЧ-6.

Для диагностики вируса варицелла зостер (ВВЗ) наряду с ПЦР и ИФА с целью уточнения периода инфекционного процесса проводили диагностику антител IgM класса - полуколичественное выявление антител IgM и IgG классов в ИФА с конечным определением КП с использованием наборов производства ЗАО "Вектор-Бест" (г. Новосибирск) на аппарате открытого типа «Lasurit» фирмы «Dynex Technologies Inc.» (США) согласно инструкции фирмы изготовителя. Принимая во внимание, что специфические антитела IgM класса синтезируются уже спустя 5 дней после появления сыпи с достижением максимальных концентраций к 2-3 неделе, а через 4-6 недель, в редких случаях через 6-12 месяцев, IgM замещаются антителами класса IgG, т.е. возможна персистенция длительная персистенция IgM антител, поэтому объективной оценкой острого инфекционного процесса было определение сероконверсии и специфических IgG антител в позднем, более 4-х недель, периоде заболевания. Учитывая, что специфические IgG антител к ВВЗ появляются на 4-5 сутки от начала клинических проявлений ветряной оспы и сохраняются пожизненно, а вирус в дальнейшем находится в организме в латентной форме, с чем, в том числе может быть связано присутствие IgG антител, для повышения эффективности и информативности диагностики периода инфекционного заболевания, вызванного ВВЗ у детей, применялся разработанный в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России оригинальный метод «Способ диагностики периода инфекционного заболевания, вызванного вирусом varicella zoster у детей», который позволял установить либо острый процесс, либо активацию хронической персистирующей ВВЗ инфекции, либо наличие высокого протективного иммунитета (Патент на изобретение № 2629335). При обнаружении IgG антител к ВВЗ с ИА менее 50 % являлось показателем первичного заражения, при ИА более 50% и менее 65% - ранней паст-инфекции со сроком от начала реактивации до 2 недель, наличие высокоавидных антител IgG к ВВЗ в высокой концентрации с ИА 65% - 70% и более указывали на поздний (более 3-х недель) период заболевания.

В связи с многообразием проявлений цитомегаловирусной инфекции и высокой частотой бессимптомного носительства, осуществлялась комплексная диагностика ЦМВ с применением прямых и непрямых лабораторных методов параллельно. Выявление ДНК ЦМВ в крови, цереброспинальной жидкости и моче обследуемых пациентов проводилось в режиме «реального времени» с использованием наборов для качественной ПЦР диагностики производства ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва). Полуколичественное выявление антител IgM и IgG классов к ЦМВ проводили с помощью ИФА с конечным определением коэффициента позитивности (КП) и дополнительным определением степени avidности IgG антител, выражаемой расчетным значением ИА. В качестве диагностических наборов использовались коммерческие тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) с последующим применением аппарата открытого типа «Lasurit» фирмы «Dynex Technologies Inc.» (США) согласно инструкции фирмы изготовителя. ИА менее 30% соответствовал низкоавидным антителам, ИА более 50% - высокоавидным антителам, ИА от 30% до 50% - пограничный результат. При наличии в крови низкоавидных IgG антител в сочетании со специфическими IgM антителами свидетельствовало об острой инфекции или возможном инфицировании не более 3-х месяцев назад. При тестировании высокоавидных IgG антител на фоне отсутствия антител IgM класса свидетельствовало о паст-инфекции. При наличии высокоавидных IgG АТ на фоне положительного тестирования IgM антител указывало на реактивацию или реинфекцию. Помимо этого, для подтверждения наличия специфических IgG антител и уточнения периода инфекционного процесса проводили выявление антител IgG класса к антигенам ЦМВ в сыворотке крови с использованием иммуноблота на автоматическом аппарате «AUTOBLOTT 3000» фирмы «MedTec, Inc.» (США) с применением наборов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) «ЦМВ-IgG-блот-Бест». В качестве антигенов в наборе использовалась комбинация из нескольких рекомбинантных ЦМВ-белков, иммобилизованных на стрипе: p150, p28, М1Е, p52, gB1 и gB2. Для более точного уточнения сроков

инфицирования или реактивации проводили иммуноблот, поскольку появление специфичных антител к различным антигенам ЦМВ при развитии инфекционного процесса отличалось по времени. Обнаружение антител IgG класса к предраннему белку М1Е указывало на срок 14-18 день после инфицирования, обнаружение гликопротеинов gB1 и gB2 – на срок 4-8 неделю после инфицирования. В случае первичного инфицирования «острая инфекция» тестировались антитела класса IgM и/или IgG к «ранним» антигенам: М1Е, p28, что коррелировало с положительными результатами реакции иммунофлюоресценции и/или ПЦР и нарастанием клинических симптомов со стороны ЦНС. При выявлении маркеров «острой инфекции» на фоне выявления белков позднего периода p150 и/или gB2, диагностировалась реактивация цитомегаловирусной инфекции.

Иммуноцитоморфометрические методы включали иммуноцитохимическое исследование лейкоцитарной взвеси и клеток ЦСЖ на группу герпес-вирусов 1-6 типов (руководитель отдела – вед.н.с., д.м.н. В. Е. Карев). Выявление экспрессии антигенов вирусов герпеса осуществлялось иммуноцитохимическим методом в предварительно фиксированных 70% этанолом цитологических препаратах, приготовленных из клеточного материала, полученного из ЦСЖ и лейкоцитарной взвеси, предварительно выделенной из периферической крови. Цитологические препараты из ЦСЖ получали путем центрифугирования в цитоцентрифуге Cytospin 3 (Thermo, США). Для получения цитологических препаратов из лейкоцитарной взвеси, предварительно выполнялось ее выделение из периферической крови путем лизирования эритроцитов и центрифугирования. Иммуноцитохимические исследования выполнялись с использованием моноклональных мышинных антител к pp65 ЦМВ (Novocastra Lab., Великобритания, в разведении 1/200), к LMP ВЭБ (Thermo, США, в разведении 1/50), к ВВ3 (Novocastra Lab., Великобритания, в разведении 1/50), к ВГЧ 6 типа (Chemicon, США, в разведении 1/50), поликлональных кроличьих антител к ВПГ 1,2 (DBS, США, RTU) и полимерной иммуногистохимической системы LabVision Quanto (Thermo, USA) в соответствии с рекомендациями производителей реагентов. В качестве оптически плотной метки,

визуализирующей продукт реакции антиген-антитело в клеточном материале, использовался диаминобензидин. Иммуноцитохимическая реакция осуществлялась в автоматическом аппарате для иммуногистохимических и иммуноцитохимических исследований Autostainer A360 (Thermo, США). После проведения иммуногистохимической реакции иммуноцитохимические препараты докрасивали гематоксилином и заключали под покровные стекла. Клетки, экспрессирующие антигены герпес-вирусов имели отчетливое цитоплазматическое и/или ядерное коричневое окрашивание, тогда как остальные (негативные) эпителиальные клетки окрашивались гематоксилином. Изучение иммуноцитохимических препаратов, а также качественный учет результатов иммуноцитохимического исследования проводились с использованием светооптического микроскопа Zeiss AxioScope A1 (Karl Zeiss, Германия) в проходящем свете. Все исследования проводились на стандартном оборудовании, согласно инструкции производителя. Помимо диагностики герпесвирусной инфекции, проводилась серологическая диагностика методом ИФА с определением специфических антител IgM, G в сыворотке крови к *Borrelia burgdorferi* s.l., *Chlamydia pneumonia*, *Mycoplasma pneumonia* и *Toxoplasma gondii*. Для выявления группы респираторных вирусов исследовалась сыворотка крови двукратно с интервалом 14-20 дней на антитела к вирусу гриппа, парагриппа методом реакции торможения гемагглютинации, а к аденовирусу методом реакции связывания комплемента. Диагностическим считалось нарастание в крови титра антител в 4 раза. Также по показаниям проводилась ПЦР и ПЦР в реальном времени с исследованием крови и ЦСЖ на вирус клещевого энцефалита, парвовирус В19, энтеровирусы, вирус гриппа, парагриппа, аденовирус.

### 2.2.3 Молекулярно-генетическое исследование

Данный раздел работы был поддержан грантом РФФИ 15-15-00079. В рамках проекта было проведено молекулярно-генетическое исследование (высокопроизводительное мультигенное секвенирование) 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 клиничко-анамнестическое и лабораторное обследование этих пациентов. Высокопроизводительное мультигенное секвенирование осуществлялось на приборе MiSeq (Illumina, США) (Руководитель – член-корр.РАН, д.м.н. профессор Е.Н. Имянитов). 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.).

#### 2.2.4 Биохимические и иммунологические методы

Лабораторные методы включали стандартные исследования ликвора (общий белок, цитоз), определение концентраций альбумина и иммуноглобулина G в ликворе и сыворотке крови с последующим расчетом белковых индексов (альбуминового, иммуноглобулинового, индекса интратекального синтеза IgG). Общий белок ликвора определяли с использованием сульфосалициловой кислоты, цитоз – после окраски мазка реактивом Самсона (ЭКОлаб-Клиника-СМЖ, Россия). Концентрацию IgG в ликворе и сыворотке крови, альбумина в ликворе 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 ARCHITECT C8000 (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 инtrateкального синтеза иммуноглобулинов (ИИС) - 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 десквамированные циркулирующие 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) (Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д., 2001; Hladovec J., 1978) 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 (руководитель д.м.н. профессор В.Л.Эмануэль). 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. 550-3000 мкг/мл указывают на умеренную, а выше 3000 мкг/мл – на выраженную гиперкоагуляцию.

Иммунологические исследования проводились в лаборатории отдела клинической лабораторной диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (руководитель отдела – вед. н.с. д.б.н. Л.А. Алексеева) и включали определение содержания следующих цитокинов - ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  в крови и ЦСЖ. Уровень провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , 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» (TECAN, Австрия). Исследовалось содержание IgM и G к ОБМ в крови с использованием диагностикума «Навина» (Москва). Для определения уровня Ig к ОБМ в образце рассчитывали соотношение оптической плотности образца и оптической плотности отрицательного контроля, полученный коэффициент измерялся в условных единицах и он был  $\leq 1$  для сывороток здоровых лиц. В ЦСЖ определялось количественное содержание основного белка миелина (ОБМ) 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 изоэлектрофокусирующего электрофореза с иммуноблоттингом. 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 аквапорину-4 в сыворотке крови методом непрямой иммунофлюоресценции. Исследования проводились на базе лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний Первого СПбГМУ им. академика И.П. Павлова (заведующий лабораторией – к.м.н. С.В. Лапин) на стандартном оборудовании согласно инструкции производителя.

### 2.2.5 Морфологические методы исследования

Объектом исследования был патоморфологический материал головного мозга 4х пациентов, из них постмортально у 2-х пациентов, наблюдавшихся с неуточненным диагнозом: ЭФ? ДЭМ? Гистиоцитоз? Объемное образование головного мозга?, а также у 2-х детей с неуточненным диагнозом: ЭФ? ДЭМ? РС? прижизненно исследована ткань головного мозга, полученная

при диагностической стереотаксической биопсии (руководитель – д.м.н. профессор Хачатрян В.А.). Морфологический материал исследовался в лаборатории тканевых и патоморфологических методов диагностики ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (руководитель – вед.н.с. д.м.н. профессор Карев В.Е.). Критериями включения в группу исследования аутопсийного материала явились: возраст на момент смерти от 1 месяца до 17 лет, установление в качестве основной причины смерти (основное заболевание или одно из нескольких основных заболеваний в случае комбинированной причины смерти) инфекционного заболевания, выполнение посмертного патологоанатомического исследования. Критериями исключения из группы исследования стали: установление в качестве основной причины смерти неинфекционного заболевания, отсутствие посмертного патологоанатомического исследования, а также глубокие постнекротические изменения головного мозга, обусловленные длительным протезированием витальных функций после констатации смерти головного мозга. Анализировались медицинские документы (медицинские карты стационарного больного, протоколы патологоанатомического вскрытия). Фиксированные 10% нейтральным формалином образцы тканей, полученные при аутопсийном исследовании, или биопсийные образцы обезвоживали посредством последовательной инкубации в изопропанол, имбибировали парафином по стандартной методике и заливали в парафин. Для гистологического исследования использовали серийные парафиновые срезы, окрашенные гематоксилином и эозином. Серийные парафиновые срезы ткани головного мозга толщиной 4 мкм использовали для выполнения иммуногистохимического исследования. Иммуногистохимические исследования включали определение экспрессии в ткани головного мозга CD3, CD4, CD8, CD20, маркирующих Т- и В-лимфоциты, CD68, маркирующего перициты, 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, ОБМ, 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. Иммуногистохимические исследования выполнялись аппаратным методом, использовались мышинные или кроличьи моноклональные антитела (Thermo, Abcam, (США), Leica Biosystems (Великобритания) и универсальная полимерная Иммуногистохимическая система визуализации UltraVision Quanto DAB (Thermo, США) в соответствии с рекомендациями производителей реагентов. В качестве оптически плотной метки, маркирующей продукт реакции антиген-антитело использован диаминобензидин. 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).

#### 2.2.6 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), международной клиники «МЕДЕМ» (на томографе GE Signa HDx, фирмы General Electric), Института мозга человека им.

Н.П. Бехтеревой РАН (на томографе Achiva, фирмы Philips), Российско-финского медицинского холдинга «АВА-ПЕТЕP-Скандинавия» (на томографе Signa Infinity Echo-Speed, фирмы General Electric) (руководитель – д.м.н., проф. Т. Н. Трофимова). На стандартных срезах в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях оценивалась структура паренхимы полушарий мозга, ствола и подкорковых образований, спинного мозга. Программа обследования включала методики следующих импульсных последовательностей (ИП): T1 и T2-взвешенных изображений в трех плоскостях, FLAIR-ИП, диффузионно-взвешенного изображения (DWI). При проведении DWI оценивали измеряемый коэффициент диффузии. 15-и пациентам была проведена МРТ-трактография (DTI)- специальная программа для получения диффузионно-взвешенных изображений, благодаря которой были визуализированы проводящие пути - тракты белого вещества головного мозга, что позволило оценить их направление, целостность, наличие смещения или деформации (руководитель – д.м.н. профессор Трофимова Т.Н., зав. лабораторией ДНКЦИБ – к.м.н. Марченко Н.В.). Также в этих случаях проводилась оценка фракционной анизотропии, как величины, характеризующей «направленную» организацию структуры головного мозга, которая зависит от количества и ориентации проводящих путей (трактов) белого вещества головного мозга. При параллельном расположении проводников в изучаемой зоне, т.е. молекулы воды движутся в них в одном направлении, мембраны и миелиновые оболочки аксонов не повреждены и никаких других структур в данной зоне нет, то уровень фракционной анизотропии будет равен 1, при хаотичном движении уровень будет равен 0 (Трофимова Т.Н. с соавт., 2013). Всем больным проводилось усиление изображения с использованием препаратов омнискан или магневист в дозе 0,2 мг/кг вводимого внутривенно. 14 детям проводилась одновоксельная протонная магнитно-резонансная спектроскопия ( $^1\text{H}$  МР-спектроскопия), выполненная на высокопольном аппарате (1,5 Тесла, Magnetom Vision). Трем пациентам с хроническим течением была проведена позитронно-эмиссионная томография головного мозга на позитронно-эмиссионном томографе фирмы «Scanditronix»

РС2048-15В с ( $^{18}\text{F}$ )-2-фтор-2-дизокси-D-глюкозой на базе Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН по стандартной методике.

### 2.2.7 Методы нейрофизиологической диагностики

С целью изучения функционального состояния ЦНС проводилось исследование мультимодальных вызванных потенциалов таких, как акустические коротколатентные стволовые (АСВП), когнитивные ВП Р300, ЗВП на реверсивный шахматный паттерн, коротколатентных соматосенсорных вызванных потенциалов (ССВП) по стандартной методике (Гнездицкий В.В., Корепина О.С., 2011) на 4-х канальном электромиографе «Нейро-МВП» фирмы «Нейрософт» (Россия). Для регистрации АСВП применялась двухканальная система регистрации, с использованием ипсилатерального и контралатерального отведений. Использовалась моноауральная стимуляция через наушники короткими щелчками длительностью 0,1 мс прямоугольной формы с частотой подачи сигнала 11,1 Гц и интенсивностью сигнала на 60 дБ выше индивидуального порога слухового восприятия. При анализе акустических стволовых вызванных потенциалов рассчитывались межпиковые интервалы I-V, I-III, III-V, отражающие скорость проведения импульса по стволовым структурам мозга. При исследовании ЗВП проводилась стимуляция реверсивным шахматным паттерном размером 60°. Для регистрации ЗВП активный электрод располагался в проекции Oz, референтный электрод – в проекции Cz. При анализе учитывались амплитуда и латентность зрительного коркового потенциала P100. 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. Стимуляции проводилась бинауральная, длительность стимула - 50 мс, интенсивность - 80 дБ, период между стимулами - 1 с, частота тона для значимого - 2000 Гц, вероятность – 20-30%, для незначимого – 1000 Гц, вероятность – 70-80%. Отведение производилось электродами Cz, референтный электрод ушной

электрода А1. Заземляющий электрод - Fpz. Оценивалась амплитуда P300 (N2-P3, мкВ) и латентность P300 (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. Интенсивность стимуляции подбиралась вручную, так, чтобы было заметно движение большого пальца кисти и стопы, и в среднем составила от 5 до 10 мА, частота стимуляции составляла не более 2 Гц. Исследование ССВП как на стимуляцию срединного, так и большеберцового нервов у детей с ЭФ, РС, ДЭМ проводилось с сокращением количества стандартных отведений ввиду тяжести состояния и для облегчения переносимости процедуры у детей – использовались только 2 канала регистрации. При записи ССВП n. medianus на первом канале активный электрод располагался в проекции С5 шейного позвонка, на втором – на 2 см кзади от точек С3 и С4 международной системы «10-20%». При регистрации ССВП n. tibialis на первом канале проводилась запись потенциала поясничного утолщения N22 (активный электрод располагали над остистым отростком первого поясничного позвонка), на втором – корковый потенциал P37, отображающий уровень функциональной активности нейронов корковых проекционных зон стопы (активный электрод располагался в проекции Cz международной системы «10-20%»). Для анализа учитывались потенциалы N13 (потенциал шейного утолщения), N20 (потенциал нейронов корковых проекционных зон руки), N22 (потенциал поясничного утолщения), P37 (корковый потенциал проекционных зон стопы), рассчитывался межпиковый интервал N13-N20 и N22-P37, 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., Скрипченко Н.В., Климкина А.В., 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.

### 2.2.8 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). Для оценки демографических показателей групп использовались описательные статистические методики. Т-критерий Стьюдента применялся для нормально распределенных параметров, в случае распределения отличного от нормального применялся тест Манна-Уитни. Наличие корреляционной связи между явлениями оценивали путем расчета коэффициента корреляции Пирсона. Величина  $p < 0,05$  расценивалась как статистически достоверная.

Математико-статистическая обработка проводилась с применением компьютерных программ Satistica v.10.0 (StatSoft Inc, США) по этапам:

– математико-статистическое описание исследовательских групп больных с ЭФ, ДЭМ и РС;



- оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных исследовательских группах;
- изучение связей между признаками;
- выявление дифференциально-диагностических признаков (детерминант, под которыми нами понимаются факторы или элементы, обуславливающие то или иное явление) таких форм поражения ЦНС как ЭФ, ДЭМ и РС.

Математико-статистическое описание объекта исследования осуществлялось с помощью традиционных и давно утвердившихся в медицинских исследованиях методов (Айвазян С.А. с соавт., 1989; Лакин Г.Ф., 1990; Боровиков В.П., 1997; Генкин А.А., 1999; Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д., 2001; Зайцев В.М., Савельев С.И., 2013; Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В., 2011): расчет средних значений показателей (среднего арифметического значения, моды, медианы); определение характеристик колеблемости признаков (дисперсии, среднего квадратического отклонения, размаха значений, квартильных оценок); частотная и структурная характеристика показателей; вычисление стандартных ошибок средних значений и относительных частот, а также их доверительных интервалов; графическое и табличное представление результатов.

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  $\chi^2$ -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 (Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д., 2001; Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В., 2011; Трухачева, Н.В., 2012). 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 (Лакин Г.Ф., 1990; Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В., 2011; Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., 2016).

Таким образом, все выводы, сделанные в работе, базируются на разносторонних и адекватных материалам исследования математико-статистических методах. При этом широко использовались современные вычислительные средства и их программное обеспечение.

### ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭНЦЕФАЛИТОВ, ДИССЕМИНИРОВАННЫХ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОВ И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ

#### 3.1 Дифференциальная диагностика клинических проявлений 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 (таблица 7).

Таблица 7.– Возрастная структура больных с ЭФ, ДЭМ и РС (n/%)

Возраст	до 1 г	1-3 г	4-6 л	7-9 л	10-12 л	13-15 л	16-17 л
ЭФ <sup>1</sup> , n=120	23/19,2	25/20,8	37/30,8	4/3,3	9/7,5	7/5,8	15/12,5
ДЭМ <sup>2</sup> , n=100	0/0	9/9,0	20/20,0	26/26,0	20/20,0	17/17,0	8/8,0
РС <sup>3</sup> , n=80	0/0	0/0	0/0	0/0	22/7,5	24/30	34/42,5
P <sup>1</sup> -P <sup>2</sup>	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05
P <sup>2</sup> -P <sup>3</sup>	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05
P <sup>1</sup> -P <sup>3</sup>	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	<0,05

Достоверные различия между ЭФ и РС, а также между ДЭМ и РС были получены во всех возрастных подгруппах кроме одной. Между ЭФ и ДЭМ достоверные различия встречались несколько реже, в 5 подгруппах из 7. Средний возраст детей с ЭФ составил 4,2±1,5 лет, с ДЭМ - 9,7±1,1 лет, а пациентов с РС - 13,5±1,9 лет. Схожая тенденция различий в возрасте ЭФ, ДЭМ и РС имеет место и по данным литературы (Bronstein D.E., Shields W.D., Glaser C.A., 2014; Ness J.M., 2016).

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 панэнцефалиты врожденного генеза, так и у подростков (3 человека) (таблица 8).

Таблица 8.– Возрастная структура больных с ЭФ, ДЭМ и РС в зависимости от характера течения (n/%)

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

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 при РС - девочки (таблица 9).

Таблица 9. – Характеристика детей с ЭФ, ДЭМ и РС по полу, особенностям начала заболевания и анамнестическим данным (n/%)

Характеристики	ЭФ <sup>1</sup> , n=120	ДЭМ <sup>2</sup> , n=100	РС <sup>3</sup> , n=80	P <sup>1</sup> -P <sup>2</sup>	P <sup>2</sup> -P <sup>3</sup>	P <sup>1</sup> -P <sup>3</sup>
Мальчики (n/%)	74/61,7	63/63,0	24/30,0	>0,05	0,02	0,03
Девочки (%)	46/38,3	37/37,0	56/70,0	>0,05	0,03	0,01
Девочки /Мальчики*	1: 1,6	1: 1,7	2,3:1	-	-	-
Острое начало	109/90,8	56/56,0	22/27,5	0,01	0,02	0,003
Подострое начало	11/9,2	20/43,5	58/72,5	0,02	0,02	0,005
Невролог. симптомы в анамнезе**	4/3,3	4/4,0	45/56,3	>0,05	0,003	0,001

Примечание:\* - соотношение мальчиков и девочек в группах; \*\* - неврологические симптомы, наблюдавшиеся у детей в анамнезе (месяцы или 1-2 года до данного эпизода).

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 наблюдались у детей и ранее (за несколько месяцев – до 2-х лет), и в 80% (n=64) регрессировали при отсутствии какого-либо лечения. К таким симптомам относилось головокружение и атаксия, нарушение зрения на один глаз, чувствительные расстройства по гемитипу. При анализе амбулаторных карт и сборе анамнестических данных о перенесенных инфекционных заболеваниях у детей с ЭФ, ДЭМ и РС, установлено, что наиболее частыми оказались ветряная

оспа, отиты, ангина и/или тонзиллит и кишечные инфекции, частота которых составила 72,7%, 45,3%, 44,7% и 36,0%, соответственно (таблица 10).

Таблица 10. – Частота перенесенных инфекционных заболеваний в анамнезе, случаев присасывания клеща и врожденных пороков развития у детей с ЭФ, ДЭМ и РС (абс./%)

№	Инфекции	ЭФ <sup>1</sup> , n=120	ДЭМ <sup>2</sup> , n=100	РС <sup>3</sup> , n=80	Всего, n=300
1	2	3	4	5	6
1	Инфекционный мононуклеоз	7/5,8	20/20	36/45	63/21,0
2	Краснуха	2/1,6	5/5	2/2,5	9/3,0
3	Ветряная оспа	61/50,8	88/88	69/86,2	218/72,7
4	Опоясывающий герпес	0/0	2/2	6/7,5	8/2,7
5	Герпетическая инфекция слизистых, кожи	7/5,8	20/20	19/23,7	46/13,3
6	Ангина / тонзиллит	31/25,8	63/63	40/50	134/44,7
7	Отиты (катаральные и гнойные)	68/56,7	38/38	30/37,5	136/45,3
8	Пневмония / Бронхит	27/22,5	15/15	16/20	58/19,3
9	Энтеровирусная инфекция	28/23,3	20/20	10/12,5	58/19,3
10	Кишечная инфекция неуточненная, вирусная)	76/63,3	21/21	11/13,8	108/36,0
11	Инфекция мочевыводящих путей	15/12,5	7/7	9/11,3	31/10,3
12	Врожденные пороки внутренних органов, глаз, костно-мышечной системы	17/14,1	6/6	2/2,5	25/8,3
13	Врожденные пороки мозга	12/10	3/3	1/1,3	15/4,4
14	Присасывание клеща в течение до 30 суток	14/11,6	2/2	0/0	16/4,7
15	Присасывание клеща в течение 6 мес. и более	3/2,5	10/10	2/2,5	15/4,4

Статистическая обработка полученных результатов выявила достоверные различия между всеми подгруппами у пациентов с инфекционным мононуклеозом, что представлено в таблице 11.

Таблица 11. – Достоверность различий между частотой перенесенных инфекционных заболеваний в анамнезе, случаев присасывания клеща и врожденных пороков развития у детей с ЭФ, ДЭМ и РС (р)

Инфекции	P1-P2	P2-P3	P1-P3
Инфекционный мононуклеоз	0,04	0,02	0,01
Краснуха	>0,05	>0,05	>0,05
Ветряная оспа	0,03	>0,05	>0,05
Опоясывающий герпес	>0,05	>0,05	0,04
Герпетическая инфекция слизистых, кожи	0,03	>0,05	0,02
Ангина / тонзиллит	0,01	>0,05	0,02
Отиты (катаральные и гнойные)	0,03	>0,05	0,04
Пневмония / Бронхит	>0,05	>0,05	>0,05
Энтеровирусная инфекция	>0,05	0,04	0,04
Кишечная инфекция (неуточненная, вирусная)	0,01	>0,05	0,02
Инфекция мочевыводящих путей	0,04	>0,05	>0,05
Врожденные пороки внутренних органов, глаз, костно-мышечной системы	0,03	>0,05	0,04
Врожденные пороки мозга	0,04	>0,05	0,04
Присасывание клеща в течение до 30 суток	0,01	>0,05	0,01
Присасывание клеща в течение 6 мес. и более	0,03	0,03	>0,05

Примечание: N - порядковый номер симптома

Ветряная оспа была самым частым заболеванием в анамнезе во всех группах (50,8% при ЭФ, 88% - при ДЭМ, 86,2% - при РС). Достоверные различия по частоте инфекционных заболеваний в анамнезе выявлены между ЭФ и ДЭМ, а также между ЭФ и РС (по 7 заболеваниям из 11). Реже достоверные различия наблюдались между ДЭМ и РС - по 2 из 11. Так, инфекционный мононуклеоз наиболее часто встречался у детей с РС (45%, n=36), реже с ДЭМ (20%, n=20). Синдром инфекционного мононуклеоза, который может быть вызван как ВЭБ, так и ВГЧ-6 и ЦМВ, 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. Ангина и/или

тонзиллит, а также герпетическая инфекция слизистых и кожи, опоясывающий герпес чаще встречались у детей с РС и ДЭМ, чем у пациентов с ЭФ. Врожденные пороки внутренних органов (почек, сердца, легких), глаз, костно-мышечной системы и мозга у детей с воспалительными заболеваниями ЦНС наблюдались редко, но достоверно чаще у детей с ЭФ, чем у пациентов других групп. В этих случаях причиной ЭФ были врожденные вирусные инфекции, манифестирующие чаще на первом году жизни ребенка. Значение трансмиссивных инфекций в развитии воспалительных заболеваний ЦНС оценивалась на основании частоты присасывания иксодовых клещей в различные сроки от развития неврологических симптомов. Так, ЭФ в 11,6% случаев были связаны с инфекциями, передающимися клещами, а развитие симптомов наблюдалось в среднем через  $14 \pm 7$  суток после данного эпизода. У детей с ДЭМ достоверно чаще присасывание клеща встречалось за 1-5 лет до развития неврологических симптомов. В остальных группах пострадавшие от клещей встречались достоверно реже. Кроме анамнестических данных о перенесенных инфекциях у пациентов ЭФ, ДЭМ и РС также оценивались общеинфекционные и экстрацеребральные симптомы воспаления других органов, кожных покровов и слизистых, возникающие одновременно с неврологическими симптомами или за 1-2 недели до их развития с целью оценки значения инфекционного фактора в развитии воспалительных заболеваний ЦНС (таблица 12).

Таблица 12. – Общеинфекционные и экстрацеребральные симптомы при ЭФ, ДЭМ, РС у детей на фоне развития неврологической симптоматики или за 1-2 недели до их появления

№	Симптомы	ЭФ <sup>1</sup> , n=120	ДЭМ <sup>2</sup> , n=100	РС <sup>3</sup> , n=80	Всего n=300
1	2	3	4	5	6
1	T 37-37,5°C	15/12,5	34/34	15/18,7	64/21,3
2	T 37,6-38°C	20/16,7	22/22	6/7,5	48/16,0
3	T >38,1°C	84/70	10/10	0/0	94/33,3
4	Фарингит	92/76,7	65/65	43/53,8	200/66,7
5	Пневмония / Бронхит	18/15	7/7	1/1,3	26/8,7



Продолжение таблицы 12.

1	2	3	4	5	6
6	Лимфаденит	36/30	20/20	14/17,5	70/23,3
7	Конъюнктивит	16/13,3	8/8	2/2,5	26/8,7
8	Экзантемы	70/58,3	34/34	3/3,8	107/35,7
	-генерализованные	63/52,5	24/24	0/0	87/29,0
	-локальные	7/5,8	10/10	3/3,8	20/6,7
9	Энантемы	29/24,1	15/15	7/8,7	51/17,0
10	Гепатит	11/9,1	3/3	0/0	14/4,7
11	Энтерит / Энтероколит	16/13,3	7/7	0/0	23/7,7
12	Орхит	3/2,5	1/1	0/0	4/1,3
13	Кардит	8/6,7	2/2	1/1,3	11/3,7

Достоверность различий в группах общеинфекционных и экстрацеребральных симптомов при ЭФ, ДЭМ, РС у детей на фоне развития неврологической симптоматики или за 1-2 недели до их появления представлена в таблице 13.

Таблица 13.– Достоверные различия в группах общеинфекционных и экстрацеребральных симптомов при ЭФ, ДЭМ, РС у детей на фоне развития неврологической симптоматики или за 1-2 недели до их появления (p)

Симптомы	P1-P2	P2-P3	P1-P3
T 37-37,5°C	>0,05	>0,05	0,02
T 37,6-38°C	>0,05	0,04	>0,05
T >38,1°C	0,002	>0,05	0,001
Фарингит	>0,05	>0,05	>0,05
Пневмония / Бронхит	>0,05	>0,05	0,03
Лимфаденит	>0,05	>0,05	>0,05
Конъюнктивит	>0,05	>0,05	0,02
Экзантемы	0,02	0,01	0,005
Энантемы	>0,05	>0,05	0,03
Гепатит	0,04	>0,05	0,02
Энтерит / Энтероколит	0,03	>0,05	0,03
Орхит	>0,05	>0,05	>0,05
Кардит	0,04	>0,05	0,04

Примечание: Т – температура; N - порядковый номер симптома.

Температурная реакция является одним из наиболее характерных проявлений инфекционного процесса, а её отсутствие нередко сопряжено с затяжным и хроническим течением заболевания, фоновой иммуносупрессией пациента. Также отсутствие температурной реакции встречается при инфицировании некоторыми возбудителями, способными подавлять синтез провоспалительных цитокинов. Среди пациентов с ЭФ, ДЭМ и РС повышение температуры при развитии неврологических симптомов наблюдалось в 68,7% случаев. Однако температура достоверно чаще повышалась у детей с ЭФ (90,2%), чем с ДЭМ (66%), и особенно, по сравнению с РС (26,3%). При этом фебрильная температура была характерна для детей с ЭФ, а субфебрильная с повышением до 37,5°C чаще встречалась у пациентов с ДЭМ и РС. Среди других симптомов часто встречался фарингит (66,7%), экзантемы везикулезного и пятнисто-папулезного характера (35,7%), увеличение лимфатических узлов (23,3%) и энантемы на небе и слизистых щек (17,0%). Если по частоте развития фарингита и лимфаденита достоверных различий в группах пациентов не было получено, то экзантемы достоверно чаще встречались при ЭФ, чем у детей с ДЭМ и РС. Характер экзантем в совокупности с лабораторной диагностикой позволили уточнить этиологию неврологических нарушений. Однако, если при ЭФ у детей, частота генерализованной сыпи в 9 раз чаще встречалась, чем локальной, то при ДЭМ частота локальных экзантем увеличилась по отношению к генерализованной сыпи, и соотношение вариантов экзантем составило 2,4:1. В остальных группах случаи экзантем были редкими и чаще встречались локальные формы. Следует учитывать тот факт, что генерализованная сыпь более характерна для впервые возникшей инфекции, а локальная - для реактивации или реинфекции. Энантемы в виде герпангины, афт достоверно чаще встречались при ЭФ, чем при РС, а при ДЭМ различий не было получено. Пневмонии, кардиты, гепатиты являлись редкими экстрацеребральными проявлениями инфекции и, в основном, развивались у пациентов раннего возраста с ЭФ, как правило, при тяжелом или крайне-тяжелом течении заболевания. Энтериты чаще наблюдались у детей с ЭФ.

В целом наибольшее число и спектр экстрацеребральных инфекционных проявлений отмечался у детей с ЭФ ( $299/120 = 2,5$ ; реже – с ДЭМ  $162/100=1,6$ ). Наименьшее число симптомов на 1 пациента наблюдалось в группе детей с РС ( $71/80=0,9$ ). Это свидетельствует, что при хроническом течении воспалительных заболеваний ЦНС частота экстрацеребральных проявлений уменьшается, а в группе пациентов с преобладанием острого течения (ЭФ) увеличивается. Даже при схожих по своему патогенезу синдромах, таких как ДЭМ и РС частота экстрацеребральных проявлений в 1,8 раз снижается при повторных эпизодах болезни. При оценке 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%) (таблица 14).

Таблица 14.– Частота клиничко-неврологических симптомов при ЭФ, ДЭМ и РС у детей

Симптомы	ЭФ <sup>1</sup> , n=120	ДЭМ <sup>2</sup> , n=100	РС <sup>3</sup> , n=80	P <sup>1</sup> -P <sup>2</sup>	P <sup>2</sup> -P <sup>3</sup>	P <sup>1</sup> -P <sup>3</sup>
1	2	3	4	5	6	7
Общеинфекционные симптомы	113/94,2	50/50	0/0	0,01	0,03	0,001
Менингеальные симпт.	87/72,5	50/50	0/0	>0,05	0,03	0,001
Общемозговые симптомы	96/80	50/50	11/13,8	>0,05	>0,05	0,01
Нарушение сознания	105/87,5	26/26,0	0/0	0,005	0,03	0,001
Эпилептические приступы, из них:	93/77,5	24/24,0	0/0	0,01	0,03	0,005
фокальные	73/78,5	9/37,5				
генерализованные	20/21,5	19/79,2				
Чувствительные:						
- церебральные	14/11,7	56/56,0	74/92,5	0,03	0,03	0,006
- спинальные	0/0	11/11	32/40	>0,05	0,02	0,01
Пирамидные:						
- церебральные	116/96,7	87/87,0	72/90	>0,05	>0,05	>0,05
- спинальные	9/7,5	22/22,0	30/37,5	0,04	>0,05	0,01

Продолжение таблицы 14.

1	2	3	4	5	6	7
- парезы	56/46,7	13/13	11/13,8	>0,05	>0,05	>0,05
- только рефлекторные нарушения	11/9,2	14/14	31/38,8	>0,05	>0,05	>0,05
Мозжечковые	114/54,0	85/85,0	70/87,5	>0,05	>0,05	>0,05
Экстрапирамидные:						
- гиперкинезы	21/17,5	11/11	4/5,0	>0,05	>0,05	0,04
- акинетико-ригидный синдром	16/13,3	11/11	0/0	>0,05	>0,05	0,02
Симптомы	ЭФ <sup>1</sup> , n=120	ДЭМ <sup>2</sup> , n=100	РС <sup>3</sup> , n=80	P <sup>1</sup> -P <sup>2</sup>	P <sup>2</sup> -P <sup>3</sup>	P <sup>1</sup> -P <sup>3</sup>
Стволовые:						
- глазодвигательные;	14/11,7	22/22,0	34/42,5	>0,05	>0,05	0,02
- бульбарные;	8/6,7	7/7,0	4/5	>0,05	>0,05	>0,05
- VII пара;	3/3,3	9/9,0	4/5	>0,05	>0,05	>0,05
- VIII пара	2/1,7	4/4,0	6/7,5	>0,05	>0,05	> 0,05
Зрительные:						
- ретробульбарный неврит	0/0	13/13	32/40	>0,05	0,01	0,005
Нарушение функции тазовых органов	7/5,8	17/17,0	17/21,7	0,03	>0,05	0,02
Когнитивные нарушения (память, речь, праксис/гнозис)	56/46,7	28/28,0	18/22,5	0,03	>0,05	0,04

У детей с РС эти симптомы отсутствовали. Среди очаговой неврологической симптоматики пирамидные и мозжечковые симптомы оказались доминирующими у пациентов трех групп. Однако при РС, по сравнению с ЭФ, чаще встречались рефлекторные нарушения со стороны пирамидных трактов (анизорефлексия, клонусы), чем парезы (38,8% против 9,2%). Степень снижения мышечной силы в конечностях также более значимой среди детей с ЭФ, чем у больных с демиелинизирующими заболеваниями. При РС и ДЭМ у больных достоверно чаще наблюдались нарушения поверхностной и глубокой чувствительности, чем у больных с ЭФ.

Тазовые расстройства (императивные позывы или острая задержка мочеиспускания), а также глазодвигательные расстройства (парезы взора, косоглазие) были более характерны для РС и ДЭМ, чем для ЭФ. Ретробульбарный неврит, проявляющийся, как правило, односторонним снижением остроты зрения, болевыми ощущениями в области глазного яблока, нарушением цветовосприятия также наблюдалось только у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями и наиболее часто при РС. Особенности клинической симптоматики ЭФ, ДЭМ и РС связаны с локализацией очаговых изменений в веществе головного мозга и спинного мозга с преимущественным поражением проводящих структур при ДЭМ и РС (демиелинизирующего или аксонально-демиелинизирующего характера) и нейронального (корково-подкорковых структур) - при ЭФ. Отек головного мозга у больных с ЭФ нередко имел генерализованный характер с заинтересованностью обоих полушарий мозга, тогда как при ДЭМ - чаще локально вовлекал белое вещество. При РС явления имели еще более локальный характер, чем при ДЭМ, располагаясь вокруг «новых» очагов. Выраженность и локализация отека мозга определили частоту расстройств сознания у пациентов в 3-х группах.

В ходе изучения особенностей клинических проявлений ЭФ, ДЭМ и РС в зависимости от характера течения также были выявлены дифференциально-диагностические особенности, представленные в таблице 15.

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 имели место общеинфекционные, менингеальные симптомов, эпилептические приступы и нарушение сознания в отличие от различного характера течения ДЭМ.

Таблица 15.– Дифференциально-диагностическая характеристика клинико-неврологических симптомов при ЭФ, ДЭМ и РС у детей в зависимости от характера течения (А - острое течение, Б - затяжное, В - хроническое течение; для РС – А - РРРС, Б - ВПРС, В - РПРС), n/%

Симптомы	ЭФ <sup>1</sup> , n=120			ДЭМ <sup>2</sup> , n=100			РС <sup>3</sup> , n=80		
	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	А	Б	В	А	Б	В	А	Б	В
Характер течения	n=92	n=21	n=7	n=57	n=20	n=23	n=72	n=5	n=3
1.Общеинфекционные симптомы	90/ 97,8	18 85,7	5/ 71,4	39/ 42,4	8/ 40,0	3/ 13,0	0	0	0
2.Менингеальные симптомы	87/ 72,5	19/ 90,4	2/ 28,6	39/ 42,4	8/ 40,0	3/ 13,0	0	0	0
3.Общемозговые симптомы	90/ 97,8	9/ 42,8	2 28,6	43/ 75,4	6/ 30,0	1/ 4,3	11/ 15,3	0	0
4.Нарушение сознания	85/ 92,4	5/ 23,8	0/0	17/ 29,8	5/ 25,0	4/ 17,3	0	0	0
5.Эпилептические приступы:									
- фокальные	84/ 91,3	3/ 14,3	6/ 85,7	10/ 17,5	8/ 40,0	6/ 23,1	0	0	0
- генерализованные	73/ 78,5	1/ 4,8	4/ 57,1	3/ 5,3	3/ 15	1/ 4,3			
	20/ 21,5	2/ 9,5	2/ 28,6	7/ 12,3	5/ 25	5/ 21,7			
6.Чувствительные:									
- церебральные	14/ 11,7	8/ 38,1	2/ 28,6	36/ 63,2	11/ 55,0	9/ 39,1	69/ 95,8	2/ 40,0	1/ 33,3
- спинальные	0	3/ 14,3	4/ 57,1	2/ 3,5	5/ 25,0	4/ 17,4	26/ 36,1	2/ 40,0	2/ 66,7
									-
7.Пирамидные:									
- церебральные;	92/ 100	14/ 66,7	7/ 100	57/ 100	20/ 100	10/ 43,5	69/ 95,8	2/ 40	1/ 33,3
- спинальные;	6/ 0,7	1/ 4,8	3/ 42,9	6/ 10,5	7/ 35,0	9/ 39,1	29/ 40,3	1/ 20	2/ 66,7
- парезы;	35/ 38,0	18/ 85,7	3/ 42,8	4/ 7,0	12/ 60,0	7/ 30,4	10/ 13,9	1/ 20	0
- только рефлекторные нарушения*	7/ 7,6	3/ 14,2	1/ 14,3	14/ 14,0	0	0/0	31/ 43,1	0	0

Продолжение таблицы 15.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8.Мозжечковые	89/ 96,7	19/ 90,5	6/ 85,7	42/ 73,7	16/ 80	17/ 73,9	62/ 86,1	5/ 100	3/ 100
9.Экстрапирамидные	12/	5/	4/	8/	1/	2/0	4/	0	0
-гиперкинезы	13,4	23,8	57,1	14,0	5,0	8,7	5,6	0	0
- акинетико-ригидный синдром	4/ 4,3	7/ 33,3	5/ 71,4	7/ 12,3	1/ 5,0	3/ 13,0	0	0	0
10.Зрительные:									
- ретробульбарный неврит	0	0	0	2/ 3,5	5/ 25,0	6/ 26,1	28/ 38,9	2/ 40,0	2/ 66,7
11.Стволовые:									
-глазодвигательные	11/ 12,0	3/ 14,3	0	14/ 24,6	3/ 15	5/ 21,7	31/ 43,1	2/ 40,0	1/ 33,3
- бульбарные	2/ 2,2	0	1/ 14,3	2/ 3,5	2/ 10,0	3/ 13,0	4/ 5,6	0	0
- VII пара	1/ 1,1	1/ 4,8	1/ 14,3	4/ 7,0	4/ 20,0	1/ 4,3	4/ 5,6	0	0
- VIII пара	0	0	2/ 28,6	0	2/ 10,0	2	6/ 8,3	0	0
12.Нарушение функции тазовых органов	2 2,2	2/ 9,5	3/ 42,9	11/ 19,3	2/ 10,0	4/ 17,4	11/ 15,3	4/ 80,0	2/ 66,7
13.Когнитивные нарушения (память, речь, праксис/гнозис) **	51/ 55,4	2/ 9,5	3/ 42,9	5/ 8,8	8/ 40,0	15/ 65,2	15/ 20,8	2/ 40	1/ 33,3

В таблице 16 представлены достоверные различия между группами клинико-неврологических симптомов при ЭФ, ДЭМ и РС у детей в зависимости от характера течения.

Таблица 16. – Достоверные различия в группах клинико-неврологических симптомов при ЭФ, ДЭМ и РС у детей в зависимости от характера течения (А – острое течение, Б – затяжное, В – хроническое течение; для РС – А – РРРС, Б – ВПРС, В - РПРС (p)

N	P1A- P2A	P1A- P3A	P1Б- P2Б	P1Б- P3A	P1В- P2В	P1В- P3A	P2А- P3А	P2Б- P3А	P2В- P3А	P2В- P3Б
1	>0,05	0,001	>0,05	0,001	>0,05	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
2	0,001	0,001	>0,05	0,001	>0,05	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
3	>0,05	>0,05	--	>0,05	>0,05	0,001	>0,05	>0,05	>0,05	0,001
4	>0,05	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
5	>0,05	0,001	>0,05	0,001	>0,05	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
6	>0,05	0,001	--	>0,05	>0,05	0,001	>0,05	--	>0,05	0,001
7	--	>0,05	--	--	>0,05	--	--	--	>0,05	>0,05
8	--	--	--	--	>0,05	--	--	--	--	0,001
9	--	>0,05	>0,05	--	0,001	>0,05	>0,05	--	--	>0,05
10	0,001	0,001	0,001	--	0,001	0,001	>0,05	--	--	--
11	>0,05	>0,05	--	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	--	>0,05
12	>0,05	>0,05	--	--	>0,05	>0,05	--	--	--	--
13	0,001	--	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	--	>0,05	>0,05

Примечание: \* - только рефлекторные пирамидные нарушения без снижения мышечной силы; \*\* - тяжелое когнитивное нарушение с расстройством праксиса, гнозиса и другими нарушениями интеллекта и речи; Т – температура; N - порядковый номер симптома (указан в таблице 15); -- отсутствие достоверности.

Обращает на себя внимание высокая частота пирамидных и мозжечковых расстройств как при ЭФ, ДЭМ и РС вне зависимости от характера течения, а также высокая частота когнитивных расстройств при хроническом течении ЭФ (42,9%) и ДЭМ (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).



В ходе анализа балльной оценки по 7 функциональным системам пациентов с ЭФ, ДЭМ и РС выявлено, что при ЭФ наблюдался наиболее высокий средний показатель балла по пирамидной, мозжечковой и когнитивной системам (таблица 17).

Таблица 17.– Сравнительная балльная оценка по системам и шкалам EDSS и шкале Куртцке у детей с ЭФ, ДЭМ и РС ( $M \pm m$ )

№	Системы и баллы	ЭФ <sup>1</sup> , n=120	ДЭМ <sup>2</sup> , n=100	РС <sup>3</sup> , n=80	Достоверные различия в группах
1	Пирамидная	4,1±1,9	2,3±1,2	1,5±0,6	p1-p2=0,004; p2-p3>0,05; p1-p3= 0,001
2	Мозжечковая	3,0±1,6	2,1±1,4	2,9±1,5	p1-p2=0,01; p2-p3>0,05; p1-p3>0,05
3	Функция ствола	1,3±0,8	1,5±0,3	2,6±1,1	p1-p2>0,05; p2-p3=0,005; p1-p3>0,05
4	Чувствительность	1,1±0,2	2,1±0,7	3,1±1,3	p1-p2=0,02; p2-p3=0,005; p1-p3= 0,001
5	Тазовые функции	0,4±0,1	0,1±0,05	0,9±0,1	p1-p2=0,04; p2-p3=0,03; p1-p3>0,05
6	Зрительная	0,1±0,01	0,2±0,05	1,9±0,5	p1-p2>0,05; p2-p3=0,002; p1-p3= 0,001
7	Когнитивный статус	2,2±1,2	0,5±0,1	0,7±0,05	p1-p2=0,004; p2-p3>0,05; p1-p3= 0,01
8	Средний балл EDSS	7,6±1,5	6,1±1,8	4,3±1,1	p1-p2=0,04; p2-p3=0,01; p1-p3= 0,03
9	Общий средний балл по шкале Куртцке	11,5±1,8	6,9±1,5	12,8±1,5	p1-p2=0,005; p2-p3= 0,007; p1-p3>0,05

Также пациенты с ЭФ имели наиболее высокий средний балл по EDSS. При ДЭМ, как и при ЭФ, наиболее высокий показатель наблюдался по пирамидной, мозжечковой симптоматике, нарушениям чувствительности и стволочной симптоматике. Однако, если пирамидная и мозжечковая симптоматика при ДЭМ имели достоверно меньший средний показатель, то чувствительная сфера достоверно больший, чем при ЭФ. В отличие от ЭФ и ДЭМ, при РС наиболее высокий показатель среднего балла наблюдался по нарушениям чувствительности, стволочным и мозжечковым расстройствам. Зрительные нарушения имели максимально высокий средний показатель при РС. Пациенты с ДЭМ имели достоверно более высокий средний балл по EDSS, но меньший общий балл по шкале Куртцке по сравнению с больными РС.

Обращало на себя внимание, что при остром течении ЭФ имело место быстрое нарастание неврологических симптомов от нескольких часов до 5-6 суток (в среднем  $3,4 \pm 0,6$  суток) с последующей стабилизацией процесса на протяжении 1-10 дней (в среднем  $5,2 \pm 1,3$  дней) и обратным регрессом симптомов

Дети с острым течением ЭФ госпитализировались в течение первой недели от развития симптомов (в среднем на  $1,6 \pm 0,8$  сутки). Клиническая картина при остром течении ЭФ отличалась частотой развития общеинфекционных проявлений с повышением температуры в среднем до  $38,3 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , а также наличием интоксикационного синдрома у 97,8% пациентов. В 97,8% случаев наблюдалось развитие общемозговой симптоматики в виде головной боли, вялости, повторной рвоты, а также нарушения сознания от оглушения (14,1%,  $n=12$ ) до сопора (49,4%,  $n=42$ ) и комы (36,5%,  $n=31$ ). Следует отметить, что в 19,6% ( $n=18$ ) случаев имело место острейшее начало с появлением в первые сутки очаговых неврологических проявлений на фоне высокой лихорадки, менингеальных проявлений с последующим развитием судорожно-коматозного статуса в течение первых суток заболевания. Очаговые неврологические симптомы при остром течении, как правило, возникали одновременно с развитием общеинфекционной симптоматики или реже, в 27,2% случаев на 2-3 сутки заболевания. У 72,5% детей определялись менингеальные симптомы.

Практически у всех пациентов значительно страдало общее состояние, к концу первых суток было тяжелым. Период регресса симптоматики коррелировал с продолжительностью очаговых изменений мозга по данным МРТ. У 68,5% детей (n=63) с острым течением заболевания и отсутствием изменений на МРТ период регресса клинической симптоматики составил в среднем  $25,0 \pm 6,0$  дней. У 31,5% детей с острым течением и очагами на МРТ период обратного развития очаговых симптомов составил  $28,0 \pm 11,0$  дней.

Приводим клинический пример острого течения ЭФ.

Больной А., 4 года 11 мес. История болезни № 2217. Находился в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с 11.06.14 по 1.07.14 Диагноз: герпетический менингоэнцефалит, вызванный ВПГ 1,2 типа.

Заболел остро 6.06.14 – с подъема температуры до  $38,5^{\circ}\text{C}$ , тошноты. В последующие дни температура до  $40^{\circ}\text{C}$ , сохранялась тошнота. 10.06.14 – на фоне температуры  $39,5^{\circ}\text{C}$  приступ тонико-клонических судорог в течение 2-х минут, который купировался самостоятельно. Была вызвана неотложная помощь, с подозрением на гастроэнтерит ребенок был госпитализирован на дифференциально-диагностическое отделение ДНКЦИБ. При поступлении: состояние тяжелое, сознание ясное. Жалобы на боли в животе и диффузную головную боль. Умеренная гиперемия в зеве. Живот мягкий, умеренно чувствителен по ходу кишечника. Ребенок осмотрен неврологом: очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Менингеальные симптомы слабо положительные. С диагностической целью была проведена люмбальная пункция: плеоцитоз –  $585 \times 10^9/\text{л}$ , с преобладанием мононуклеаров. Диагноз гастроэнтерит был снят. 11.06.14 – отмечался повторный приступ тонико-клонических судорог с адверсией глазных яблок вправо. После чего отмечалось нарушение сознания до сопора, расходящееся косоглазие и анизорефлексия, в связи с чем, ребенок был переведен в реанимационное отделение на искусственной вентиляции легких. На следующий день после экстубации 12.06.14 отмечалось периодически психомоторное возбуждение, лихорадил до субфебрильных-фебрильных цифр, судороги не повторялись. В клиническом анализе отмечался умеренный

нейтрофилез (палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 60%). 12.06.14: протромбин – 103,5%, фибриноген – 3,50 г/л. Д-димер – 1450 мкг/л, эндотелиоциты – 7 клеток. Исследование крови от 11.06.14 на: положительный IgM к ВПГ 1,2 типа. По совокупности полученных данных поставлен диагноз менингоэнцефалит герпетической этиологии. Отек головного мозга.

Получил лечение: противовирусная, стероидная, антибактериальная терапия, сосудистые препараты и антигипоксанты, противосудорожную терапию. На фоне проводимой терапии судороги не повторялись. Температура не повышалась. Ребенок стал активнее. На 2-е сутки (12.06.14) – исчезло расходящееся косоглазие. В неврологическом статусе сохранялся легкий гемипарез слева.

МРТ головного мозга от 18.06.14: МРТ картина поражения правой височной доли воспалительного характера с признаками кровоизлияния. Данные за наличие артерио-венозных мальформаций, аневризм и гемодинамически значимых стенозов не получены. Задняя трифуркация правой внутренней сонной артерии (рисунки 1, 2).

Ребенок выписан на 16-й день с улучшением. При выписке отмечался легкий гемипарез слева. Исследование показателей Д-димера и эндотелиоцитов 10.07. (26-е сутки от начала заболевания): Д-димер – 750 мкг/л, эндотелиоциты – 5 клеток. В динамике в течение 2 мес отмечался регресс очаговой симптоматики и нормализация циркулирующих эндотелиоцитов, показатели Д-димера сохранялись на повышенных цифрах (650 мкг/л) в течение 1,5 мес.

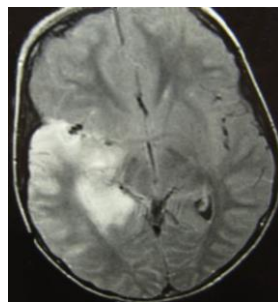


Рисунок 1.– МРТ головного мозга пациента А., 4 г 11 мес, с диагнозом герпетический менингоэнцефалит. В медиобазальных отделах левой височной области, в проекции гиппокампа умеренно гипоинтенсивная зона, размерами 29,5x221,5 мм. FLAIR-ИП

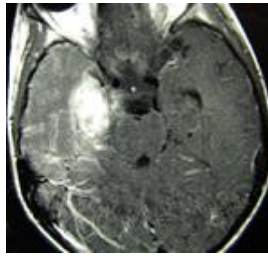


Рисунок 2. – МРТ головного мозга пациента А., 4 г 11 мес, с диагнозом герпетический менингоэнцефалит. Постконтрастное изображение. Отмечается умеренное неравномерное повышение интенсивности МР-сигнала по форме повторяя извилины левой височной доли, левого островка. T1-ВИ.

Данный клинический пример демонстрирует острое течение заболевания с развитием отека головного мозга и ишемическими нарушениями, возникшими в результате отека мозга и генерализованного поражения сосудистого русла. Своевременное назначение этиотропной терапии в сочетании с сосудистыми препаратами обусловило благоприятный исход заболевания с легким неврологическим дефицитом, купированным через 1,5 месяца.

Затяжное течение ЭФ встречалось у 17,5% (n=21) пациентов и отличалось более длительным периодом нарастания симптоматики в среднем до  $25,3 \pm 7,4$  дней, стабилизацией до  $30,0 \pm 9,0$  дней и затяжным восстановлением в течение  $34,0 \pm 5,0$  дней.

Приводим клиническое наблюдение.

Больная Л., 9 лет. Находилась на отделении нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с 12.01.2016 по 04.02.2016. История болезни № 44. Диагноз: диссеминированный энцефалит, вызванной сочетанной герпесвирусной (ВПГ1,2+ВЭБ) этиологии, затяжное течение.

Анамнез заболевания: 6 ноября 2016 отмечалось обморочное состояние на тренировке по фигурному катанию. С 08.11.16 по 10.11.16 подъем температуры до фебрильных цифр, а в последующие 2 дня - до субфебрильных. Катаральные симптомы на фоне температуры были не выражены. Состояние ребенка в последующие дни не нарушалось, жалоб не было. При проведении МРТ

головного мозга от 19 ноября - выявлен очаг гиперинтенсивный на T2 и FLAIR-ИП в левой гемисфере мозжечка. 29.11.16 вновь проведено МРТ с контрастированием, установлено накопление контраста в очаге в левой гемисфере мозжечка. До госпитализации наблюдалась амбулаторно, получала метаболическую терапию. Госпитализирована в ДНКЦИБ после консультативного осмотра для проведения дообследования и лечения.

При поступлении: Состояние средней тяжести. Самочувствие удовлетворительное. Жалоб нет. Кожные покровы, слизистые, зев чистые. Тоны сердца ясные, ритмичные. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. В неврологическом статусе: речь и походка не нарушены. Движения глазных яблок в полном объеме. Язык - по средней линии. Глоточные и небные рефлексы живые. Симптом Маринеску-Родовича справа. Мышечная сила 5 баллов. Глубокие рефлексы на руках живые, ахилловы оживлены преимущественно справа. Интенция при выполнении пальце-носовой пробы.

Диагностическая люмбальная пункция от 14.01.16: плеоцитоз -  $2 \times 10^9$ /л, белок - 0,391 г/л. Клинический анализ крови: без особенностей. Кровь на Д-димер 750 мкг/л, циркулирующие эндотелиоциты - 6 кл/мкл. Исследование крови и ЦСЖ от 15.01.16 на инфекционные возбудители: подтверждена реинфекция ВПГ 1,2 типа и реактивация персистирующей ВЭБ инфекции.

МРТ головного мозга от 24.01.16 - картина одиночного очага в левой гемисфере мозжечка без существенной динамики по сравнению с предыдущими обследованиями (рисунки 3, 4).

На основании клинико-лабораторных и МРТ-данных поставлен диагноз: диссеминированный энцефалит сочетанной герпесвирусной (ВПГ 1,2 типа и ВЭБ) этиологии, затяжное течение. Назначено лечение: цитокиноterapia, сосудистые препараты. На фоне проводимого лечения обморочные состояния не повторялись, значительно улучшилось самочувствие, девочка стала активнее, в неврологическом статусе отмечалось уменьшение интенционного тремора при выполнении пальце-носовых проб. При выписке 03.02.16 - Д-димер - 650 мкг/л, эндотелиоциты - 4 клетки. Девочка выписана с улучшением на 23-и сутки. При

выписке в неврологическом статусе: походка не нарушена. Движения глазных яблок в полном объеме. Язык - по средней линии. Глоточные и небные рефлексы живые. Мышечная сила - 5 баллов. Глубокие рефлексы на руках живые, ахилловы оживлены больше справа. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно.



Рисунок 3. – МРТ головного мозга пациентки Л., 9 лет, с диагнозом диссеминированный энцефалит сочетанной герпесвирусной этиологии, затяжное течение. В левой гемисфере мозжечка, в проекции зубчатого ядра зона овальной формы, размерами 16x14 мм. Структура очага однородна, контуры четкие. T2-ВИ

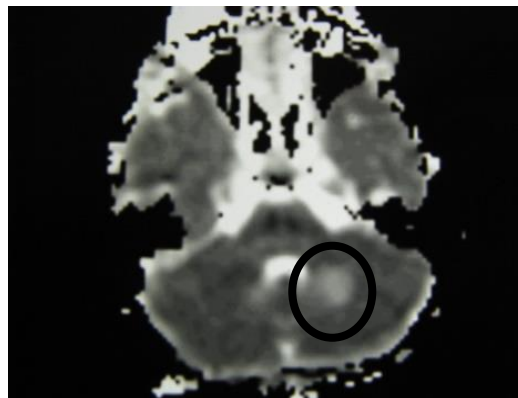


Рисунок 4. – МРТ головного мозга пациентки Л., 9 лет, с диагнозом диссеминированный энцефалит. В левой гемисфере мозжечка на диффузионно-взвешенном изображении изоинтенсивный очаг. DWI

Приведенное наблюдение демонстрирует затяжное течение заболевания, когда реинфекция ВПГ 1,2 типа и реактивация персистирующей ВЭБ инфекции, а

также отсутствие этиотропной терапии способствовали неблагоприятному течению. Помимо этого, персистирующая герпесвирусная инфекция привела к пролонгированному нарушению функциональной активности эндотелия, в результате чего отмечалось повышенное тромбообразование с последующим изменением просвета сосудов, что сопровождалось увеличением содержания Д-димера и размеров ишемического очага на МРТ с последующим регрессом на фоне этио-патогенетической терапии.

Хроническое ремитирующее течение ЭФ, которое имело место у 7 детей (5,8%), причем четверо больных были раннего возраста, а трое – старше 13 лет. Заболевание характеризовалось постепенным нарастанием неврологических симптомов с медленным обратным развитием и чередованием периодов обострения и ремиссий. Длительность нарастания неврологической симптоматики при хроническом течении энцефалита составляла более 6 месяцев. Следует отметить, что у детей с хроническим течением также отмечалось благоприятное течение, только в исходе заболевания грубый резидуальный неврологический дефицит определялся при хроническом течении клещевого энцефалита и при панэнцефалитах у детей раннего возраста. У 4-х детей с хроническим течением панэнцефалита причиной развития диффузного процесса была чаще врожденная инфекция. Клинические проявления хронического врожденного заболевания у всех детей наблюдались уже после рождения ребенка, характеризуюсь повышенной сонливостью, вялостью. У всех пациентов также наблюдались вовлечение и других органов, чаще легких и печени в виде хронической пневмонии и повышения трансаминаз. Среди клинических симптомов наиболее частыми были отставания психомоторного развития, наблюдавшееся у всех детей, а у двоих также отмечался судорожный синдром с развитием симптоматической эпилепсии и развивались гемипарезы. Заболевание впервые диагностировалось, когда отставание в психомоторном развитии было уже очевидным или в случаях развития судорожного синдрома, что наблюдалось в среднем в возрасте  $3,1 \pm 1,1$  месяц. Манифестация заболевания, как правило, наблюдалась на фоне нормальной температуры. В одном случае врожденный панэнцефалит сочетался с



такими пороками мозга как гипоплазией мозжечка и полимикрогирией. У одного ребенка с панэнцефалитом клинические проявления были «стертыми» до 1,3 лет. А за 11 дней до манифестации у пациента наблюдался подъем температуры в течение 6 дней с последующим медленным прогрессированием неврологического дефицита, развитие атаксии, вялости, центрального пареза. Отмечалась задержка речевого развития и практических навыков. Исходы у детей с панэнцефалитом врожденного генеза были неблагоприятными как вследствие более грубого поражения мозга в период его формирования, так и в результате сопутствующих пороков развития ЦНС.

Вышесказанное подтверждают следующий клинический пример.

Больной Г., 15 лет. История болезни № 8127. Диагноз: Клещевой вирусный энцефалит, хроническое течение, эпилепсия Кожевникова.

Анамнез жизни: от 2 беременности, 1 срочных родов. Родился в срок, вес при рождении 3500 г. Из перенесенных заболеваний – острые респираторно-вирусные инфекции - до 5 раз в год. В 6 лет перенес ветряную оспу. До настоящего заболевания развивался по возрасту. Травм и операций не было. Вакцинацию против клещевого энцефалита не проводили. Анамнез болезни: 13 июня присасывание клеща в правое плечо в Амурской области. Клещ был удален самостоятельно, профилактика не проводилась, к врачам не обращался. Через 16 дней (29.06.13) отмечалось повышение температуры до 37,5°C, головная боль, повторная рвота. 30.06.13 температура 38,7°C, головная боль, приступ вторично-генерализованных судорог продолжительностью 20 минут, начался с клонических сокращений мышц правой руки (рисунок 5).

На основании клинико-анамнестических и лабораторных данных больному был поставлен диагноз: Клещевой вирусный энцефалит, менингоэнцефалитическая форма. Больной находился в течение 22 суток в реанимационном отделении, 2 суток на искусственной вентиляции легких. В течение пребывания в реанимационном отделении наблюдались еще 2-хкратно вторично-генерализованные приступы на первой неделе заболевания.

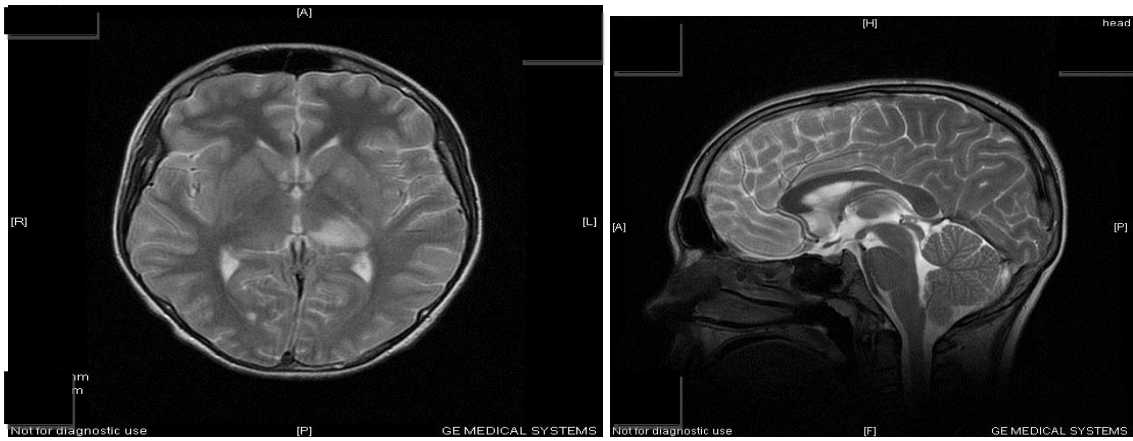


Рисунок 5. – МРТ головного мозга пациента Г., 15 лет через 1 месяц от начала заболевания. FLAIR-ИП

Получал лечение: антибиотики, стероиды, интерфероны нейровитамины. 12.09.13 исследование ЦСЖ: Цитоз - 31/3 (нейтрофилы - 18%, лимфоциты - 82%), белок - 0,46 г/л. 16.09.13 выписан с улучшением: нормализовалась температура, вырос объем движений и мышечная сила в правых конечностях до 4 баллов. Больной был выписан без противосудорожной терапии и противовирусной терапии. 10.10.13 (через 3 месяца от начала заболевания) появились миоклонии правой кисти, затем и мышц правой половины лица, языка, постепенно прогрессировал гемипарез. С 20.10.13 вновь появились практически частые вторично-генерализованные приступы. Госпитализирован в ДНКЦИБ с 11.12.13 по 30.12.13. Состояние тяжелое. Ходит с поддержкой. Правосторонний гемипарез со снижением мышечной силы до 3-4 баллов. Сухожильные рефлексы выше справа. Мозжечковые нарушения в виде интенционного тремора. Постоянные миоклонии в мимической мускулатуре лица, в языке, в правой руке, больше в дистальных отделах. На электроэнцефалограмме от 21.01.13 (рисунок 6) на фоне доминирующего тета-ритма 5-6 Гц, регистрируются комплексы острая-медленная волна в левых лобно-височных отделах с периодической генерализацией. Амплитуда комплексов 100-150 мкВ, частота регистрации от 4 до 16 разрядов в минуту. Назначена терапия: финлепсин ретард по 200 мг 2 раза в день, а затем добавлен депакин по 500 мг 2 раза в сутки, а также гормональная терапия -

преднизолон 1 мг/кг/сутки. Генерализованные приступы стали более редкими, 1 раз в неделю, но сохранялись гемиклонии в дневное и ночное время.



Рисунок 6. – Электроэнцефалограмма пациента Г., 15 лет от 21.01.13

ЦСЖ от 15.12.13 - Цитоз 16/3 (14-лимфоцитов, 2–нейтрофила), белок-0,126 г/л. ПЦР ЦСЖ на РНК вируса клещевого энцефалита – положительная. ИФА IgM – положительная, IgG – положительная. По электронной миограмме (стимуляционная, игольчатая) - данных за поражение передних рогов спинного мозга на уровне С2-Th1 не выявлено. На МРТ головного мозга в динамике – без ухудшения, очаги измененного сигнала не визуализируются (рисунок 7).

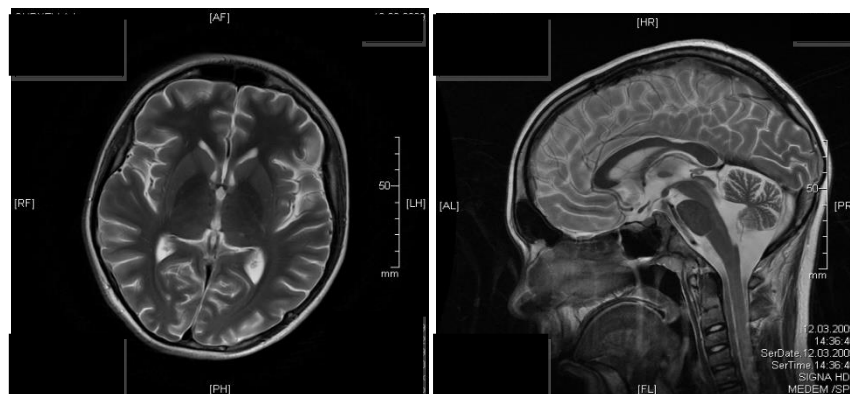


Рисунок 7.– МРТ головного мозга пациента Г., 15 лет через 6 месяцев от начала заболевания

Однако при проведении МР-трактографии выявлено выраженное нарушение целостности проводящих путей по сравнению с визуализационной нормой трактов (рисунок 8).

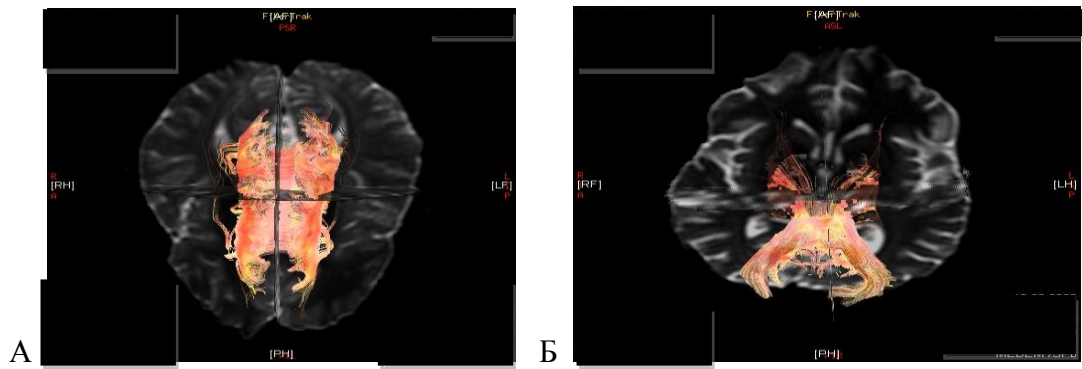


Рисунок 8. – МР-трактография в норме (А) и у пациента Г., 15 лет с хроническим течением клещевого энцефалита, эпилепсией Кожевникова (Б)

На электроэнцефалограмме в динамике на фоне противосудорожной терапии отмечается снижение частоты разрядов комплексов острая-медленная волна от 2 до 6 в 1 минуту (рисунок 9)



Рисунок 9. – Динамика электроэнцефалограммы пациента Г., 15 лет от 11.12.13

Проведено лечение: противовирусная терапия до 3 месяцев. Иммунокорректирующая терапия № 5.

Катамнез: Больной выписан с клиническим улучшением в виде уменьшения амплитуды и распространенности миоклоний, нарастании силы в правых конечностях до 4 баллов, улучшения речи. В течение года не наблюдалось генерализованных судорог.

Представленное наблюдение подтверждает, что у подростков хроническое течение ЭФ чаще связано с инфекцией, вызванной вирусом клещевого энцефалита. Именно отсутствие химиопрофилактики клещевого вирусного

энцефалита при покусе клеща (эндемичный регион) и этиотропной противовирусной терапии (1-я выписка больного из стационара без противосудорожной и противовирусной терапии), появление миоклонического гиперкинеза в дебюте заболевания с вторичной генерализацией судорог, способствовали повторному развитию судорог, формированию эпилепсии Кожевникова и прогрессированию основного заболевания. Только повторное этиотропное лечение и плановое назначение антиконвульсантов способствовали стабилизации состояния.

Представляем клиническое наблюдение, свидетельствующее о трудности дифференциальной диагностики ЭФ и нейродегенеративных заболеваний.

Больной Л., 6 мес. 1-я госпитализация. История болезни № 9427. Находился в ДНКЦИБ с 20.08.15 по 13.10.15 (43 койко-дня). Диагноз: Врожденный панэнцефалит цитомегаловирусной этиологии, хроническое течение. Пороки мозга: гипогенезия мозолистого тела, гипоплазия мозжечка.

Из анамнеза жизни известно, у матери на сроке 16 недель наблюдался подъем температуры в течение 2 суток до 38°C. Роды прошли без осложнений. Вес при рождении - 3400г, длина - 51см. Оценка по Апгар - 8/9 баллов. В возрасте 3 дней - пупочное кровотечение, вводился дицинон. С рождения ребенок наблюдался с диагнозом «синдром двигательных нарушений», родители отмечали повышенную сонливость, вялое сосание.

В возрасте 3 месяцев был выявлен левосторонний гемипарез, в этом возрасте появился и нарастал симптом Грефе. 20.06.15 (3,5 месяца) впервые развились судороги, начинающиеся с правых конечностей, сопровождающиеся нарушением сознания, остановкой взора, гиперемией лица, тоническим напряжением верхних и нижних конечностей. Продолжительность приступа около 1 мин., частота - до 10 раз в сутки. За 2 месяца до настоящего заболевания с 20.06.15 по 18.07.15 находился в нейрохирургическом отделении ДГБ№19 диагноз «Лейкоэнцефалит Шильдера» При поступлении в ДГБ№19: симптом Грефе, сглаженность правой носогубной складки, тетрапарез, больше справа, выраженная задержка психомоторного развития.

На электроэнцефалограмме от 23.06.15 – диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга, эпилептические комплексы в центральных отведениях больше слева. Клинический и биохимический анализы крови – без патологии. МРТ головного мозга от 27.06.15 выявило диффузное изменение МР сигнала обширных зон головного мозга: белого вещества перивентрикулярных отделов обоих полушарий, субкортикальных отделов лобных, височных, теменных долей, хвостатых и чечевицеобразных ядер. Передние рога боковых желудочков и передние отделы 3 желудочка равномерно сдавлены. Базальные цистерны не деформированы. Больной получил лечение: преднизолон внутрь из расчета 2 мг/кг по схеме, конвулекс, симптоматическую терапию. С диагнозом «лейкоэнцефалит Шильдера» ребенок был переведен в ДНКЦИБ. При поступлении состояние ребенка тяжелое, в сознании. Периодически наблюдаются пароксизмы тонического напряжения конечностей, сопровождающиеся утратой сознания длительностью до 1 минуты и частотой 1 раз в неделю, выраженное отставание психомоторного развития: ребенок с трудом удерживал, не переворачивался и не садился. Окружность головы – 44 см, большой родничок 3×3 см. Симптом Грефе больше слева. Движения глазных яблок в полном объеме. Сглаженность правой носогубной складки. Флексорное положение пальцев правой кисти. Стереотипные движения головы. Мышечный тонус в проксимальных отделах конечностей снижен, в дистальных повышен. Двусторонний пирамидный синдром, больше справа. Глубокие рефлексы высокие, больше справа. Ахилловы с клонусами стоп больше справа. Исследование ЦСЖ от 25.08.15: Цитоз - 6/3, белок - 0,567 г/л. Клинический анализ крови от 21.08.15, 30.08.15 - без патологии. При обследовании крови и ЦСЖ ребенка на герпес-вирусы подтверждена реактивация хронической ЦМВ инфекции. При обследовании матери также подтверждено наличие хронической персистирующей ЦМВ инфекции, период ремиссии. В анализе крови антитела к ОБМ в крови IgM - 1,9, IgG - 3,0, повышения сенсibilизация лимфоцитов к ОБМ в реакции бласттрансформации: в разведении 2,5 мг/мл до 2,0 и в разведении 15 мг/мл - 2,5. Нейрофизиологические исследования: электроэнцефалограмма от 25.08.15- альфа

- ритм отсутствует, в покое доминирует тета-активность (2,5-3,5/сек). Зональные различия сглажены, имеются пароксизмы острых волн в покое, больше в центральных отведениях, межполушарная асимметрия отсутствует. Заключение: генерализованная остро волновая пароксизмальная активность. Окулист от 26.08.15 - диски сероватого цвета, умеренное расширение вен сетчатки, частичная атрофия зрительных нервов.

Лечение: плазмаферез противосудорожная, стероидная, сосудистая, нейровитамины.

На фоне терапии отмечалась незначительное улучшение состояния. Возникла ремиссия эпилептических приступов, незначительный прогресс в психомоторном развитии. Пациент был выписан домой.

Больной Л., 1 год. 2-я госпитализация. История болезни № 150. Находился в ДНКЦИБ с 14.01.16 по 22.02.16 (39 к/день). Диагноз: тот же.

При поступлении состояние тяжелое. Приступов нет, но сохраняется грубое отставание психомоторного развития с отсутствием прогресса за предыдущий период. Мышечная гипотония на фоне гиперрефлексии, клонусы стоп. МРТ головного мозга от 28.01.16 Расширение боковых и 3 желудочков. В белом веществе мозга в обеих гемисферах выявляются диффузные изменения, характеризующиеся гиперинтенсивным МР сигнала в T2-ВИ, FLAIR-ИП и слабо гипоинтенсивным в T1-ВИ. В сером веществе также практически симметрично в проекции головок и тел хвостатых ядер и лентикулярных ядер сохраняются очаги повышенного МР сигнала (FLAIR-ИП) и слабо гиперинтенсивного МР сигнала (T1-ВИ) размерами справа - 1,3×0,44 см, слева - 1,7×0,4см без объемного воздействия на передние рога боковых желудочков, которые по сравнению с МРТ данными от 27.06.15, дилатированы. Киста в головке хвостатого ядра справа (0,45см). После проведения контрастного усиления 2 мл омнискана - значительное повышение интенсивности МР-сигнала в проекции хвостатых и лентикулярных ядер. Субарахноидальное пространство конвексимальной поверхности прослеживается. На серии МР-ангиограмм получены изображения в коронарной, аксиальной и в сагиттальной проекциях. Интенсивность МР-сигнала

от кровотока в средних, передних и задних мозговых артерий с обеих сторон, а также от основной артерии обычная. Не получено изображение МР-сигнала от кровотока в передней и в задних соединительных артериях. В остальном топография сосудов Виллизиева круга сохранена. Интенсивность МР-кровотока в правой позвоночной артерии снижена за счет уменьшения скорости кровотока на фоне гипоплазии. Заключение: с учетом клинико-анамнестических данных и ретроспективного анализа предыдущих МРТ (от 27.06.15) МРТ признаки нарастания внутренней гидроцефалии на фоне атрофии вещества мозга, признаки гипогенезии мозолистого тела и гипоплазии мозжечка. Лабораторное обследование на инфекционные возбудители от 15.01.16 подтвердило у пациента хроническую персистирующую ЦМВ инфекцию, период реактивации.

Лечение: противовирусная, цитокиноterapia, ноотропы, диуретики.

Катамнез: в исходе данного заболевания наблюдалось тяжелое поражение ЦНС с развитием грубого неврологического дефицита, что было обусловлено, как наличием сопутствующих пороков развития, так и поздним началом терапии.

Заключение: несмотря на то, что основные изменения произошли внутриутробно, после рождения также отмечалось течение инфекционного процесса, что подтверждалось лабораторными вирусологическими данными и явлениями отека белого вещества в сочетании с накоплением контраста при МРТ исследованиях головного мозга. Медленное развитие заболевания, характерное для врожденной инфекции, хронический персистирующий инфекционный процесс, позднее начало этиотропной терапии – являются факторами, обуславливающими неблагоприятное течение заболевания с выраженным органическим поражением мозга. Развитие атрофии и заместительной гидроцефалии на фоне уменьшения отека белого вещества после лечения, также подтверждают недостаточную эффективность лечения. Грубый морфологический дефицит, связанный с поражением как белого вещества, так и серого (подкорковых ганглиев и коры) на момент терапии, сочетающийся с наличием сопутствующих пороков развития мозга являлись факторами резистентности к проводимой терапии. Данное клиническое наблюдение подтверждает коварство



хронической персистирующей инфекции, которая корнями может уходить во внутриутробный период развития ребенка, представляя собой в дальнейшем «бомбу замедленного действия». Это еще раз подчеркивает значение своевременной этиологической верификации заболевания и роль этиотропной терапии в формировании исхода заболевания.

Следует отметить, что у детей отсутствие общеинфекционных, менингеальных и общемозговых симптомов, нормальная картина на МРТ в дебюте заболевания не исключает ЭФ, с другой стороны, возможна типичная клиническая картина ЭФ в сочетании с обнаружением в крови или ЦСЖ инфекционных агентов, и диагноз не вызывает сомнения, однако это является «маской» дебюта нейроопухоли, триггером к манифестации которой является активация инфекции. Представляем трудное в плане дифференциальной диагностики клиническое наблюдение.

Больной К., 12 лет, находился в клинике нейроинфекций и органической патологии нервной системы ДНКЦИБ с 06.04.17 по 27.04.17. История болезни № 6309. Из анамнеза жизни известно, что мальчик от 2 беременности, протекавшей без осложнений. От первых срочных родов, вес при рождении - 3600 г, длина - 50 см. К груди ребенок был приложен в 1 сутки, а выписан из родильного дома на 5 сутки. Физическое и психическое развитие ребенка с момента рождения и в дальнейшем соответствовало возрасту. Аллергических реакций на лекарственные препараты и пищевые продукты в анамнезе не отмечалось. Черепно-мозговых травм не было. Все родственники были здоровы. По отцовской линии наследственность отягощена по онкологическим заболеваниям различной локализации, в том числе головного мозга. С 9 лет мальчик наблюдался офтальмологом поликлиники с диагнозом миопия. Первые симптомы заболевания появились 02.02.17, когда родители обратились к офтальмологу с жалобами на боль в глазах, и был поставлен диагноз «конъюнктивит». 03.02.17 развились повторные рвоты, боли в животе. Ребенок был осмотрен педиатром, поставлен диагноз «дискинезия желчевыводящих путей, хронический гастродуоденит». С этого периода у мальчика периодически отмечались рвоты с

частотой 1 раз в неделю. В течение следующих почти 2 месяцев посещал школу. 31.03.17 состояние ухудшилось, появилась многократная рвота, общая слабость, атаксия, боли в животе. Больной госпитализирован в стационар с диагнозом «хронический гастродуоденит». В течение суток состояние ребенка постепенно ухудшилось, и выросли неврологические симптомы (атаксия, правосторонний гемипарез). При осмотре невролога от 01.04.17 ставятся диагнозы «энцефалит? объемное образование головного мозга?», проводится МРТ диагностика. При компьютерной томографии головного мозга с введением контраста от 01.04.17: в обоих полушариях большого мозга и правом полушарии мозжечка были выявлены несколько участков, активно накапливающих контрастное вещество. Наибольший из них 17×25 мм находился в области задних отделов лучистого венца слева, прилежал к задним отделам тела правого бокового желудочка и распространялся на валик мозолистого тела (рисунок 10).

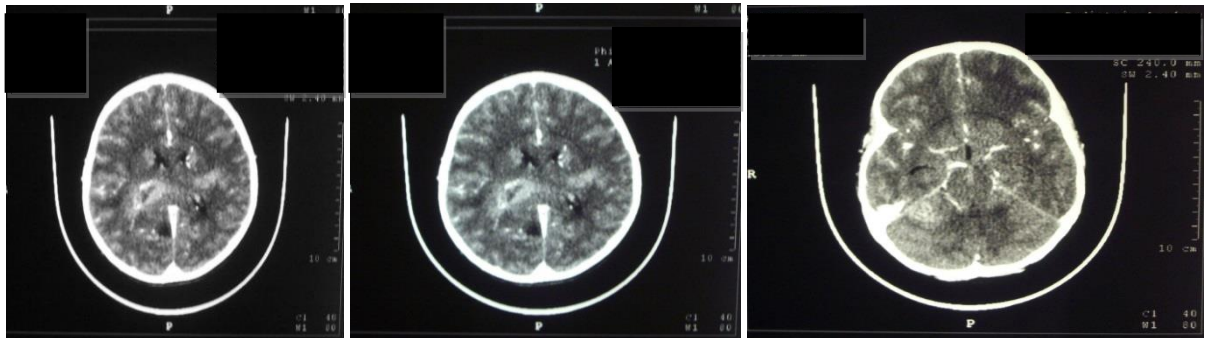


Рисунок 10. – Компьютерная томограмма головного мозга с внутривенным контрастированием (ультравист-300) пациента К., 12 лет. В обоих полушариях большого мозга и в правом полушарии мозжечка выявлены участки накопления контраста. Наибольший участок прилежит к задним отделам правого бокового желудочка

При МРТ головного мозга выявлены изменения МР – сигнала в обоих полушариях большого мозга, мозжечка и в стволе с вовлечением, как белого, так и серого вещества головного мозга. По заключению полученные изменения необходимо было дифференцировать со следующими заболеваниями:

демиелинизирующими заболеваниями, инфекционным процессом, васкулитом, очаговыми процессами другой природы (рисунок 11).

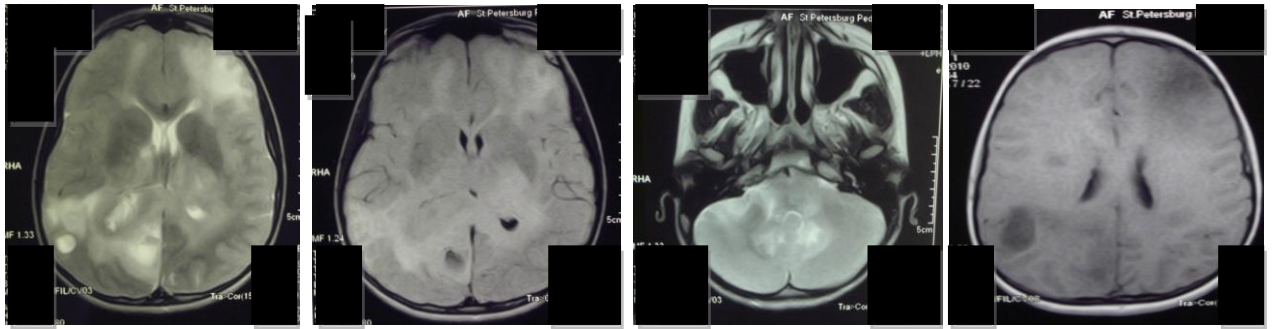


Рисунок 11. – МРТ головного мозга пациента К., 12 лет. Диффузное изменение белого вещества с вовлечением серого больших полушарий головного мозга и мозжечка. Объемное воздействие выражено умеренно, желудочки мозга, борозды полушарий сужены. Аксиальная плоскость, T2-ВИ, T1-ВИ, FLAIR-ИП

После проведения обследований и консультаций специалистов 06.04.17 объемное образование головного мозга было исключено, и больной был переведен в ДНКЦИБ с диагнозом «энцефалит». При поступлении в клинику нейроинфекций мальчик находился в ясном сознании. Самостоятельно мог садиться в кровати, но стоял и передвигался только с поддержкой. Ребенок был ориентирован во времени и пространстве, правильно отвечал на все вопросы. При осмотре было выявлено ограничение движения глазных яблок по горизонтали, а также крупноразмашистый нистагм горизонтальный и вертикальный, усиливающийся в крайних отведениях. Девиация языка влево. Фокация и глотание не были нарушены. Небные и глоточные рефлексы живые. Выявлено снижение мышечной силы в правых конечностях, больше в ноге до 3 баллов. Глубокие рефлексы асимметричные, больше справа. Определялись патологические рефлексы с нижних и верхних конечностей: симптом Бабинского и Маринску–Родовича двусторонние, больше выражены справа. Отмечалась атаксия туловищная и в конечностях, мимо попадание при выполнении пальце-носовой и колено-пяточной проб. Расстройств чувствительности поверхностной и

глубокой не установлено. Брюшные рефлексы были снижены, хуже вызывались слева. Со стороны внутренних органов без патологии. Периферические лимфоузлы не увеличены. Печень и селезенка не увеличены. В стационаре проводились повторные консультации окулиста 07.04.17, 08.04.17, 10.04.17, при которой выявлены на глазном дне признаки внутричерепной гипертензии, а также проявления аллергического конъюнктивита. При осмотре на глазном дне таких симптомов, как атрофия или застой дисков зрительных нервов не было обнаружено. При лабораторном обследовании: в клиническом анализе крови от 07.04.17 без отклонений от нормы. 10.04.17 с диагностической целью была проведена люмбальная пункция, не выявившая изменений при клиническом исследовании ЦСЖ: Цитоз - 6/3 (6 мононуклеаров), белок - 0,209 г/л. Биохимический анализ крови от 08.04.2017: протромбиновое время - 14,2 с; фибриноген по Рутбергу - 3,22 мкмоль /л, протромбин - 79,4%, аланинаминотрансфераза - 16,5 Ед/л; аспартатаминотрансфераза - 21,0 Ед/л, билирубин - 9,6 мкмоль/л, креатинин - 67 мкмоль/л, мочевины - 3,5 ммоль/л, глюкоза - 4,3 ммоль/л (все показатели были в пределах нормы). Комплексное лабораторное обследование крови и ЦСЖ на весь спектр актуальных инфекций позволило подтвердить хроническую сочетанную ВПГ 2 типа и ВГЧ-6 инфекцию, период ремиссии. Иммуноцитохимическое исследование мазка с конъюнктивы подтвердило наличие ВПГ 2 типа. Иммунологическое исследование: ЦИК в ЦСЖ - 0,057 (норма до 0,050), ЦИК в крови от 08.04.17 - 134 (норма до 135), иммуноглобулины крови: IgM - 1,1 (норма), IgG - 9,0 (норма), IgA - 1,1 (норма). В ЦСЖ выявлено повышенное содержание основного белка миелина - 5,5 нг/мл (норма до 0,5). На основании имеющихся вирусологических и клинических результатов поставлен диагноз - диссеминированный энцефалит, сочетанной герпесвирусной этиологии, затяжное течение.

В ДНКЦИБ больной продолжена противовирусная терапия, интерфероны-альфа2 внутримышечно, нейрометаболические и дегидратационные препараты. 10.04.17 и 11.04.17 получил внутривенный иммуноглобулин G 7,5 г в сутки (0,25 г/кг в сутки). В неврологическом статусе к 13.04.17 отмечалась

положительная динамика: уменьшился нистагм как горизонтальный, так и вертикальный. Пациент начал ходить с поддержкой, уменьшилась атаксия, улучшился аппетит. Положительная динамика сохранялась до 22.04.17, но с 23.04.17 вновь развилось ухудшение в клинической картине заболевания, выросли очаговые симптомы, атаксия, усилился нистагм. Больной повторно консультируется нейрохирургом, планируется повторное исследование МРТ головного мозга для уточнения причин ухудшения. Назначается вновь гормональная терапия, больному переводится в реанимационное отделение. 23.04.17 в 12 часов развились судороги тонического характера с утратой сознания. С противосудорожной целью был введен дормикум 10 мг, но в 15 часов имели место повторные судороги с остановкой дыхания, и ребенок переводится на искусственную вентиляцию легких. Для исключения развития субарахноидального или внутримозгового кровоизлияния на фоне текущего инфекционного процесса, объемного образования не вирусной этиологии больному повторно консультируется нейрохирургом, однако диагноз объемного образования не ставится. Пациенту проводится повторная диагностическая люмбальная пункция, но показатели ЦСЖ не изменены: цитоз - 5/3, белок - 0,209 г/л. Ухудшение состояния связывается с прогрессированием очагов демиелинизации на фоне текущего инфекционного процесса. Повторно проводятся вирусологические и бактериологические исследования. В последующие сутки состояние больного прогрессивно ухудшается. Нарастают явления отека головного мозга. 25.04.17 на основании осмотра и нейрофизиологических исследований (вызванные потенциалы мозга, доплерография сосудов головного мозга, электроэнцефалограмма) у больного констатирована кома 3 степени. В отделении реанимации больному получал следующее лечение: инфузионную терапию, стероиды, диуретики, противовирусные препараты. 27.04.17 в 10 часов произошла остановка сердечной деятельности, реанимационные мероприятия оказались безуспешными, а в 10 час. 30 мин. была констатирована смерть.

При патологоанатомическом исследовании выявлена крупная злокачественная опухоль области правого мосто-мозжечкового угла головного мозга с прорастанием ткани моста и правого полушария мозжечка и перифокальными расстройствами микроциркуляции (рисунок 12). Опухоль имела множественные очаги метастазирования в белом веществе больших полушарий и участки инвазии в кору и прилежащую мягкую мозговую оболочку, прорастала в стенки боковых желудочков, замещала ткань сосудистого сплетения правого бокового желудочка и структуры подкорковых ядер. Гистологическое исследование позволило верифицировать опухоль как полиморфноклеточную глиобластому (IV степень злокачественности по классификации Всемирной организации здравоохранения, Лион, 2007 г.), экспрессирующей S-100, с высокой пролиферативной активностью (более 25% опухолевых клеток по экспрессии Ki-67), скудной виментин-позитивной стромой (рисунок 13). Непосредственной причиной смерти явилась дислокация стволовых отделов головного мозга с вклинением их в большое затылочное отверстие при прогрессирующем отеке и набухании головного мозга. При патоморфологическом исследовании также выявлена генерализованная герпесвирусная инфекция (вирус герпес 2 и 6 типа) с поражением ткани головного мозга, легких, тонкой и толстой кишок, а также ЦМВ инфекция в виде сиалоаденита (рисунки 14, 15).



Рисунок 12.– Патоморфологическое исследование головного мозга пациента К., 12 лет. Крупная опухоль области правого мосто-мозжечкового угла головного мозга

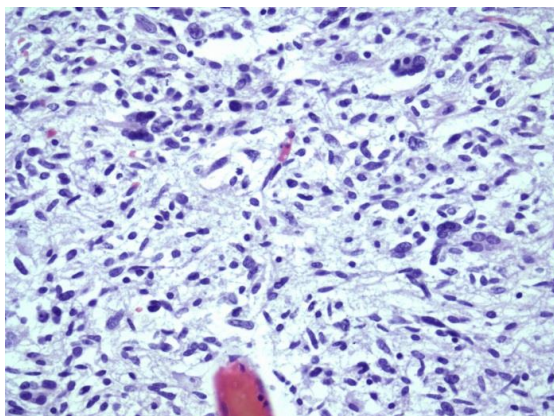


Рисунок 13.— Патоморфологическое исследование головного мозга пациента К., 12 лет. Микроскопическая картина полиморфноклеточной глиобластомы. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

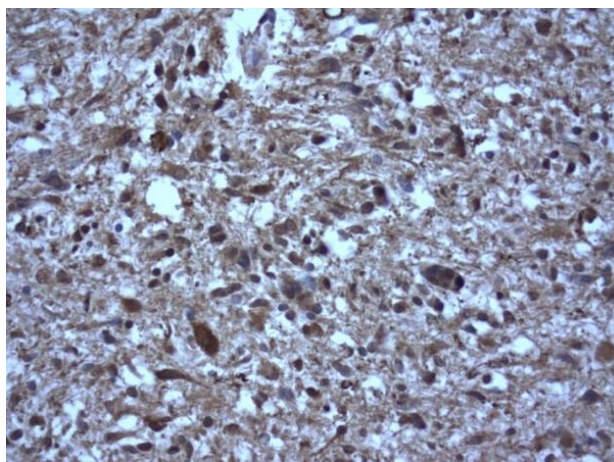


Рисунок 14. -- Патоморфологическое исследование головного мозга пациента К., 12 лет. Экспрессии S-100 опухолевой тканью (коричневое окрашивание). Иммуногистохимическая реакция, DAB,  $\times 400$

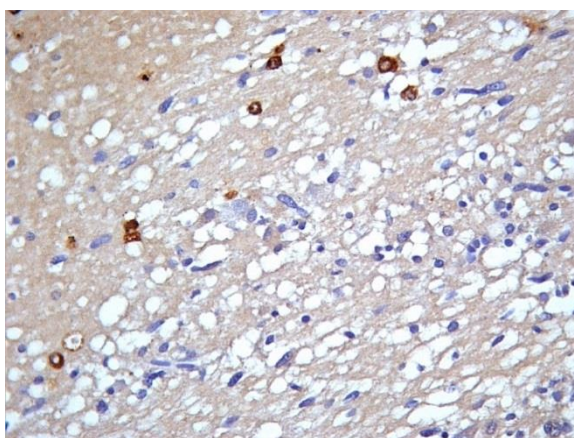


Рисунок 15. – Патоморфологическое исследование головного мозга пациента К., 12 лет. Экспрессия антигенов герпеса 2 и 6 типов в ткани головного мозга (коричневое окрашивание). Иммуногистохимическая реакция, DAB,  $\times 400$

Представленный клинический случай свидетельствует о трудностях дифференциальной диагностики органического поражения ЦНС у детей, между диссеминированными энцефалитами и объемными образованиями головного мозга глиального ряда, особенно, когда клинические симптомы заболевания манифестирует уже при выраженных изменениях на МРТ, имеющих на момент дебюта распространенный характер на фоне инфильтративного роста опухоли. У пациента рост опухоли также сопровождался ишемическим и гипоксическим нарушениями, что привело к развитию распространенного поражения, как белого, так и серого вещества обоих полушарий, ствола и мозжечка. Диффузное изменение МР сигнала при МРТ исследовании головного мозга, а также отсутствие выраженного масс-эффекта не позволили правильно поставить диагноз. Известно, что глиобластома – высокозлокачественная глиома, для которой характерно наличие множественных очагов некроза, выраженные изменения в опухолевых сосудах в виде артериовенозных шунтов и бластоматозной пролиферации клеток адвентиции и эндотелия. Быстрый рост опухоли и кровоизлияния в нее обычно приводят к резкому ухудшению состояния и летальному исходу, что наблюдалось и в представленном случае.

В этой связи следует подчеркнуть, что данное наблюдение подтверждает необходимость шире применять биопсию головного мозга у детей, которая в течение нескольких десятилетий является стандартом диагностики не только объемных образований, но и, как показывает данное исследование, и воспалительных заболеваний ЦНС. Это позволит избежать длительного (как в данном наблюдении - 2,5 месяца), порой ошибочного, диагностического поиска и как можно раньше поставить правильный диагноз.

Анализ частоты исходов ЭФ выявил, что как полное выздоровление, так и улучшение с формированием неврологического дефицита от легкой до выраженной степени имело место при остром, затяжном и хроническом течении в 28-30% случаев, неблагоприятным были исходы при панэнцефалитах.

Острое течение ДЭМ 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. Следует отметить, что в 57% случаев начало заболевания был острым. При остром начале ДЭМ неврологические симптомы развивались в течение  $4 \pm 2,0$ . Имело место нарушение сознания до уровня сомноленции в 29,8% случаев ( $n=17$ ), до уровня сопора в 33,3% случаев ( $n=19$ ), комы 1 – в 7% случаев ( $n=4$ ). Следует отметить, что в 40% случаев (19 человек) с ДЭМ, несмотря на тяжесть неврологических проявлений, сознание было нормальным. Однако, в 21% случаев имело место постепенное начало с появлением на протяжении  $7,0 \pm 4,0$  суток неврологических проявлений. Заболевание развивалось на фоне нормальной температуры, в остальных случаях – на фоне субфебрильной температуры. Общемозговые симптомы имели место лишь у каждого четвертого пациента и характеризовались сомноленцией на протяжении суток при умеренной головной боли. В клинической картине имело место сочетание двигательных нарушений в виде геми- (44%) или тетрапареза (28,6%), атаксии мозжечкового (52%), подкоркового (19%) или сенситивного (11%) типа и менингеального синдрома (42,4%). У каждого третьего пациента восстановление начиналось через 3-5 дней по окончании нарастания симптоматики. Двигательные нарушения регрессировали быстрее координаторных. В целом, острое течение ДЭМ отличалось монофазным течением с регрессом очаговых симптомов у всех пациентов в течение трех месяцев.

Для затяжного течения ДЭМ характерен более продолжительный период нарастания симптомов от 2 недель до 3-4 месяцев (в среднем  $3,1 \pm 0,5$  месяцев), как правило, имеющим волнообразный или мультифазный характер, а также более продолжительным, по сравнению с острым течением, периодом регресса симптомов, который колебался от 6 до 12 месяцев, а в среднем составил  $6,8 \pm 1,2$  месяца. Период нарастания симптомов у 60,0% детей ( $n=12$ ) характеризовался мультифазностью, что проявлялось возникновением «новых» клинических симптомов и/или нарастанием «старых». Обострения при затяжном течении ДЭМ возникали через 2 недели – 3,5 месяца (в среднем через  $1,3 \pm 0,5$  месяцев) после значительного регресса большей части симптомов предыдущего

обострения. Как правило, повторные обострения имели большую тяжесть и сопровождались более выраженными неврологическими нарушениями по сравнению с первым эпизодом болезни. В 10% случаев (n=2) отмечалось оплощектиформное развитие с нарастанием грубых стволовых нарушений в течение всего нескольких часов. При госпитализации в ДНКЦИБ оценка по шкале EDSS составила от 3 до 9,5 баллов, а в среднем -  $7,1 \pm 0,9$  балла и была выше, чем у детей с острым течением. В 80,0% случаев больные госпитализировались в ДНКЦИБ в более поздние сроки, чем пациенты с острым течением, уже при развитии 2-4 обострений болезни, и до перевода в ДНКЦИБ лечились в других стационарах города и регионов. Большая часть пациентов с затяжным течением (55%) были госпитализированы в ДНКЦИБ в сроки от 1 до 2,8 месяцев от появления первых симптомов болезни, а несколько реже (в 30%) - в более отдаленные сроки, с 4 по 5,3 месяц от начала болезни. Только 2 пациента (10%) - со 2 по 4 неделю заболевания, а один (5%) - в течение первых 2 недель. При затяжном течении ДЭМ характерным было развитие неврологической симптоматики на фоне нормальной температуры в 60% случаев. Достоверно реже наблюдалось развитие и общемозговых проявлений. У 40% больных заболевание дебютировало с судорожного синдрома, из них у 25% с генерализованных судорог, реже (15%) - с фокальных. У 85% детей первыми симптомами заболевания были очаговые неврологические симптомы: мозжечковых и пирамидных нарушения, расстройств чувствительности и функции черепных нервов. У пациентов с затяжным течением чаще возникали нарушения чувствительности, но более редкими были расстройства сознания по сравнению с пациентами с острым течением ДЭМ. При затяжном течении ДЭМ имело место наличие одновременно тетра (50%) или гемипарезов (25%) и корковых нарушений (40%). У 5 детей (25%) наблюдались симптоматика со стороны 2 пары в виде развития ретробульбарного неврита. У двух пациентов наблюдались преходящие дизартритические нарушения, самостоятельно купировавшиеся в течение нескольких часов, что требовало проведения дифференциальной диагностики с транзиторным нарушением мозгового

кровообращения. В 35% случаев у пациентов с постепенным началом на первый план выступали очаговые неврологические симптомы, такие как гемигипестезия и ретробульбарный неврит. Острое начало при затяжном течении ДЭМ характеризовалось в 62,5% случаев дебютом с вторично-генерализованного приступа. Лихорадка и менингеальные симптомы встречались лишь в 40% случаев. Следует отметить, что во всех случаях ДЭМ, несмотря на мультифазный характер течения, на основании особенностей клинических проявлений, продолжительности сохраняющихся симптомов, особенностей МРТ, диагноз РС был исключен. В исходе затяжного течения ДЭМ в 75% случаев имел место стойкий резидуальный дефицит.

Вышесказанное подтверждают следующие клинические примеры.

Больной Ш., 2 года. 1-я госпитализация (11 койко-дней). Находился в отделении нейроинфекций ДНКЦИБ с 18.12.2016 по 29.12.2016. История болезни № 27141. Диагноз: Диссеминированный энцефаломиелит, герпесвирусной этиологии (ВЭБ + ВПГ), затяжное течение.

Ранний анамнез не отягощен. Из анамнеза болезни известно, что с ноября 2016 имели место катаральные симптомы верхних дыхательных путей, длительная фебрильная лихорадка. По поводу острой респираторной инфекции и лакунарной ангины получал амбулаторное лечение. С 29.11 по 09.12.2016 лечился в Тихвинской ЦРБ с диагнозом фарингит, афтозный стоматит. Выписан под расписку. С 02.12.16 периодически беспокоило расходящееся косоглазие, с 16.12.16 неврологическая симптоматика выросла, усилилось косоглазие, появилась атаксия при ходьбе, госпитализирован в ДНКЦИБ.

При поступлении (16 сутки от развития первых симптомов заболевания) состояние тяжелое. Сознание ясное. Периодически возникает альтернирующее сходящееся косоглазие. Глазные щели симметричные, зрачки симметричные, реакции зрачков на свет живые. Движение в конечностях в полном объеме, глубокие рефлексы симметричные. Мышечный тонус удовлетворительный. Пирамидных знаков нет. При ходьбе выраженная атаксия, самостоятельно идти не

может. Менингеальные симптомы – отрицательные. Оценка по шкале EDSS – 5 баллов.

Лабораторные исследования. Клиническое исследование ЦСЖ от 19.12.2016 выявило плеоцитоз лимфоцитарного характера: Цитоз - 240/3 (моно-176, сегм-64), белок- 0,544 г/л. Клинический анализ крови – лейкоцитоз умеренный без сдвига формулы влево. Биохимический анализ крови от 19.12.2017 – без патологии (мочевина-4,2, сахар-4,2, креатинин-43, амилаза-52, аланинаминотрансфераза-15,8, билирубин-7,5), антистрептолизин <200 мЕ/мл (норма до 200). Вирусологические исследования. ПЦР ЦСЖ от 19.12.2017 на ВЭБ – результат положительный, крови – отрицательный; ПЦР крови и ЦСЖ на ВПГ, ВГЧГ– 6 типа, ЦМВ, ВВЗ – отрицательный результат. Иммуноцитохимия от 19.12.2016 крови и ЦСЖ на ВПГ – положительно. Иммуноцитохимия крови и ЦСЖ на ВГЧ- 6 , ЦМВ, ВВЗ - отрицательно. ИФА на ВЭБ IgM (VCA) – отрицательно, IgG (VCA)- положительно, IgG (NA) – отрицательно. ИФА на ВПГ – IgM – отрицательно, IgG – положительно (1,48 отп. Ед), на ЦМВ IgM, IgG – отрицательно. Функциональная активность лимфоцитов и антитела к миелиновому белку, содержание ОБМ в ЦСЖ. От 19.12.16 ОБМ в ЦСЖ - 2,4нг/мл, IgM на ОБМ – 1,3; IgG на ОБМ – 1,2. От 28.12.16 - IgM на ОБМ – 0,9; IgG на ОБМ – 0,7.

Функциональная и нейровизуализационная диагностика. Электроэнцефалограмма от 24.12.2016- умеренные диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга, акцент ирритации коры в правых задневисочных отделах. На МРТ головного мозга от 19.12.2016 визуализируются множественные очаги гиперинтенсивного МР-сигнала на T2 и FLAIR–ИП в базальных ганглиях, в ножках мозга, в правом полушарии мозжечка, не накапливающие контраст. Вызванные потенциалы от 20.12.2016 – увеличение латентностей вызванных ответов при исследовании ССВП и АСВП. Исследование зрительных потенциалов не выявило отклонений от нормы. Лечение: стероиды, рекомбинантные интерфероны, диуретики. Выписан с клиническим улучшением по требованию

родителей, без проведения контрольной пункции, на момент выписки отмечалась легкая туловищная атаксия при быстрой ходьбе.

Больной Ш., 2 года. 2-я госпитализация (22 койко-дня). Находился в отделении нейроинфекций ДНКЦИБ с 23.01.2017-14.02.2017. История болезни № 315. Диагноз: Лейкоэнцефалит (диссеминированный) герпесвирусной этиологии (ВЭБ+ВПГ), затяжное рецидивирующее течение. После выписки из стационара самочувствие было удовлетворительным до 22.01.17 (обострение возникло через 3 недели после выписки из стационара), когда на фоне подъема температуры до 37,6°С отмечалась вновь атаксия, интенция в левой руке при взятии предметов, неустойчивость при ходьбе, вновь появилось расходящееся косоглазие.

Поступил повторно в тяжелом состоянии. Сознание ясное. Речь не нарушена. Неврологический статус со стороны черепной иннервации без патологии. Глазные щели симметричные, зрачки симметричные, реакции зрачков живые симметричные. Движения глазных яблок в полном объеме, сходящееся не паралитическое косоглазие. Самостоятельно не может идти, только с поддержкой. Асимметрия глубоких рефлексов – выше слева. Патологических рефлексов нет. Менингеальные симптомы – отрицательные. Клинический анализ крови без воспалительных изменений. Люмбальная пункция 24.01.2017: Цитоз - 117/3 (моно-46, сегм-71), белок- 0,419 г/л. Люмбальная пункция 11.02.2017: Цитоз - 46/3 (моно-37, сегм-9), белок - 0,504 г/л. Вирусологические исследования: ПЦР ЦСЖ от 24.01.2017 на ВПГ, ВГ-6, ЦМВ, ВВЗ – отрицательно. ПЦР ЦСЖ на ВЭБ от ПЦР крови от 24.01.2017 на ВПГ, ПЦР ЦСЖ на ВПГ, ВГЧ-6, ВВЗ, ЦМВ, боррелии, хламидии, микоплазмы – отрицательно. ПЦР крови и ЦСЖ на группу герпес вирусов, хламидии, микоплазмы, боррелии от 11.02.17 – отрицательно. Иммуноцитохимия от 24.01.17 крови на ВПГ - положительно, ЦСЖ на ВПГ - отрицательно, ВЭБ крови – отрицательно, ЦСЖ – положительно ИФА крови на IgG к ВПГ – положительно (2,34 опт.ед), IgM – положительно (1,04 опт. Ед). ИФА на ВЭБ Ig M (VCA) – отрицательно, Ig G (VCA)- положительно, Ig G (NA) – отрицательно. ИФА M,G на ВГ-6, ЦМВ, боррелии, хламидии, микоплазмы – отрицательно. Биохимический анализ крови и ЦСЖ от 24.01.2017:

аланинаминотрансфераза-24,4 Ед/л , антистрептолизин <200 мЕ/мл. (норма до 200). Д-димер в крови от 23.01.17.- 1200, циркулирующие эндотелиоциты – 4 (норма до 4). С-реактивный белок в ЦСЖ от 11.02.17 –отрицательный, С-реактивный белок крови - 2,2. Д-димер крови от 11.02.17- 1130, циркулирующие эндотелиоциты – 4.

Функциональная и нейровизуализационная диагностика: электроэнцефалограмма от 21.01.17 - легкие диффузные нарушения биоэлектрическая активность головного мозга, без пароксизмальности. При доплерографии от 21.01.2017- замедление кровотока в левой позвоночной артерии на 34%, асимметрия кровотока на 21% по средней мозговой артерии (больше справа). Вызванные потенциалы от 22.01.17 – увеличение латентностей вызванных ответов при исследовании ССВП слева на 20%, снижение корковых ответов слева, АСВП также с небольшой отрицательной динамикой по сравнению с первичным обследованием. МРТ головного мозга от 02.02.17 - появился новый очаг в левом полушарии мозжечка, остальные очаги уменьшились в размерах.

Лечение: рекомбинантные интерфероны, фамцикловир, сосудистые препараты, донаторы холина и глицерофосфата. На момент выписки состояние удовлетворительное. Сохраняется легкое сходящееся косоглазие, больше слева. Движения глазных яблок в полном объеме. Глубокие рефлексы выше слева. Патологических рефлексов нет. Интенционный тремор в левой руке уменьшился. Катамнестическое наблюдение выявило полное восстановление неврологического дефицита через 6 месяцев. МРТ головного мозга от 10.09.17 – очаги глиоза в полушарии мозжечка слева. Последующее катамнестическое наблюдение не выявило обострений заболевания и появления «новых» очагов. Нормализация вызванных потенциалов через 1 год после терапии.

Заключение: в представленном случае у ребенка 2 лет отмечалось затяжное рецидивирующее течение энцефаломиелита, вызванного вирусами ВЭБ и ВПГ, протекающего с развитием ишемических нарушений при первом обострении в системе каротидного и вертебрального бассейнов, а при втором обострении - в вертебральном бассейне. Основное этиологическое значение имел ВЭБ,

сопровождающийся «реактивацией» ВПГ в крови. Повторные курсы терапии привели к регрессу неврологической симптоматики и нормализации МР-картины и лабораторных показателей. В данном наблюдении имело место поздняя госпитализация на фоне развития очаговых симптомов на 16 день заболевания, что, вероятно, не позволило при первом курсе терапии добиться полного выздоровления.

При хроническом течении ДЭМ во всех случаях продолжительность нарастания неврологической симптоматики была более 6 месяцев, а в среднем составила  $8,4 \pm 1,5$  месяца. На момент госпитализации в ДНКЦИБ длительность заболевания от 1 до 6 месяцев наблюдалась у 13,4% детей ( $n=3$ ), от 6 месяцев до 1 года - у 26,1% больных ( $n=6$ ), а более 1 года – у 34,8% ( $n=8$ ). У 26,1% пациентов на основании данных анамнеза можно было предположить давность болезни 2-3 года. У всех пациентов с хроническим течением наблюдалось мультифазное или волнообразное течение демиелинизирующего процесса с развитием обострений. Нарастание симптомов при очередном обострении наблюдалось в течение 1-5 дней, а обратный регресс в течение 9-18 месяцев, в среднем  $13,1 \pm 2,1$  месяцев. В 73,9% случаев дети госпитализировались в ДНКЦИБ при развитии второго клинически манифестного, а реже - при развитии 3-6 обострения. В 26,1% случаев при появлении первых признаков заболевания больные не обращались к врачам, так как симптомы сохранялись несколько часов или дней. Как правило, это были нарушения зрения, которые дети описывали в виде нечеткости изображения или нарушения чувствительности в области конечностей и лица, сохраняющиеся от нескольких часов до нескольких суток. В 17,4% случаев больные находились на амбулаторном лечении с диагнозами «нейроциркуляторная дистония», «невротическое расстройство», и также не госпитализировались при появлении первых симптомов заболевания. В 26,1% случаях больные госпитализировались в другие стационары города и регионов, где они получали лечение по поводу «острого нарушения мозгового кровообращения», «опухоли головного мозга», «нейродегенеративного заболевания», «одиночного эпилептического приступа», «ретробульбарного

неврита», «рассеянного склероза». У 26,1% больных отсутствовали какие-либо сведения о предыдущих обострениях заболевания, но наблюдалось многоочаговое поражение ЦНС с очагами различного диаметра и «давности» развития, что свидетельствовало о более продолжительном течении заболевания, чем это можно было выяснить при сборе анамнеза. Только 13% пациентов было госпитализировано в ДНКЦИБ с первоначальным диагнозом «диссеминированный энцефаломиелит». За 1-2 месяца до развития первых симптомов заболевания у 30,4% детей наблюдались различной тяжести травмы головы, в том числе у 1 ребенка падение сопровождалось «переломом костей носа», у 8,7% детей появлению первых симптомов предшествовала стрессовая ситуация, что, вероятно, служило «провокатором» манифестации заболевания. На наличие температуры на момент развития первых симптомов указывали только 13,0% детей. Достаточно редкими были головная боль и рвота, а менингеальные симптомы и нарушение сознания были также не характерны. Если первичные очаговые неврологические симптомы были у этих пациентов «стертыми» в 91% случаев, то причиной госпитализации явилась, как правило, достаточно выраженная неврологическая симптоматика, среди которой преобладали мозжечковые нарушения и пирамидная симптоматика, а в 30,4% случаев наблюдались парезы различной степени тяжести. В 39,1% случаев имели место расстройства чувствительности как поверхностной, так и глубокой. Оценка по шкале EDSS на момент госпитализации в ДНКЦИБ колебалась от 2,0 до 9,5 баллов, но в среднем составила  $6,0 \pm 0,9$  балла. Симптоматика со стороны черепно-мозговых нервов возникала в 44,7% случаев. Наиболее частыми были расстройства функции глазодвигательных нервов с развитием паретического косоглазия, парезов взора или полной офтальмоплегии и в 26,1% случаев возникала клиническая картина ретробульбарного неврита, характеризующегося практически полной утратой зрения одностороннего характера. У 2-х детей определялось нарушение функции 8 пары со снижением слуха в связи с локализацией процесса в области полушарий и ножек мозжечка.



Пример больного с хроническим течением ДЭМ и трансформацией в РС представлен ниже. В качестве примера трудного для дифференциальной диагностики ДЭМ и РС приводим клиническое наблюдение у подростка.

Больная Р., 15 лет, находилась в клинике ДНКЦИБ с мая по июль 2017 года. История болезни № 2346. Из анамнеза жизни: ранний анамнез не отягощен, ребенок рос и развивался по возрасту, посещала 8 класс общеобразовательной школы, училась на «отлично». Анамнез болезни: с ноября 2016 г. девочка чаще стала уставать, периодически жаловалась на головную боль, стала более замкнутой; к врачу не обращались, связывая данные жалобы с большими школьными нагрузками. 09.02.2017 г., впервые пожаловалась на онемение половины лица. В течение последующих 2-х дней жаловалась на головокружение, выраженную слабость; появились речевые нарушения («невнятно говорила»). Обследована в режиме дневного стационара г. Петрозаводска: 17.02.2017 г. (9 день от начала заболевания) проведена компьютерная томография головного мозга - патологии не выявлено. Состояние расценивалось как функциональное невротическое расстройство и с данным диагнозом девочка была выписана из стационара.

По инициативе родителей в течение недели проходила лечение у психотерапевта – без эффекта. В динамике – по квартире передвигалась только с поддержкой, narosли речевые нарушения, жаловалась на ухудшение зрения.

03.03.17 г. (22й день болезни) - нарастание слабости, многократная рвота на фоне нормальной температуры. В течение 5 суток амбулаторно получала симптоматическое лечение (энтеросгель, смекта). В динамике перестала самостоятельно передвигаться.

09.03.17 г. (28й день болезни) с 8 утра резкая слабость, рвота желчью, нарушение сознания до уровня сопора. С диагнозом: отравление? Острый живот? была госпитализирована. При поступлении в соматическом статусе без особенностей. Сознание сомнолентное, вне осмотра лежит с закрытыми глазами, резко снижена спонтанная двигательная активность; на обращенную речь открывает глаза, следит за предметом; односложно тихо отвечает на вопросы, в

пространстве и времени не ориентируется, инструкции выполняет после повторных обращений, быстро истощается. По черепно-мозговым нервам – без патологии. Глубокие рефлексy симметричные средней живости. Чувствительных нарушений не выявлено, пальце-носовую пробу выполняет. Менингеальные знаки отрицательные. Самостоятельно не садится, не ходит. Данные обследования приведены в таблице 18. Выполнено МРТ головного мозга (рисунок 16) 14.03.2017 г. (32й день от начала заболевания). В правой и левой гемисферах субкортикально в глубоких отделах лобной, теменной, височной доли, обоих полушариях мозжечка, продолговатом мозге, левой половине моста, левой ножке мозга, вентролатеральных ядрах таламуса, паравентрикулярной зоне – множественные, разнокалиберные очаги, диаметром от 0,5 до 1,8 см. (рисунок 16А,В). Отмечается накопление контраста отдельными участками очагов (рисунок 16С).

Таблица 18.– Параклиническое обследование пациентки Р., 15 лет, ДНКЦИБ

Вид обследования	Результат
Токсикологическое обследование	Наркотические вещества, психотропные средства, синтетические каннабиониды – отрицательно.
Клинический и биохимический анализ крови, D-димер, липидо-грамма	Норма.
Исследование ЦСЖ	10.03.17 цитоз-0; белок-0,52г/л; глюкоза 4,9 ммоль/л
	13.03.17 цитоз-0; белок-0,49 г/л, глюкоза 2,58 ммоль/л
ПЦР крови и ЦСЖ	Энтеровирус, ВПГ, ВГЧ-6, ЦМВ, ВЭБ, вирус клещевого энцефалита - отрицательно.
ИФА крови	Данных за активацию ВПГ, ЦМВ, ВЭБ не получено. Антитела к вирусу клещевого энцефалита и боррелиям - отрицательно
Сифилис, вирус иммунодефицита человека, гепа-тит	Отрицательно.
Т3, Т4, Тиреотропный гормон, антитела к тиреопероксидазе, кортизол	Норма.

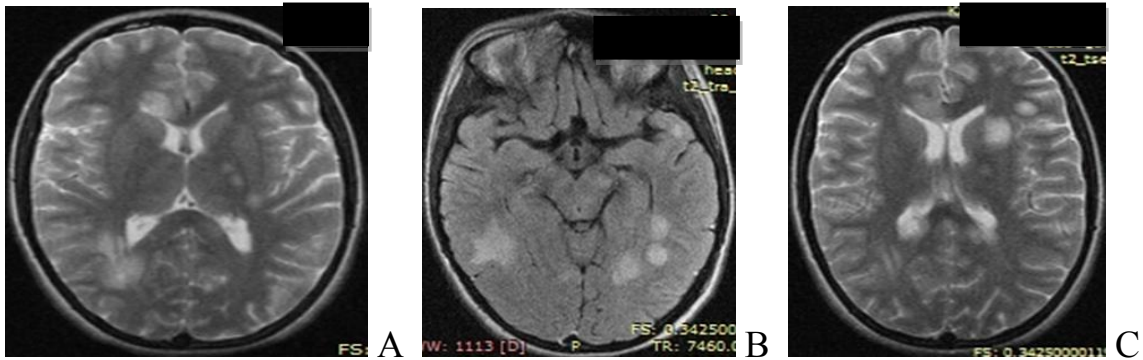


Рисунок 16. – МРТ головного мозга пациентки Р., 15 лет, от 14.03.2017 г.

Выставлен диагноз острый ДЭМ, проведена терапия: пульс-терапия метилпреднизолоном, курс внутривенных иммуноглобулинов, 3 сеанса плазмафереза, цефоперазон, глиатилин. Однако, несмотря на проводимую терапию, с 04.04.2017 г. отмечается углубление нарушения сознания до сомноленции, нарастание очаговой неврологической симптоматики: инструкции не выполняет, периодически на голос открывает глаза, вербальная продукция отсутствует. Взгляд не фиксирует, 2-х сторонний мидриаз, фотореакция вялая. Расходящееся косоглазие, нистагм вертикальный, горизонтальный с ротаторным компонентом. Выраженный псевдобульбарный синдром, питание - через зонд, Мышечный тонус изменен по экстрапирамидному типу. Положительные рефлексы орального автоматизма. Резко оживлены сухожильные рефлексы, брюшные рефлексы отсутствуют. Выполнено МРТ в динамике от 04.04.2017 г. (рисунок 17). В белом веществе лобных, теменных, височных долей, в левой ножке среднего мозга, левых отделах моста, верхних и средних ножках моста, продолговатом мозге, валике мозолистого тела, обеих гемисферах мозжечка множественные полиморфные сливного характера очаги патологического МР-сигнала. Немногочисленные в лобной, теменной долях левой гемисферы, затылочных долях с умеренно выраженным масс-эффектом за счет перифокального отека. Очаг демиелинизации на уровне С4-С5. МР картина соответствует острому ДЭМ.

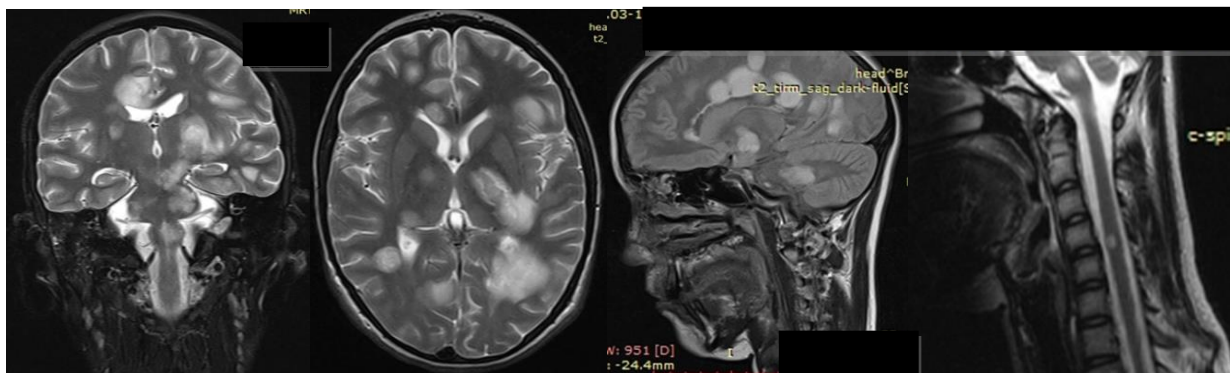


Рисунок 17.– МРТ головного и шейного отдела спинного мозга пациентки Р., 15 лет, от 04.04.2017 г. Т2-ВИ, Т1-ВИ

Пациентка, проживающая в дальневосточном регионе, была заочно консультирована в ДНКЦИБ.

Анализ МРТ мониторинга показал, что в сравнении с 14.03.2017 г. имеет место отрицательная динамика: появление новых очагов, увеличение перификального отека около очагов, увеличение накопления контрастного вещества в очагах (нарушение ГЭБ) (таблица 19).

Таблица 19.– Динамика МРТ головного мозга пациентки Р., 15 лет

Область головного мозга	Дата МРТ 14.03.2017		Дата МРТ 04.04.2017	
	Справа очаги	Слева очаги	Справа очаги	Слева очаги
Лобная доля	2	3	5	6
Базальные ядра	1	1	2	2
Теменная доля	-	1	3	2
Затылочная доля	1	1	2	1
Височная доля	3	4	4	4
Мозолистое тело	1 колено, 1 тело, 1 щипцы	1 щипцы	1 колено, 1 тело, 2 щипцы	2 щипцы
Средний мозг	-	2	-	2
Мост	-	1	1	2
Мозжечок	2	2	2	2
Продолговатый мозг	1		2	
Спинной мозг	МРТ не проводилось		Очаг в спинном мозге на уровне С4-5 справа (около 5 мм). Очаг на уровне ТН10 вытянутый около 27x5 мм.	
Контрастирование	Накопление контраста фрагментарное, слабое единичными очагами.		Накапливают контраст все очаги – интенсивно и гомогенно в центре и периферии.	

Состояние расценивалось как недифференцированное демиелинизирующее заболевание ЦНС, острый диссеминированный энцефаломиелит? Даны рекомендации продолжить противовирусную терапию, ноотропную и нейрометаболическую терапию. Рекомендован перевод ребенка в ДНКЦИБ. При дальнейшем наблюдении на фоне проводимой терапии состояние ребенка стабилизировалось, однако оставалось тяжелым. Состояние на 24.04.2017 г. расценивается как вегетативное; инструкции не выполняет, редко открывает глаза, на осмотр, обращенную речь, болевые раздражения не реагирует. Зрачки равные, фотореакция вялая. Расходящееся косоглазие за счет, нистагм вертикальный, горизонтальный с ротаторным компонентом, частичная атрофия зрительных нервов. Выраженный псевдобульбарный синдром, кормится через зонд. Мышечный тонус изменен по смешанному типу с преобладанием пирамидной симптоматики. Положительные рефлекс орального автоматизма. Резко оживлены сухожильные рефлекс, брюшные рефлекс отсутствуют. Спонтанный симптом Бабинского. Функции тазовых органов не нарушены. Выполнен контроль МРТ головного и спинного мозга от 21.04.2017 г. (рисунок 18).

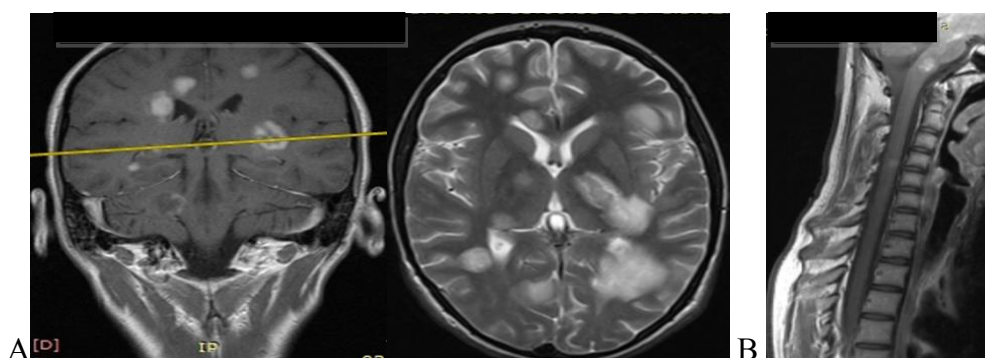


Рисунок 18 – МРТ головного (А) и шейного отдела спинного мозга (В) ребенка Р., 15 лет от 21.04.2017 г.

Множественные очаги демиелинизации от 0,6 до 2,2 см. После введение контраста некоторые очаги накапливают контраст. Динамика в сравнении с 04.04.2017 года: регресс выраженности накопления контрастного вещества в виде

сохранения его фиксации по периферии меньшей части очагов, уменьшение отека мозговой ткани около всех очагов. Появление нового очага субкортикально на уровне постцентральной извилины справа (около 8 мм). Увеличение очагов в полюсе правой лобной и височной доли. Пациентке переведена в ДНКЦИБ, г. Санкт-Петербург, с диагнозом «острый ДЭМ» 04.05.2017 г. При поступлении состояние крайне тяжелое, вегетативное состояние, контакту не доступна, выраженный псевдобульбарный синдром, спастический тетрапарез. Проведено комплексное лабораторное (таблица 20), нейрофизиологическое и МР-обследование. На электроэнцефалограмме доминирует полиритмическая активность с выраженным снижением биоэлектрической активности головного мозга, очагов, пароксизмов, типичных эпилептических комплексов нет.

Таблица 20. – Результаты лабораторного обследования пациентки Р., 15 лет в ДНКЦИБ

Исследование	Результат
Клинический анализ крови, мочи; биохимический анализ, липидограмма, коагулограмма	Норма
Исследование ЦСЖ 05.05.17	Цитоз 5/3, белок 0,7 г/л
Этиологическое обследование крови и ЦСЖ методами ПЦР, ИФА, иммуноцитохимии (герпес-вирусы, энтеровирусы, боррелии, вирус клещевого энцефалита, токсоплазмы)	Данных за инфекционную природу заболевания не получено
Антитела к NMDA глутаматному рецептору	<1:10 антител не обнаружено
Антитела к аквапорину-4 (исключение оптикомиелита Девика)	<1:10 антител не обнаружено
Выявление олигоклонального иммуноглобулина IgG в ЦСЖ и сыворотке крови	Определен патологический тип синтеза IgG: олигоклональный IgG (ОСВ+) в ЦСЖ и поликлональный IgG в сыворотке крови (2 тип синтеза)
Исследование	Результат
Комплексное обследование на предмет системных васкулитов (антитела к эндотелиальным клеткам, антитела к цитоплазме нейтрофилов, антинуклеарному фактору, антитела к С1q фактору комплемента), гомоцистеин, антифосфолипидный синдром	Отрицательно
Витамин Д, 25-гидроксид (кальциферол)	Снижен 15,69 нг/мл (норма 30-70 нг/мл)

При исследовании ССВП регистрируются корковые пики повышенной амплитуды (20 мкВ при норме 6 мкВ), несколько замедленной латентности, грубого нарушения проведения по соматосенсорным путям не зарегистрировано. При исследовании АСВП регистрируются четкие ответы стволового уровня с двух сторон, несколько удлинен интервал I-V справа (4,7 мс при норме 4), грубого нарушения проведения по стволовым слуховым путям не зарегистрировано.

Электронеуромиографических данных за выраженное нарушение проведения по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов верхних и нижних конечностей с двух сторон на момент исследования не выявлено. С момента поступления в ДНКЦИБ проводилась терапия: противовирусная, ноотропная и нейроремедиационная, лечебная физкультура, массаж. На этом фоне отмечена положительная динамика в виде восстановления сознания, глотания, речи, расширение двигательной активности. Стала самостоятельно переворачивалась в постели, сидеть с опорой, стала есть (активно пользуясь левой рукой). Сохранялись нарушения зрения, дизартрия, спастический тетрапарез, грубее в правых конечностях. 05.06.2017 выполнено повторное МРТ исследование (рисунок 19) головного и спинного мозга. Динамика в сравнении с 21.04.2017: сохраняется многоочаговое поражение ЦНС, часть очагов коптит контрастное вещество, очаги приобрели более отчетливую округлую форму.

При проведении трактографии определяется снижение фракционной анизотропии в крупных очагах в 1,5 раза по сравнению с неизменной тканью. Снижение значения фракционной анизотропии свидетельствует об уменьшении плотности направленных в одном направлении протонов (жидкости), что может соответствовать как атрофическим изменениям, так и в части очагах - отечным процессам. При построении трехмерных трактограмм деструкции кортико-спинальных трактов и мозолистого тела не выявлено (рисунок 19). Определяется снижение фракционной анизотропии в крупных очагах в 1,5 раза по сравнению с неизменной тканью.

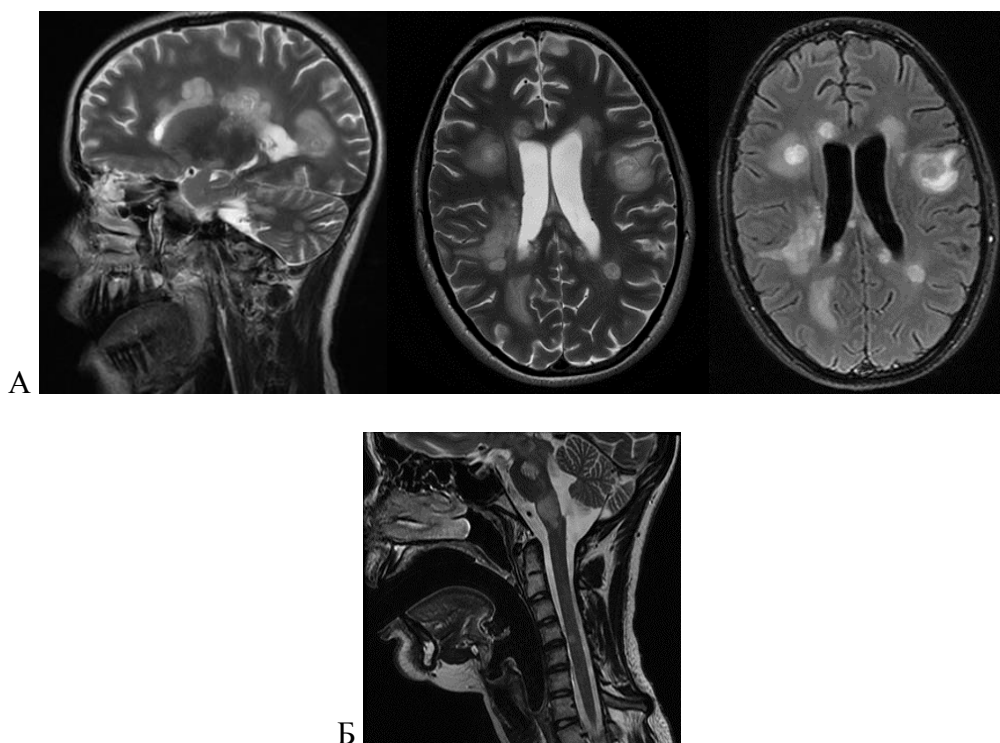


Рисунок 19. – МРТ головного (А) и шейного отдела спинного мозга (Б) пациентки Р., 15 лет, от 05.06.2017 г. T1-ВИ

На основании мониторингового анализа всех проведенных МР-исследований можно заключить, что отмечается значительное увеличение количества и размеров очагов в головном мозге в период март-апрель 2017 г., а также появление единичных небольших субкортикальных очагов в период апрель-июнь 2017 г. Сохраняется нарушение гематоэнцефалического барьера, о чем свидетельствует волнообразное (по времени и интенсивности) накопление контраста в очагах, увеличение интенсивности отека мозговой ткани вокруг очагов. МР-картина многоочагового поражения головного мозга неспецифична, имеются различные по степени выраженности изменений и по характеру трансформации очаги (от слоистого кистозно-некротического процесса до участков цитотоксического отека) (рисунок 20).



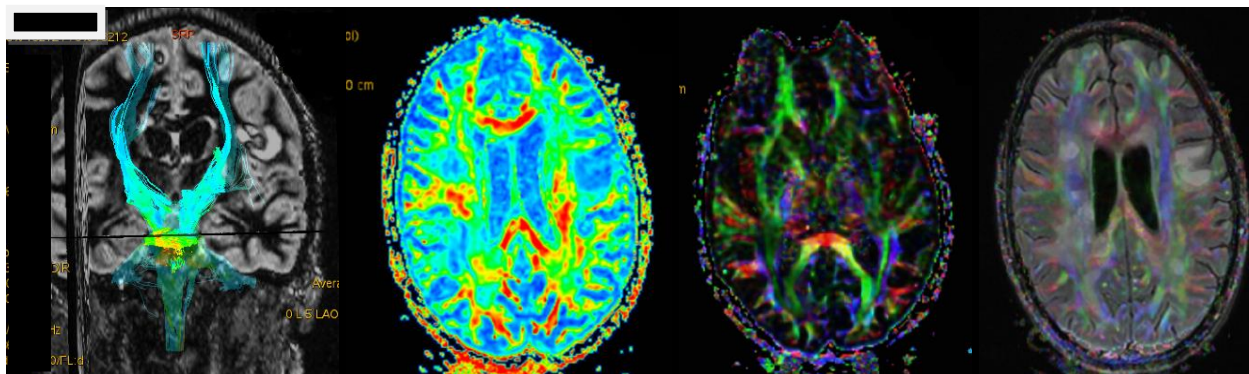


Рисунок 20. – МР-трактография пациентки Р., 15 лет, от 05.06.2017 г.

Вероятнее всего, имеет место переход острого демиелинизирующего энцефаломиелита в рассеянный склероз. Проводился дифференциальный диагноз с обширной группой демиелинизирующих заболеваний ЦНС (таблица 21).

Таблица 21. – Дифференциальный диагноз демиелинизирующего заболевания ЦНС пациентки Р., 15 лет.

Заболевание	За	Против
1	2	3
ОДЭМ	энцефалопатия; диффузные, плохо разграниченные очаги преимущественно в белом веществе головного	подострое начало; прогрессирующее течение; отсутствие положительной динамики на проводимую терапию в дебюте
Заболевание	За	Против
Оптикомиелит Девика	Наличие зрительных нарушений; наличие патологического очага в спинном мозге	2-х сторонние зрительные нарушения; очаг в спинном мозге менее 3-х сегментов; отсутствие аутоантител к аквапорину-4
Болезнь Марбурга	поражение ствола мозга с выраженными двигательными расстройствами, бульбарным синдромом, глазодвигательными нарушениями; длительность от нескольких недель до нескольких месяцев нарушение сознания вплоть до комы; очаговые изменения на МРТ, локализующиеся в белом веществе, имеют большие размеры.	заболевание заканчивается летально в течение нескольких месяцев при отсутствии специфической терапии

1	2	3
Болезнь Бало	обширное поражение белого вещества головного мозга	возраст дебюта чаще после 20 лет; острое начало; типичный характер МРТ-очаг демиелинизации, окруженный концентрическими кольцами
Гельминтозы ЦНС	схожие МР- изменения; психические нарушения в дебюте	отсутствие лабораторных изменений (эозинофилии) в анализах крови; выявление олигоклональных АТ в ЦСЖ, свидетельствующих о наличии демиелинизирующего заболевания ЦНС
Рассеянный склероз	МР-картина многоочагового поражения ЦНС, наличие критерием диссеминации в пространстве и времени при МР-исследовании; 2 тип синтеза олигоклонального IgG в ЦСЖ и сыворотке крови	Изменения на МРТ не соответствовали типичным изменениям в дебюте РС; подострое начало; прогрессирующее течение; отсутствие положительной динамики на проводимую терапию в период манифестации

Учитывая трудность дифференциальной диагностики и «не типичный» характер течения заболевания для окончательной постановки диагноза пациенту была проведена стереотаксическая биопсия головного мозга.

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 (рисунок 21 и рисунок 22). Эти патологические изменения наиболее характерны для рассеянного склероза. При иммуногистохимическом исследовании биоптата, экспрессии антигенов ВПГ 1 и 2 типов, ЦМВ, ВВЗ, токсоплазмы не выявлено. Однако, выявлена необильная

гранулярная экспрессия антигенов ВЭБ, преимущественно в эндотелиальных клетках и клеточных элементах микроглии (рисунок .23).

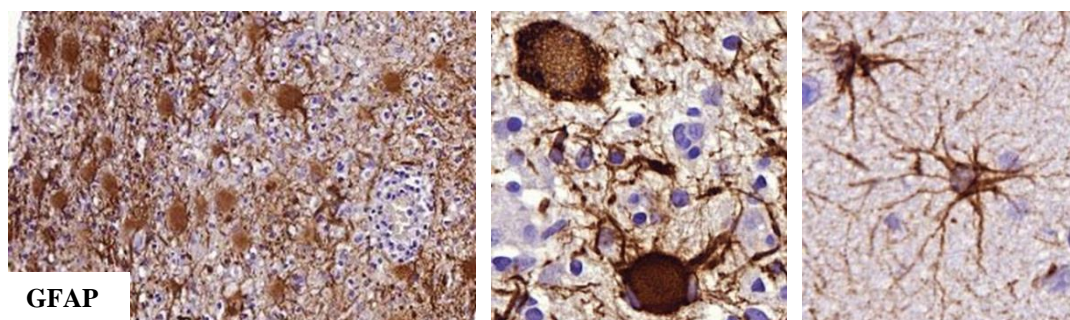


Рисунок 21.– Патоморфологическое исследование головного мозга пациентки Р., 15 лет. Дегенеративные изменения астроцитов (GFAP\*+ астроциты в разных отделах очага). GFAP – глиальный фибриллярный кислый протеин

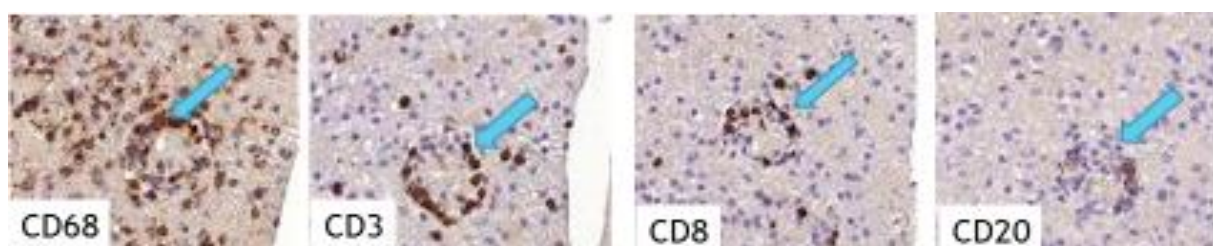


Рисунок 22.– Патоморфологическое исследование головного мозга пациентки Р., 15 лет. Полиморфноклеточные васкулиты (макрофаги, Т- и В-лимфоциты)

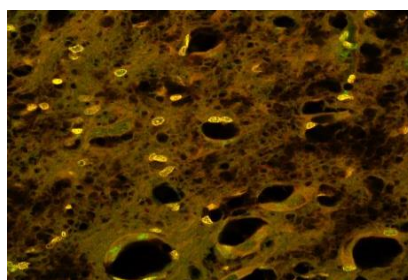


Рисунок 23. – Патоморфологическое исследование головного мозга пациентки Р., 15 лет. Экспрессия антигенов вируса Эпштейна-Барр в эндотелиальных клетках (зеленое окрашивание); набухание сохранных эндотелиальных клеток

Учитывая данные анамнеза: подострое развитие заболевания, результаты мониторинга МР-исследования, проводимых в динамике (наличие множественных патологических очагов в обеих гемисферах, различных сроков возникновения и активности, данных иммунологических исследований (наличие

олигоклональных антител, высокого интраклеточного синтеза иммуноглобулинов), а также результатов биопсии, следует заключить, что заболевание, дебютировавшее с диссеминированного энцефаломиелита, трансформировалось в РС. Согласно критериям McDonald 2010 и международным педиатрическим критериям РС (IPMSSG) пациенту выставлен диагноз рассеянный склероз, рецидивирующе-ремиттирующее течение, EDSS -7.0.

Таким образом, представленное клиническое наблюдение подтверждает трудность дифференциальной диагностики заболеваний, в том числе и демиелинизирующего характера, манифестирующих очаговыми изменениями в ЦНС. Первыми симптомами демиелинизирующих заболеваний ЦНС (астения, изменения эмоционально-поведенческого плана) могут возникать задолго до появления очаговой неврологической симптоматики и часто игнорируются родителями и недооцениваются врачами. Ввиду частой атипичности клинических проявлений демиелинизирующих заболеваний ЦНС в период манифестации заболевания в дифференциальной диагностике особое значение придается нейровизуализации и нейрофизиологическим методам. Однако, МРТ диагностика, даже проведенная в динамике и в соответствии с протоколами обследования, не всегда позволяет определить характер патологического процесса, о чем свидетельствует данное наблюдение, хотя различия в МРТ картине при различных органических поражениях ЦНС имеются (Скрипченко Н.В. с соавт., 2015; Скрипченко Е.Ю. с соавт., 2016).

Подтверждено, что нейрофизиологический мониторинг с применением транскраниальной магнитной стимуляции и вызванных потенциалов разных модальностей может быть эффективной технологией дифференциальной диагностики (Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., 2013; Скрипченко Н.В. с соавт., 2016) и всестороннее ликворологическое обследование (Скрипченко Н.В. с соавт., 2016). Обязательным, при наличии органического поражения ЦНС, является всестороннее мониторинговое обследование на актуальные инфекции, в первую очередь на герпес-вирусы, поскольку их распространенность и частота поражения ЦНС, в связи с тропностью к нервной системе, обуславливают частоту врожденных и

приобретенных заболеваний у детей (Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. с соавт., 2016; Клишкин А.В. с соавт., 2017). Это и подтверждает данное клиническое наблюдение. Выявленная экспрессия антигенов вируса Эпштейна-Барр в биоптате головного мозга пациента позволила доказать несомненную роль хронической герпесвирусной инфекции (в частности, вируса Эпштейна-Барр) в прогрессировании очагового поражения ЦНС у детей с последующей трансформацией в РС, о чем гипотетически нами было высказано ранее (Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. с соавт., 2016; Скрипченко Н.В. с соавт., 2016). Положительный эффект от противовирусной терапии, эмпирически проводимой у данного ребенка, указывал на несомненное значение инфекционного фактора в триггерном развитии заболевания, несмотря на отрицательные результаты этиологической верификации. Одним из факторов, способствующих этому процессу может быть выраженный дефицит витамина Д, который также имел место у данного ребенка, так как известно, что метаболит витамина Д – кальцитриол (1,25(OH)2D3) - оказывает значительное ингибирующее действие на пролиферацию, активацию В-клеток и как следствие, секрецию ими антител (Jaune M., 2011), обладает мощным иммунодепрессивным действием (Суспицын Е.Н. с соавт., 2017), кроме того, регулирует ключевые целевые гены, ответственные за морфогенез и дифференцировку клеток (Gale C.R. et al., 2008). Более того, следует принимать во внимание возможное наличие генетической предрасположенности к прогрессирующему развитию патологического процесса в ЦНС, что не исключает ряд авторов (Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. с соавт., 2016; Имянитов Е.Н с соавт., 2017; Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., 2013; Скрипченко Н.В. с соавт., 2016). Необходимо проведение полного спектра лабораторных, функциональных и нейровизуализационных обследований, а в диагностически сомнительных случаях – проведение биопсии головного мозга с исследованием биопсийного материала с помощью широкой панели современных морфологических и иммуноморфологических методов для уточнения характера и причин поражения при наличии органического поражения ЦНС и подозрении на

демиелинизирующее заболевание ЦНС, так как у детей может иметь место неспецифичность клинических и нейровизуализационных проявлений, результатов лабораторных исследований. Только комплексное обследование позволяет провести прижизненную дифференциальную диагностику между инфекционными, опухолевыми, дегенеративными заболеваниями ЦНС, определиться с окончательным диагнозом и выработать тактику дальнейшего ведения.

В подтверждение вышесказанному приводим следующее клиническое наблюдение.

Больной М., 11 лет. История болезни № 8959. Диагноз при поступлении в клинику ДНКЦИБ (30.08.2016 г.): РС, первично-прогрессирующее течение. Анамнез жизни: ребёнок от первой беременности, первых родов. Течение беременности физиологическое. Роды срочные, на 42 неделе, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов; вес 4000 гр.; длина тела: 53 см; Выписан на 3 сутки. Период новорожденности: без особенностей. Профилактические прививки: со слов, по возрасту. Со слов наследственность не отягощена. Анамнез заболевания. Все время находился в Армении. С рождения отмечалось приходящее сходящееся косоглазие справа. В апреле 2015 г. у ребенка в руках взорвалась петарда, после чего появились эпизоды с нарушением координации (часто падал), растянутость речи, эпизоды агрессии. Осматривался неврологом по месту жительства: имеет место стрессовое состояние. С декабря 2015 г. сходящееся косоглазие справа стало постоянным. 27.06.2016 г. проведено оперативное вмешательство по поводу коррекции сходящегося косоглазия справа. В течение месяца жалоб не было. С вечера 27.07.2016 г. ухудшение состояния - лихорадка до 38°C, нарушение координации, стал вялым, сонливым, вновь появилось постоянное сходящееся косоглазие справа. Выполнено МРТ головного мозга 28.07.16 г. (рисунок 24) - многоочаговое поражение головного и шейного отдела спинного мозга. Госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (г. Ереван). При поступлении состояние тяжелое за счет очаговой неврологической симптоматики, сознание ясное, сходящееся косоглазие справа, вертикальный

крупноразмашистый нистагм, сухожильные рефлексy живые, парезов нет, атаксия, координаторные пробы выполняет с интенцией, быстро устает, эмоционально лабилен.

Проведено обследование: Клинический и биохимический анализ крови – в пределах нормы. Повышение С-реактивного белка (++) . ЦСЖ: цитоз 0/3. ПЦР ликвора на туберкулез, ВЭБ, ВПГ 1 и 2 типа- отрицательна. Анализ крови на бруцеллез – отрицательно. Обнаружены высокие титры антител IgG к ВВЗ, ЦМВ в крови. Аутоиммунная диагностика и ревмопробы: С3 фактор 2,35 г/л (норма 0.9-1.8). Рентгенограмма органов грудной клетки от 28.07.2016 г. – усиление прикорневого рисунка без очаговых изменений. На основании клинико-лабораторных и МР-данных в ДГБ г. Ереван был выставлен диагноз: РС первично-прогрессирующее течение.

Проведенное лечение терапия: стероидная пульс-терапия, внутривенный иммуноглобулин. Выписан 06.08.2016 г. с некоторой положительной динамикой: стал более активен, координаторные пробы выполнять стал лучше. Амбулаторно принимал перорально преднизолон. Родители приняли самостоятельное решение, без согласования с медицинскими учреждениями г. Санкт-Петербурга о приезде в СПб для дальнейшего обследования и лечения. Со слов родителей во время полета на самолете из Армении состояние ребенка начало ухудшаться: усилилось косоглазие, появилась дезориентация в месте, ухудшилась речь. 30.08.2016 г. (32 сутки заболевания) из аэропорта ребенок по скорой медицинской помощи доставлен в ДГБ №1, откуда в этот же день переведен в ДНКЦИБ с диагнозом: Рассеянный склероз. При поступлении в ДНКЦИБ 30.08.2016 г. (32 сутки заболевания). Общее состояние тяжелое за счет очаговой неврологической симптоматики. В неврологическом статусе: сознание ясное, много спит. На вопросы отвечает односложно. Брадилалия. Глазные щели шире слева, зрачки равные с живой реакцией на свет, сходящееся косоглазие справа. Парез лицевого нерва по центральному типу справа. Мышечный тонус выше в левых конечностях, глубокие рефлексy высокие, выше слева, симптом Якобсона-Ласка с обеих сторон, симптом Бабинского отрицательный. Координационные пробы с

интенцией. Выраженная атаксия. Сидит с поддержкой. Не ходит. По внутренним органам - без патологии.

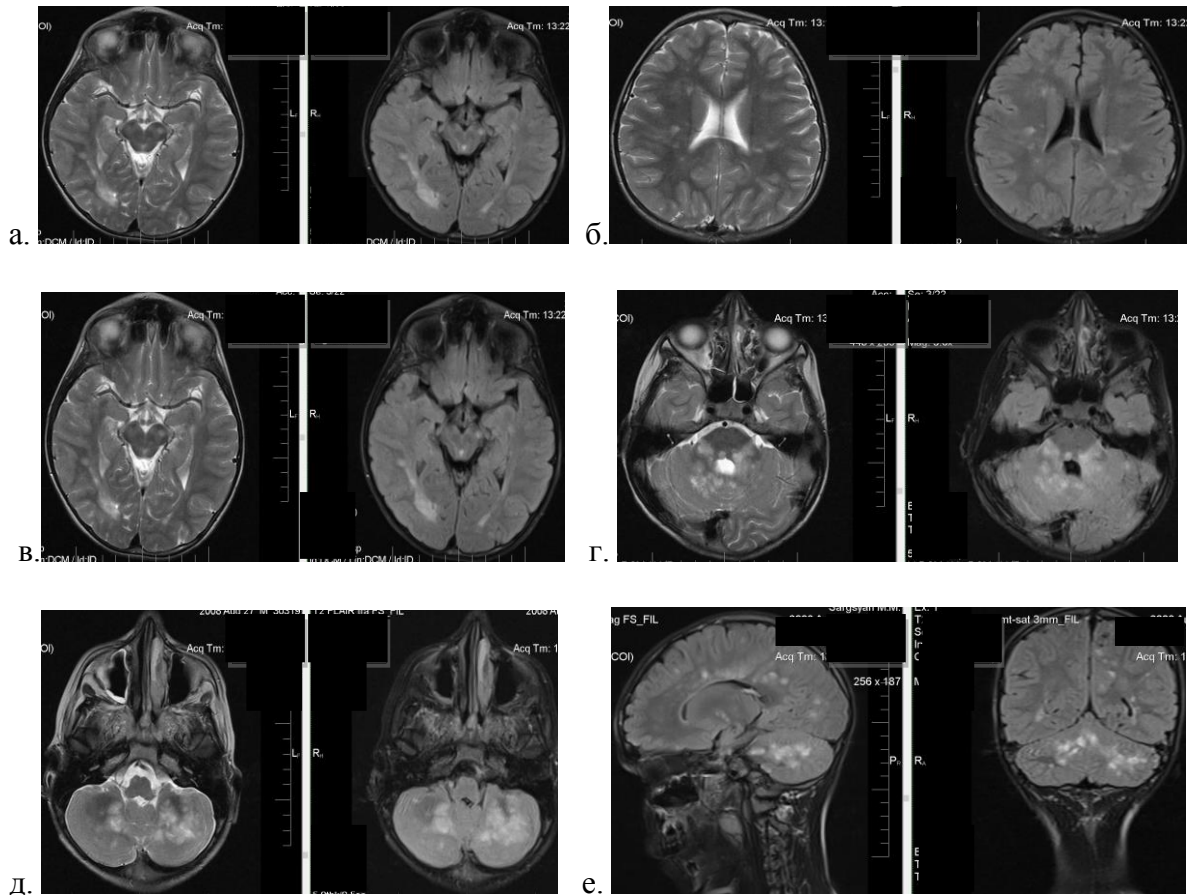


Рисунок 24. – МРТ головного мозга пациента М., 11 лет, от 28.07.2016 г. (г. Ереван). T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR-ИП

При поступлении в клиническом и биохимическом анализах крови и анализе мочи – показатели в пределах нормы. Выполнено МРТ головного и спинного мозга (рисунок 25). МР картина многоочагового поражения головного мозга, вероятнее всего демиелинизирующего характера. По сравнению с представленными МР данными от 27.08.2016 г. (ЛДЦ МИБС Ереван) отмечается отрицательная динамика в отношении увеличения количества и размеров отдельных очагов.

Проведено дальнейшее обследование: Показатели повторных исследований: клинический и общий анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмма – в пределах нормы. Вирус иммунодефицита человека – отрицательно. Цитоз 61/3,



белок 0,18 г/л, мононуклеары 53, нейтрофилы 7. ПЦР крови и ликвора на энтеровирусы, герпес-вирусы, вирус клещевого энцефалита, иксодовый клещевой боррелиоз – отрицательно. ИФА крови IgG к ВПГ 1 типа, ВГЧ-6 типа, ЦМВ, парвовирус В19. Иммунограмма- фенотипирование Т и В-лимфоцитов-повышены CD95 и цитотоксические Т-клетки (CD3+CD8+/CD45+). ЦИК, IgA, IgM, IgG – норма. Выявлен 1 тип синтеза олигоклонального IgG.

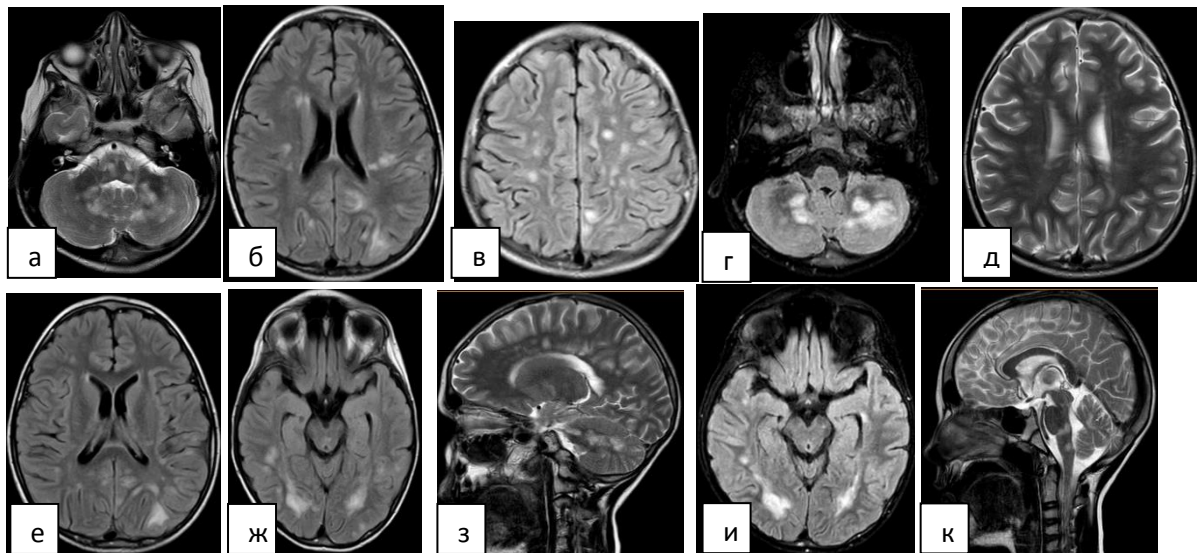


Рисунок 25. – МРТ головного мозга пациента М., 11 лет, от 31.08.2016 г. (ДНКЦИБ). T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR-ИП

На электроэнцефалограмме - изменения биоэлектрической активности головного мозга по типу дезорганизации с гиперактивностью стволовых структур и диффузными нарушениями восходящих таламокортикальных влияний. Типичной эпилептиформной активности на момент исследования не выявлено. Признаки мультилокальных изменений непароксимзального характера. Электрокардиограмма: Положение электрической оси сердца: полувертикальное. Ритм: синусовый с частотой сердечных сокращений 94 ударов в минуту. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Транскраниальная доплерография: доплерографических признаков церебральной ангиопатии нет. В вертебробазиллярном: без достоверных признаков «недостаточности», скоростные показатели по позвоночной артерии в пределах возрастной нормы. Косвенные

признаки церебральной венозной дисциркуляции. Консультация специалистов городского центра рассеянного склероза и медико-генетического центра. По клинико-anamnestическим данным и результатам повторного МР-исследования выставлен рабочий диагноз: острый диссеминированный менингоэнцефаломиелит хроническое рецидивирующее течение. Сопутствующий: Хроническая персистирующая герпесвирусная инфекция. Проведена терапия: пульс-терапия стероидами №5, ноотропная и нейрометаболическая; противовирусная. На фоне проведенной терапии состояние ребенка в неврологическом статусе с положительной динамикой, стал более контактен, улучшилась речь, координаторные пробы выполняет лучше, ходит самостоятельно. Стал более активный. Не лихорадит. 12.09.16 (13 сутки от момента госпитализации в ДНКЦИБ) вновь лихорадит до 39,9°C с кратковременной реакцией на антипиретики. В анализе крови лейкоциты 4,9; тромбоциты 213; палочкоядерные – 40, скорость оседания эритроцитов 27 мм/ч, С-реактивный белок – норма, прокальцитонин – норма. Выполнена рентгенограмма органов грудной клетки - очаговая и перибронхиальная инфильтрация легочной ткани в проекции 9 сегмента нижней доли левого лёгкого на фоне выраженного усиления легочного рисунка (рисунок 26). Назначена антибактериальная терапия. 13.09.16 (14 сутки от момента госпитализации в ДНКЦИБ) – продолжает лихорадить до 39,9°C, в контроле анализа крови – лейкоциты 4,7, палочкоядерные 32, тромбоциты 95, скорость оседания эритроцитов - 18 мм/ч. В неврологическом статусе с отрицательной динамикой – вялый, отказывается от еды, пьет неохотно, на обращенную речь дает односложные ответы, самостоятельно не сидит, практически постоянно спит, усилена антибактериальная терапия. 14.09.16 (15 сутки от момента госпитализации в ДНКЦИБ) - лихорадка меньше, максимально 38,5°C, в неврологическом статусе данные прежние, проведена смена антибактериальной терапии меронем в сочетании с ровамицином, начато введение внутривенных иммуноглобулинов. В контроле анализа крови – лейкоциты 4,1, палочкоядерные 28, тромбоциты 147, скорость оседания эритроцитов - 18 мм/ч. 15.09.16 (16 сутки от момента госпитализации в ДНКЦИБ)

– лихорадит максимально до 38,5°C, лейкопения 2,1, тромбоцитопения 54, палочкоядерные 28, скорость оседания эритроцитов 33мм/ч, С-реактивный белок 43.26 > мг/л, повышение уровня трансаминаз. Ребенок переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. Контроль рентгенограммы (рисунок .26) от 16.09.2016 г. – отрицательная динамика, очаговая и сливная пневмоническая инфильтрация легочной ткани по всем легочным полям на фоне выраженного усиления легочного рисунка. Корни расширены, бесструктурны. Диафрагма контурируется. Диагноз: Тотальная интерстициальная пневмония.

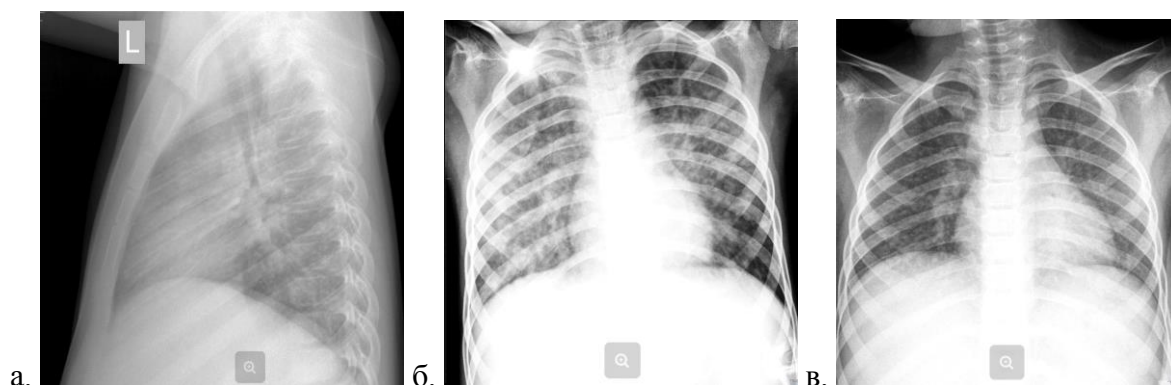


Рисунок 26. – Рентгенограммы органов грудной клетки пациента М., 11 лет, от 16.09.2016 г. Тотальная интерстициальная пневмония

Проведена модификация терапии: меронем, ровамицин, бисептол, микосист. 16.09.16 в связи с ухудшением состояния и риском дыхательной недостаточности ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких.

Проведена диагностическая бронхоскопия, промывные воды бронхов направлены на обследование (респираторно-синцитиальный вирус, пневмоциста, кандиды, токсоплазма, ЦМВ, микоплазма пневмонии, хламидия трахоматис) – отрицательно. Цитологическое исследование мазков - убедительных признаков пневмоцистоза не выявлено. 19.09.16 (20 сутки от момента госпитализации в ДНКЦИБ) – состояние ребенка остается крайне тяжелым с отрицательной динамикой за счет полиорганной недостаточности (дыхательная, сердечно-сосудистая, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, почечная, печеночная, церебральная, энергетическая), нарастает цитопения

(тромбоцитопения, анемия, агранулоцитоз), сохраняется лихорадка. Учитывая сохранение цитопении на фоне проводимой терапии – ребенок консультирован гематологом НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им Р.М. Горбачевой. 20.09.16 проведена пункция костного мозга. По результатам цитологического исследования пункции костного мозга от 21.09.2016 г. выявлен гемофагоцитоз. Учитывая данные анамнеза и клинико-лабораторные результаты обследования: фебрильная лихорадка; трехростковая цитопения (анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз), гипофибринемия (0,5 г/л), гипертриглицеридемия (4 ммоль/л); спленомегалия; гиперферритинемия 3260 нг/мл (326 мкг/дл) в 20 раз выше нормы; гемофагоцитоз по данным цитологии костного мозга.

Заключение: представленные препараты из пунктата костного мозга нормоклеточные с крайне неравномерным распределением клеточного материала, образованием скоплений по краям и а «метелке» препаратов. Жировая ткань в незначительном количестве. Стромальных фрагментов нет. При дифференцированном подсчёте на 500 клеток, а также при обзоре препаратов, по всем полям зрения обилие гистиоцитов с активным эритро-, тромбоцито-, миелокариофагацитозом. Клетки крупные с вакуолизированной пенистой цитоплазмой, ядра овальные, округлые или моноцитоидные, часто с дисперсной структурой хроматина. Внутриклеточно отчётливо определяется значительное количество эритроцитов, нормобластов, тромбоцитарных пластинок и х-элементов. Эритроидный росток нормобластический, несколько расширен до 30% с усилением на более ранних стадиях. Значительный процент эритрокариоцитов с выраженными признаками дисэритропоэза: формы с неправильной конфигурацией ядер, кламповидной структурой хроматина. Миелоидный гранулоцитарный ряд значительно редуцирован до 35% без нарушения созревания. Нейтрофильные гранулоциты с гипогранулярностью цитоплазмы, наличием псевдопельгеровских форм. Моноцитоз до 10% с более молодыми промоноцитами, иногда образующие скопления в виде кластеров с элементами различных стадий созревания, отмечается моноцитарно-фагацитарная активность

элементов моно-ряда. Соотношение эозинофилы:моноциты - 1:1,5. Лимфоидная популяция из зрелых лимфоцитов. Мегакариоциты по препаратам в достаточном количестве, образуют небольшие кластеры из гиполобулярных элементов, встречаются микроформы. Морфологическая картина пунктата соответствует гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу. Рекомендовано проведение дифференциальной диагностики между вторичным, связанным с инфекцией и первичной злокачественной формами.

У ребенка диагностирован гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, который дебютировал с развития острого диссеминированного менингоэнцефаломиелита без изменений в периферической крови, с дальнейшим развитием цитопении и полиорганной недостаточности. Пациент требовал назначения специфической иммуносупрессивной терапии, однако учитывая крайнюю тяжесть состояния пациента проведение ее в полном объеме на тот момент не представлялось возможным, было рекомендовано начать терапию дексаметазоном 10 мг/м<sup>2</sup>/сутки (начата с 21.09.2016 г.).

Пациенту продолжена терапия: стероидная, антибактериальная, противогрибковая, коррекция гипоальбуминемии, ингаляционная, противоотечная терапия, гепатопротекторы, гемостатическая, инотропная терапия, парентеральное питание, симптоматическая терапия, интенсивное наблюдение и уход. На фоне проводимой терапии продолжает нарастать полиорганная недостаточность (дыхательная, сердечно-сосудистая, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, почечная, печеночная, церебральная, энергетическая), нарастает цитопения (тромбоцитопения, анемия, агранулоцитоз), сохраняется лихорадка.

Дата смерти: 26.09.2016 г. (28 сутки в ДНКЦИБ и 64 дня от дебюта заболевания). Диагноз основной: Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз с поражением ЦНС (острый диссеминированный менингоэнцефаломиелит), легких, печени и костного мозга, первичное резистентное течение. Иммунодефицитное

состояние неуточненное. Диагноз осложнения: Панцитопения. Полиорганная недостаточность. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

При постмортальном гистологическом исследовании специфическая инфильтрация выявлена в костном мозге (рисунок 27.а), в головном мозге (рисунок 27. б, в), в миокарде, в селезенке, в лимфатических узлах, в легких (рисунок 28).

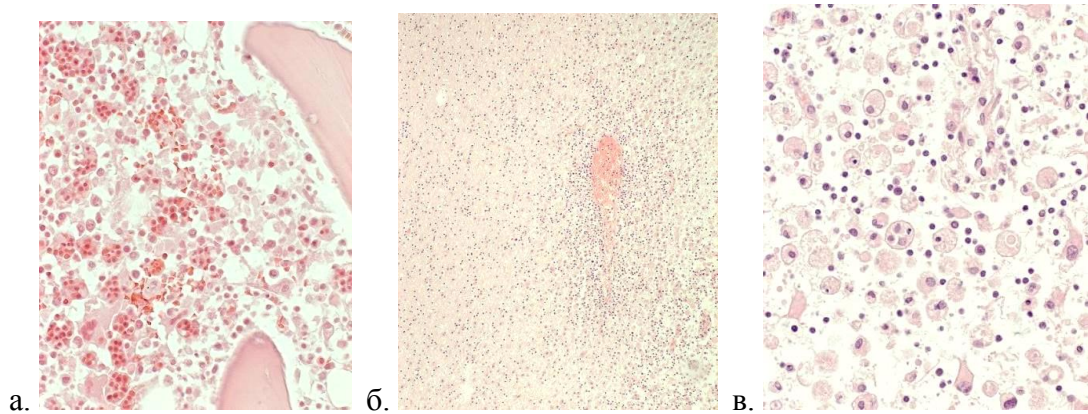


Рисунок 27. – Пациент М., 11 лет. Постмортальное гистологическое исследование. а. костный мозг (гематоксилин-эозин,  $\times 400$ ); б. головной мозг(гематоксилин-эозин,  $\times 200$ ); в. головной мозг(гематоксилин-эозин,  $\times 400$ )

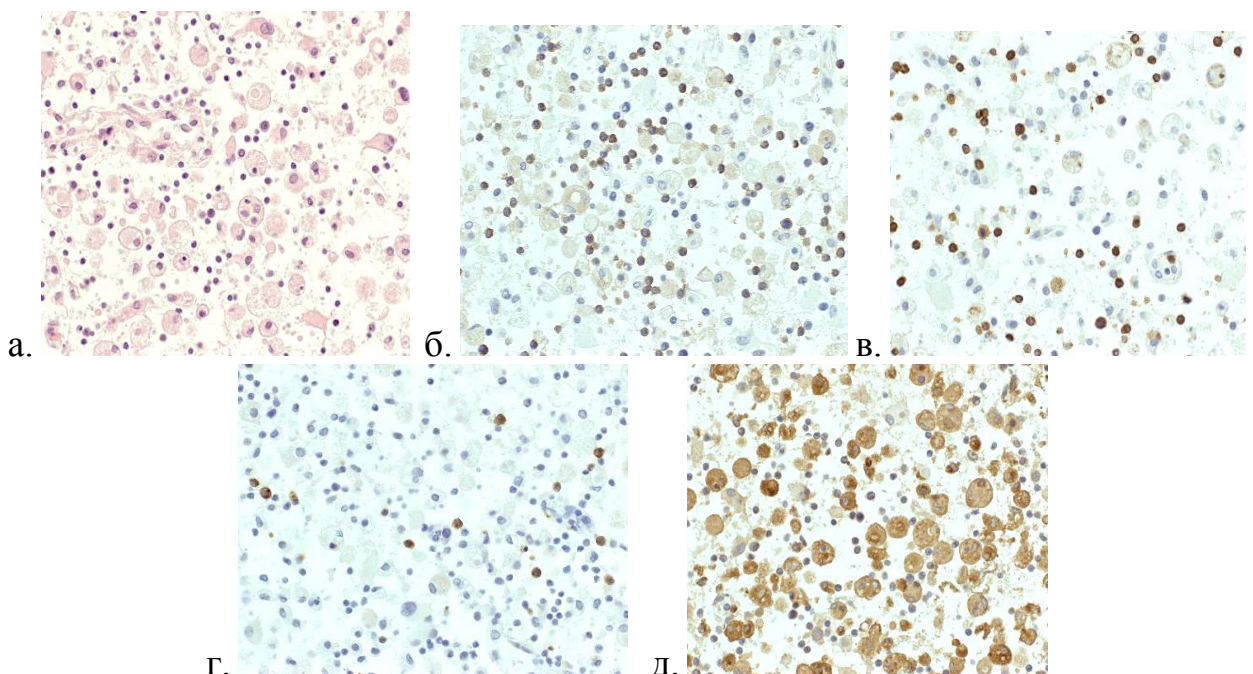


Рисунок 28. – Пациент М., 11 лет. Постмортальное гистологическое исследование. Инфильтрация и повреждение органов и тканей активированными Т-лимфоцитами и макрофагами. (а. гематоксилин-эозин,  $\times 400$ ; б. CD3,  $\times 400$ ; в. CD4,  $\times 400$ ; г. CD8,  $\times 400$ ; д. CD68,  $\times 400$ )

Представленное наблюдение подтверждает трудность дифференциальной диагностики органического поражения ЦНС у детей. У детей с постепенно, медленно прогрессирующей неврологической симптоматикой и наличием очаговых изменений в ЦНС при МР-исследовании перед постановкой диагноза рассеянный склероз необходимо исключать целый ряд заболеваний, таких как: ЭФ, ДЭМ, опухоли, лейкодистрофии, митохондриальные и метаболические заболевания, васкулиты.

Данное клиническое наблюдение подтверждает целесообразность проведения биопсии на ранних этапах заболевания в атипичных клинических наблюдениях с обязательным исследованием биоптатов на инфекционные агенты, что позволит своевременно провести дифференциальный диагноз и назначить адекватную терапию, тем самым, возможно, спасти жизнь пациентов.

О значимости своевременной стереотаксической биопсии головного мозга с целью проведения дифференциальной диагностики органического поражения ЦНС у детей свидетельствует следующее клиническое наблюдение.

Больная Р., 11 лет. История болезни № 2621. Заболела остро, температура до 39°C, головная боль, многократная рвота. На 2-й день болезни госпитализирована в ДНКЦИБ 23.03.2014. Рабочий диагноз: энцефалит. В анамнезе болезни: головные боли в течение года. В 8 лет перенесла инфекционный мононуклеоз. При поступлении сознание нарушено до сомнолентности, выражены менингеальные симптомы, левосторонний гемипарез, нистагм, атаксия. На МРТ (5й день болезни): картина демиелинизирующего поражения головного мозга (диссеминированный энцефалит), неопластический генез сомнительный (Рисунок 29). Обнаружен очаг в теменно-затылочной области обеих гемисфер большого мозга (справа 15×39×28 мм, слева 40×19×31 мм) задних отделов ствола и утолщение мозолистого тела. МРТ признаков накопления контраста не выявлено. В субкортикальных отделах правой лобной доли имеет место очаг демиелинизации размером 37×29×28 мм. Признаки

объемного воздействия минимальны. Боковые желудочки умеренно расширены, существенное расширение затылочного рога правого бокового желудочка.

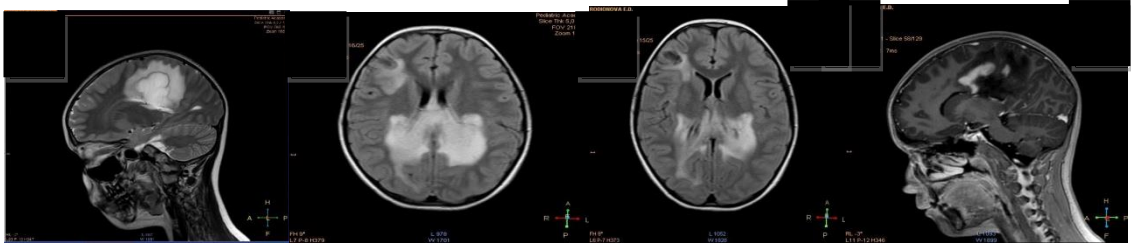


Рисунок 29. – МРТ головного мозга пациентки Р., 11 лет (5-й день от момента госпитализации). T1-ВИ

При обследовании в стационаре проведена люмбальная пункция, ЦСЖ нормальный, в крови – умеренный лейкоцитоз, лимфопения. Подтверждена реактивация хронической сочетанной герпесвирусной инфекции (ВПГ1,2+ВЭБ+ВГЧ-6). Назначена эмпирическая противовирусная (ацикловир, рекомбинантный интерферон альфа 2b) и антибактериальная терапия до 14 дней. Учитывая сезонность инфекций, передаваемых клещами, назначен курс стероидных гормонов в течение 10 дней в дозе 5 мг/кг/сут. На этом фоне самочувствие улучшилось, перестала лихорадить, сознание ясное. Однако с диагностической целью на 10-й день от момента госпитализации проведена стереотаксическая биопсия головного мозга. Операцию перенесла без осложнений. Данных за объемное образование головного мозга не получено, что видно из представленного патогистологического заключения (Рисунок 30).

*Патогистологическое заключение после ИГХ:*

Малое количество материала в виде двух мелких фрагментов патологически изменённой мягкой ткани из очага поражения головного мозга. Структурообразующими служат астроцитарные элементы, среди которых значительное число (до 30 %) составляют гемистоциты. Часть сосудов в виде пролиферативных микроконвалютов. Отмечаются рассеянные группы олигодендроцитов и заметные скопления микроглиальных элементов, перивазальная лейкоцитарная круглоклеточная инфильтрация, что затрудняет оценку пролиферативного пула клеточных элементов. С учётом клинических данных (множественность очагов поражения, короткий анамнез заболевания) наиболее вероятен **реактивный гемистоцитарный глиоз в очаге деструкции головного мозга.**

Рисунок 30.– Патогистологическое заключение пациентки Р., 11 лет



После окончания ацикловира и антибактериальной терапии, пациентке на 1 месяц продолжена противовирусная терапия в сочетании с рекомбинантным интерфероном альфа 2b 3 раза в неделю, которые получала амбулаторно. В стационаре провела 26 койко-дней. Выписана с выздоровлением. В динамике отмечен полный регресс неврологической симптоматики. На МРТ головного мозга через 6 месяцев патологии не выявлено. Катамнестическое наблюдение в течение 3-х лет, учится в школе на «отлично», жалоб нет, неврологических нарушений нет.

Данное клиническое наблюдение подтверждает целесообразность проведения стереотаксической биопсии головного мозга во всех диагностически сомнительных случаях, чтобы своевременно определиться с тактикой ведения. Процедура у детей в специализированном отделении безопасна. Помимо этого, в период проведения дифференциального диагноза при подозрении на ЭФ рекомендуется эмпирическая противовирусная и/или антибактериальная терапия с учетом анамнестических данных, что позволяет соблюсти принцип своевременности терапии даже в диагностически сложных случаях и улучшить исходы, что подтверждает данное наблюдение. В ходе данного исследования выявлено, что в исходе хронического течения ДЭМ у 69,6% больных отмечалась стабилизация и регресс заболевания, тогда у 7-и пациентов имела место трансформация в РС. 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. Выявлено, что при РРРС возраст больных в 97,2% случаев составил от 10 до 15 лет, тогда как возраст пациентов с прогрессирующими типами РС был старше - 15-17 лет. При госпитализации в клинику ДНКЦИБ у 43,8% детей (n=35) длительность заболевания составила 2-3 года, лишь 16,3% детей поступали в первый год болезни. Продолжительность заболевания детей с неблагоприятными типами течения РС составила более 5 лет (таблица 22). В среднем при первой госпитализации в ДНКЦИБ длительность РС составила  $2,1 \pm 1,7$  г.

Таблица 22. – Характеристика РС у детей по типу течения и длительности заболевания на момент первой госпитализации в ДНКЦИБ (n=80)

Тип РС	Длительность заболевания при поступлении											
	< 1 года		1-2 года		2-3 года		3-4 года		>5 лет		Итого	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
РПРС	13	16,3	23	28,8	35	43,8	7	8,8	2	2,5	72	90
ВПРС	-	-	-	-	-	-	-	-	5	6,3	5	6,3
ПРРС	-	-	-	-	-	-	-	-	3	3,7	3	3,7
Итого	13	16,3	23	28,8	35	43,8	7	8,8	10	12,5	80	100

На основании анамнеза течения РС было установлено, что средний возраст дебюта у больных с РПРС составил  $12 \pm 0,7$  лет и только в одном случае - до 10 лет. При прогрессирующих типах средний возраст дебюта составил  $15 \pm 0,7$  г. Возможно, что меньшая скорость ремиелинизирующих процессов у детей старшего возраста определяет более продолжительный период восстановления неврологического дефицита и большую тяжесть заболевания, чем у пациентов младшей возрастной группы. Нельзя также исключить неблагоприятное влияние гормональной перестройки, происходящей в пубертатном периоде на течение инфекционного и аутоиммунного процессов.

При анализе частоты обострений в год, было установлено, что в 25% случаев (n=20) у детей с РС наблюдалось 1 обострение, в 45% (n=36) имело место 2 обострения, у 22,5% (n=18) - 3, а у 7,5% (n=6) - 4 и более обострений. Средняя частота обострений за год у всех больных составила  $2,4 \pm 0,8$ . В отличие от детей с РПРС, при прогрессирующих типах РС частота обострений составляла до 3-4 в год (в среднем  $3,5 \pm 0,9$ ). При этом, наиболее часто наблюдались клиничко-нейровизуализационные обострения, которые составили 73,8% (n=59), реже - только нейровизуализационные (17,5%, (n=14), для которых было характерно отсутствие жалоб и развития «новых» клинических симптомов болезни при появлении очагов на МРТ, большая часть из

которых накапливала контрастное вещество. В 8,7% случаев отмечались только клинические обострения и при МРТ исследовании - очагов, имеющих контрастное усиление, не было выявлено и не наблюдалось появление «новых» очагов в режиме FLAIR-ИП и T2-ВИ. В клинической картине отмечалось нарастание уже наблюдавшихся ранее симптомов. Не исключено, что в данных случаях наблюдалось прогрессирование демиелинизирующего процесса в «старых» очагах.

На основании изучения анамнестических данных установлено, что в 53,8% (n=43) случаев дебют РС характеризовался моносимптомностью. Полисимптомность неврологических проявлений встречалась у 33,8% (n=27), а отсутствие очаговой неврологической симптоматики в дебюте имело место в 12,5 % случаев (n=10). Наиболее частыми симптомами были расстройства координации и тремор - в 69%, нарушение поверхностной чувствительности (гипестезии, гиперестезии или парестезии) в 60% случаев, снижение зрения на один глаз – в 35%, а также головная боль (35%) и боли в спине и конечностях (25%). У пациентов с отсутствием неврологических симптомов наблюдались боли различной локализации, явления повышенной утомляемости и астении. В 70% случаев ошибочными диагнозами при обращении пациентов были: вегетососудистая дистония (72,5%), периферические мононевропатии (7,5%), остеохондроз шейного и/или грудного отдела позвоночника (5%), острое нарушение мозгового кровообращения (5%), мигрени (5%).

У 70% больных симптомы дебюта регрессировали самостоятельно без терапии, а в 85% клиническая картина укладывалась в клинически-изолированный синдром, так как у пациентов отсутствовало нарушения сознания и расстройство высших корковых функций, а в 15% – в радиологически-изолированный синдром. Дети с прогрессирующими типами течения РС уже в течение первого года в 60% случаев имели, как большую частоту обострений, так и тяжесть неврологического дефицита при их развитии. Кроме того, до 50% всех очаговых симптомов у данной группы пациентов сохранялись после курса лечения.

При поступлении в ДНКЦИБ степень неврологического дефицита по шкале EDSS у 56,3% (n=45) составила до 3,0 баллов. Средняя степень от 3,5 до 6,0 баллов наблюдалась у 26,3% (n=45) детей, а 14 пациентов (17,5%) имели тяжелую степень

неврологического дефицита (более 6,5 баллов). Следует отметить, что тяжесть неврологического дефицита при прогрессирующем течении РС у всех 8-и пациентов была в среднем  $5,5 \pm 2,1$  балла, тогда как при РРРС в 52,8% (n=38) не превышала 3,0 баллов. Пирамидная, мозжечковая симптоматика и нарушения поверхностной чувствительности были наиболее частыми причинами неврологического дефицита при РРРС и средний балл по шкале функциональных систем составил  $2,4 \pm 1,3$ ,  $2,3 \pm 1,0$  и  $2,5 \pm 0,8$  балла соответственно. Тогда как при прогрессирующих типах данные системы, а также нарушение вибрационной чувствительности, снижение зрения и стволовая симптоматика имели максимальные показатели по шкале функциональных систем ( $3,3 \pm 1,8$ ;  $3,2 \pm 1,6$ ;  $3,6 \pm 1,9$ ;  $3,6 \pm 1,9$ ;  $3,0 \pm 1,4$ ;  $2,5 \pm 0,9$ , соответственно). 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. Тогда как у пациентов 16-17 лет достоверно чаще наблюдались нарушения функции зрительного нерва, чувствительности, тазовые и когнитивные расстройства (Таблица 23).

Таблица 23. – Частота клинических синдромов при РС у детей в зависимости от возраста при первой госпитализации в ДНКЦИБ, n=80, n/%

Клинические синдромы	10-12 лет		13-15 лет		16-17 лет	
	n=26	%	n=46	%	n=8	%
Болевой синдром	24	92,3	21	45,7	5	62,5*
Общеинфекционный синдром	17	65,4	12	26,1	1	12,5*
Нарушение чувствительности	10	38,5	40	87**	7	87,5
Мозжечковый синдром	26	100	40	87	7	87,5
Нарушение функции зрительного нерва	10	38,5	45	97,8**	8	100*
Нарушение функции других черепных нервов	10	38,5	21	45,7	5	62,5
Нарушение функции тазовых органов	1	3,8	12	26,1	3	37,5*

Продолжение таблицы 23

Клинические синдромы	10-12 лет		13-15 лет		16-17 лет	
	n=26	%	n=46	%	n=8	%
Нарушение функции пирамидной системы	26	100	46	100	8	100
Когнитивные нарушения	-	-	12	26,1	3	37,5

Примечание: \* - достоверные различия между детьми 10 - 12 лет и 16 - 17 лет; \*\* - достоверные различия ( $p \geq 0,05$ ) между детьми 10 - 11 лет и 13 - 15 лет

При анализе стандартных ликворологических показателей в периоде обострения был выявлен лимфоцитарный плеоцитоз до 27-44 клеток в мкл у 67,5% (n=54) детей, а также протеинорахия у 28,8% (n=23). Повышение уровня ОБМ наблюдалось у 97,5% (n=78) детей с РС в период обострения, а средний показатель ОБМ в ликворе был выше у детей с прогрессирующими типами РС (таблица 24).

Таблица 24.– Характеристика клинических синдромов в зависимости от типа течения РС при первой госпитализации в ДНКЦИБ, n=80

Клинические синдромы	РППС		ВППС		РППС	
	n=72	%	N=5	%	N=3	%
Болевой синдром	42	58,3	5	100	3	100
Клинические синдромы	РППС		ВППС		РППС	
	n=72	%	N=5	%	N=3	%
Общеинфекционный синдром (субфебрилитет)	28	38,9	1	20	1	33,3
Нарушение чувствительности	49	68,1	5	100	3	100
Мозжечковый синдром	64	88,9	5	100	3	100
Нарушение функции зрительного нерва	68	94,4	3	60	1	33,3
Нарушение функции других черепных нервов	28	38,9	5	100	3	100
Нарушение функции тазовых органов	14	19,4	1	20	1	33,3
Нарушение функции пирамидной системы	72	100	5	100	3	100
Когнитивные расстройства	8	11,1	3	60	1	33,3

В отличие от периода обострения в ремиссию повышение содержания клеток в ЦСЖ было выявлено только у 23,8% детей. Тогда как у 76,2% больных, их количество оставалось в пределах нормы. У 13,8% больных изменялся клеточный состав ликвора (появлялись нейтрофилы), у 20,0% - повышалось общее содержание белка более 0,5 г/л, а у 25% - увеличивался показатель ОБМ. При этом 6 детей, имевших воспалительные изменения в ЦСЖ в периоде клинко-нейровизуализационной ремиссии, относились к группе с прогрессирующим типом течения. Сохранение воспалительных изменений в периоде ремиссии среди пациентов с РППС наблюдалось в 13,8% случаев, что не исключало наличие воспалительно-демиелинизирующего процесса при клинко-нейровизуализационной ремиссии (таблица 25).

Таблица 25. – Характеристика плеоцитоза, общего белка, основного белка миелина в ЦСЖ при РС у детей в зависимости от типа течения и периода заболевания

Тип течения	Цитоз (клетки в 1 мкл), M±m		Белок (г/л), M±m		ОБМ (нг/мл), M±m	
	«1», n=80	«2», n=36	«1», n=80	«2», n=36	«1», n=80	«2», n=36
РППС, n=72	41±11*	7±1	0,58±0,04 *	0,14±0,05	2,4±0,65*	0,51±0,7
ВППС, n=5	27±18*	9±4	0,51±0,05	0,35±0,2	7,15±1,00*•	1,31±0,48
ПППС, n=3	44±15	13±7	0,6±0,07	0,5±0,02•	7,28±0,94*•	1,83±0,87
Норма	<5		<0,5		<1,0	

Примечание: «1» - обострение; «2» - ремиссия; \* - достоверные различия между обострением и ремиссией,  $p < 0,05$ ; • - достоверные различия между РППС и ВППС или между РППС и РППС,  $p < 0,05$ .

Всем пациентам проводился комплексный тест диагностики РС с исследованием свободных каппа- и лямбда-цепей иммуноглобулинов и определением типа синтеза олигоклонального иммуноглобулина IgG в ЦСЖ и сыворотке крови методом изоэлектрофокусирования. Дополнительно оценивалась проницаемость ГЭБ с определением индекса альбумина в периоде обострения и ремиссии. Установлено наличие повышения свободных каппа-цепей иммуноглобулинов в периоде обострения

у 52,5% (n=42) детей, а лямбда-цепей у 46,3% (n=37) пациентов. При повторном исследовании в период ремиссии повышение уровня каппа- и лямбда-цепей сохранялось у 21,3% (n=17), а индекс альбумина оставался повышен у 20,0% (n=16). Увеличение индекса альбумина в период обострения наблюдалось у 35% (n=28) и средний показатель составил  $5,57 \pm 1,68$ . Средний показатель оказался выше нормального значения у детей с прогрессирующими типами течения, тогда как РРРС не превышал норму (таблица 26).

Таблица 26. – Характеристика свободных каппа и лямбда - цепей иммуноглобулинов в ЦСЖ и индекс альбумина при различных типах течения РС у детей в период обострения (n=80) и в период ремиссии (n=36)

Тип течения	Свободные каппа-цепи иммуноглобулинов в ЦСЖ (мкг/мл) M±m			Свободные лямбда-цепи иммуноглобулинов в ЦСЖ (мкг/мл) M±m			Индекс альбумина ( $10^{-3}$ ) (Qalb) M±m		
	«1»	«2»	«3»	«1»	«2»	«3»	«1»	«2»	«3»
РРРС, n=72	0,74± 0,43	0,132± 0,06	0- 0,5	0,28± 0,27*	0,08± 0,06	0-0,1	4,62± 1,94	3,57± 0,66	<5
ВПРС n=5	1,108± 0,36	0,77± 0,64		0,86± 0,52*	0,10± 0,07		6,25± 1,73	4,32± 0,38	
ПРРС n=3	1,702± 0,7*	0,6± 0,1		0,78± 0,46*	0,14± 0,13		5,65± 1,23	4,22± 0,84	

Примечание: «1»-обострение; «2»- ремиссия; «3»- норма; \* - достоверные различия между обострением и ремиссии

Выявление 1 типа синтеза (поликлональный IgG в ликворе и сыворотке крови) 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 (таблица 27).

Таблица 27. – Характеристика типа синтеза олигоклонального IgG в ЦСЖ и сыворотке крови в зависимости от типа течения РС у детей (n=80)

Тип течения	Олигоклональный иммуноглобулин G в ЦСЖ и сыворотке крови					
	1 тип синтеза		2 тип синтеза		3 тип синтеза	
	n	%	n	%	n	%
РПРС, n=72	17	21,3	44	55%	11	13,8
ВПРС, n=5	-	-	5	6,3	-	-
РПРС, n=3	-	-	3	3,4	-	-
Итого	17	21,3	52	64,7	11	13,8

Обращает на себя внимание, что при первой госпитализации, 2 тип синтеза (олигоклональный IgG в ликворе и поликлональный IgG в сыворотке крови), наиболее характерный для РС, был выявлен у 64,7% (n=52) пациентов, 3 тип синтеза (олигоклональный IgG в ЦСЖ и сыворотке крови), менее характерный для РС - у 13,8% (n=11) детей, а 1 тип синтеза, встречающийся по данным литературы при остром воспалительном процессе, у 21,3% (n=17) детей. При анализе ряда лабораторных параметров крови и ЦСЖ в трех группах было установлено, что содержание ОБМ имело достоверно более высокий уровень при РС, чем при ДЭМ и ЭФ (таблица 28).

Данный показатель демонстрирует, что при ДЭМ, несмотря на локализацию очаговых изменений в белом веществе, демиелинизирующий процесс выражен менее значимо, чем при РС, что обусловлено превалированием отека и воспаления проводников ЦНС над разрушением миелиновой оболочки. 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. С другой стороны, продукция IgG была максимально повышена в ЦСЖ у больных с РС, что подтверждал высокий индекс интратекального синтеза IgG по сравнению с пациентами с ДЭМ и ЭФ.



Таблица 28. – Дифференциально-диагностическая характеристика лабораторных показателей при ЭФ, ДЭМ и РС у детей

Показатели	ЭФ <sup>1</sup> , n=120	ДЭМ <sup>2</sup> , n=100	РС <sup>3</sup> , n=80	Норма n=20	P <sup>1</sup> -P <sup>2</sup>	P <sup>2</sup> -P <sup>3</sup>	P <sup>1</sup> -P <sup>3</sup>
Основной белок миелина (нг/мл)	0,3± 0,08	1,8± 0,3	5,7± 0,4*	0,2± 0,05	0,01	0,01	0,005
ИИС IgG <sup>□</sup>	0,4 ± 0,04	1,6± 0,17*	4,23 ±0,5*	0,64± 0,16	>0,05	0,03	0,001
Цитоз (×10 <sup>6</sup> /л)	118± 23*	57± 14*	54± 7*	5±2	0,02	0,03	0,001
Общий белок в ЦСЖ (г/л)	0,63± 0,05*	0,37± 0,3	0,30± 0,07	0,2±0, 05	0,01	>0,05	0,02
1 вариант синтеза IgG (n%)	69/57,5*	26/26,0 *	7/8,5	20/100	0,03	>0,05	0,02
2 вариант синтеза IgG (n%)	8/6,7	6/6,0	96/80,0 *	0/0	>0,05	0,009	0,005
3 вариант синтеза IgG (n%)	27/22,5*	50/50*	10/12,5	0/0	0,03	0,01	>0,05
4 вариант синтеза IgG (n%)	21/17,5	17/17,0	0/0	0/0	>0,05	0,03	>0,05
IgM к ОБМ (у.е.) в крови	1,6±0,17*	1,87±0,1 *	1,8 ±0,1*	1,0±0,1	>0,05	>0,05	>0,05
IgG к ОБМ (у.е) в крови	1,2±0,12	2,1±0,1*	2,7±0,2*	1,0±0,1	0,02	>0,05	0,01

Примечание: □ - индекс интратекального синтеза; \* - достоверное различие с нормой (контрольная группа); у.е. – условные единицы; 1 вариант синтеза IgG – поликлональный в сыворотке крови и ЦСЖ; 2 вариант синтеза IgG – поликлональный в сыворотке крови и олигоклональный в ЦСЖ; 3 вариант синтеза IgG – олигоклональный в крови и ЦСЖ (в ЦСЖ меньше полос, чем в крови); 4 вариант синтеза IgG - олигоклональный в крови и ЦСЖ (одинаковое число полос).

Известно, что олигоклональный синтез IgG встречается у пациентов с аутоиммунными заболеваниями и хроническими инфекциями. При этом спектр антител G имеет как аутоиммунный, так и инфекционный характер. Так, в одном исследовании, у пациентов с РС и другими демиелинизирующими заболеваниями ЦНС, имеющими олигоклональный синтез IgG в ЦСЖ, в 23% (n=18) были

выявлены антитела к ВГЧ- 6 типа, что подтверждает взаимосвязь аутоиммунного и демиелинизирующего процессов (Virtanen J. et al., 2011).

При РС воспалительно-демиелинизирующий и дегенеративный процесс в большей степени «смещается» за гематоэнцефалический барьер. Это определяет появление олигоклональных полос IgG интратекально, при отсутствии их в крови в 80% случаев. ЭФ у детей нередко являются осложнением «первичных» острых инфекций (ветряная оспа, клещевой энцефалит, энтеровирусная инфекция), протекающих с поражением кожи и слизистых оболочек, а в отдельных случаях - других органов и имеющих генерализованный характер. Вероятно, что этим связано наличие поликлонального ответа при ЭФ более чем в половине случаев. Тогда как при ДЭМ, наиболее часто встречался 3 тип синтеза IgG с наличием олигоклональных полос в крови и ЦСЖ. Таким образом, можно считать, что ДЭМ чаще связаны с реактивацией хронической инфекции, чем с острой. Это и определило появления олигоклональных IgG, число которых больше в крови, чем в ликворе у большей части пациентов с ДЭМ. IgG к ОБМ в сыворотке крови имели достоверно более высокие показатели у пациентов с ДЭМ и РС, чем у больных с ЭФ. Тогда как IgM к ОБМ оказались выше нормы во всех группах без достоверных различий.

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% случаев имели место когнитивные расстройства (таблица 29).

Таблица 29. – Сравнительный анализ клинических симптомов у детей в дебюте ЭФ, ДЭМ с трансформацией в РС и в дебюте РС (n/%)

Клинические симптомы и синдромы	ЭФ <sup>1</sup> (n=120)		В дебюте ДЭМ с трансформацией в РС <sup>2</sup> (n=7)		В дебюте РС <sup>3</sup> (n=80)	
	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7
Возраст на момент дебюта	7±2,5	95,1	14±1,8	100	12±2,1	87,5
Лихорадка > 38 <sup>0</sup> С	113	94,2*	0	0**	0	0***
Субфебрильная температура	7	5,8*	1	14,3	23	28,8****
Менингеальные симптомы	87	72,5*	0	0*	0	0*
Нарушение сознания	105	87,5*	5	71,4*	0	0***
Головная боль	96	80*	6	85,7**	11	13,8****
Предшествующие (за месяц до дебюта) травмы, стресс	0	0*	2	28,6**	14	17,5****
Боль в спине и конечностях	5	4,2*	6	85,7**	30	37,5****
Астенический синдром	50	41,7	7	100	34	42,5****
Эпилептический приступ однократный	93	77,5	1	14,3	0	0
Моносимптомность	5	4,2	1	14,3	39	48,8****
Полисимптомность	115	95,8	6	85,7	41	51,3****
<b>Нарушения чувствительности:</b>						
поверхностной	0	0	3	42,9	48	60,0****
суставно-мышечного чувства	4	3,3	2	28,6	0	0
вибрационной	2	1,7	0	0	3	3,8
парестезии	12	10	2	28,6	39	48,7****
<b>Мозжечковый синдром</b>						
туловищная атаксия	56	46,7	1	14,3	22	27,5****
интенцион. тремор	67	55,8	6	85,7	36	45,0****
нистагм	118	98,3	7	100	12	15
<b>Нарушение функции зрительного нерва</b>						

1	2	3	4	5	6	7
снижение остроты зрения на 1 глаз	0	0	1	14,3	29	36,3***
снижения остроты зрения на оба глаза	0	0	0	0	4	5
сужение полей зрения	16	13,3	1	14,3	7	8,8
скотома	2	1,7	0	0	1	1,3
боль при движении глазных яблок	15	12,5	1	14,3	22	27,5
Нарушение функции других черепных нервов						
парезы взора, косоглазие	11	9,2	1	14,3	5	6,3
поражение тройничного нерва (гемигипестезия лица)	2	1,7	3	42,9	0	0***
поражение лицевого нерва	6	5	0	0**	4	5***
нарушение слуха	18	15*	0	0**	0	0***
дизартрия	15	12,5*	1	14,3**	0	0***
дисфагия	10	8,3*	0	0**	0	0***
Нарушение функции тазовых органов						
императивные позывы или задержка мочеиспускания	7	5,8*	2	28,6 **	5	6,3***
Пирамидные нарушения:						
рефлекторные пирамидные нарушения	11	9,2*	4	57,1 **	31	38,8***
парезы	56	46,7*	1	14,3 **	11	13,8***
спастичность	3	2,5*	0	0**	26	32,5***
гиперкинезы	21	17,5*	1	14,3	4	5***
акинетико-ригидный синдром	5	4,1*	1	14,3**	20	25***
Изменения интеллекта						
снижение памяти (не влияет на работоспособность)	50	41,7*	1	14,3**	13	16,3***

Примечание: \*- достоверные различия, 1-2,  $p < 0,05$ ; \*\* - достоверные различия, 1-3,  $p < 0,05$ ; \*\*\* - достоверные различия, 2-3,  $p < 0,05$

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% случаев (5 из 7 человек), 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% имело место расстройства координации и тремора, в 60% случаев - 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.

Также следует отметить, что в диагностике РС у детей обращала на себя внимание клиническая диссоциация. Так, имели место высокие рефлексы с клонусами и легкое (умеренное) нарушение объема движений (38,8%), разная степень выраженности гиперрефлексии в верхних и нижних конечностях в 17,5% наблюдений, нарушение вибрационной чувствительности в руках и ногах и дискоординация выполнения динамических проб с сохранным суставно-мышечным чувством (камертон 128 Гц). В 47,5% случаев отмечались патологические рефлексы при снижении коленных и карпорадиальных рефлексов, выраженные пирамидные симптомы в виде нижнего парапареза при снижении мышечного тонуса, а также диссоциации между поверхностными и глубокими брюшными рефlekсами у 37,5% детей, в 6,3% случаев наличие тазовых нарушений при нерезко выраженном пирамидном синдроме. В 4 случаях имело место диффузное снижение мышечного тонуса с одновременным выявлением

симптома «складного ножа». У 8 пациентов выявлялось побледнение височных половин дисков зрительных нервов, атрофия при нормальной остроте зрения и/или падение остроты зрения при нормальной картине глазного дна. Помимо этого у каждого третьего пациента имели место клинические и МРТ-диссоциации (несоответствие клинической степени тяжести и обнаруженных очагов поражения головного мозга). Появление очагов на МРТ и их регресс не совпадали по времени с клиническими стадиями обострения и ремиссии. Кроме того, у 36,3% детей (n=29) определялось несоответствие клинико-неврологической картины с локализацией выявленных очагов демиелинизации в головном мозге по данным МРТ. У 29 детей из 36 человек с моносимптомным дебютом имели место множественные очаги на МРТ, что отмечается также как отечественными, так и зарубежными исследователями (Бембеева Р.Ц., 2010; Евтушенко С.К., Москаленко М.А., 2012; Vanwell V. et al., 2011).

### 3.2 Сравнительная характеристика инфекционных возбудителей в ЦСЖ у детей с энцефалитами, диссеминированным энцефаломиелитом и рассеянным склерозом

С целью выявления этиологических дифференциально-диагностических паттернов ЭФ, ДЭМ и РС проводилась скрининговая диагностика герпесвирусных и иных актуальных инфекций в ЦСЖ всеми доступными методами. В ходе исследования выявлено, что при ЭФ этиологически значимый фактор был установлен в 88,3% (n=106) случаев, в том числе в 44,3% случаев (n=49) была выявлена сочетанная инфекция в виде вирусно-вирусных или вирусно-бактериальных сочетаний, а у 55,7% (n=59) - моно-инфекция (Таблица 30). Обращает на себя внимание, что при ЭФ в 27,4% случаев имела место герпесвирусная инфекция, реже встречалась энтеровирусная инфекция и вызванная вирусом клещевого энцефалита, боррелиями.

Таблица 30.– Характеристика инфекционных агентов у детей с ЭФ, ДЭМ, РС в ЦСЖ (n/%)

Возбудители	ЭФ <sup>1</sup> (n=106)	ДЭМ <sup>2</sup> (n=84)	РС <sup>3</sup> (n=66)	P <sup>1</sup> -P <sup>2</sup>	P <sup>2</sup> -P <sup>3</sup>	P <sup>1</sup> -P <sup>3</sup>
Энтеровирусы	21/19,8	14/16,7	0/0	>0,05	>0,05	>0,05
Вирус клещевого энцефалита	12/11,3	4/4,8	0/0	>0,05	>0,05	0,05
Вирус простого герпеса 1, 2	9/8,5	3/3,6	4/6,1	>0,05	>0,05	>0,05
Вирус варицелла-зостер	23/22,0	17/20,2	0/0	>0,05	0,01	0,01
Вирус Эпштейна-Барр	5/4,7	18/21,4	32/48,5	>0,05	>0,05	0,01
Цитомегаловирус	9/8,5	3/3,6	4/6,1	>0,05	>0,05	>0,05
Вирус герпеса человека 6	11/10,4	7/8,3	26/39,4	>0,05	>0,05	0,01
Парвовирус В19	3/2,8	2/2,4	0/0	>0,05	>0,05	>0,05
Вирус гриппа	3/2,8	0/0	0/0	>0,05	>0,05	>0,05
Вирус парагриппа	1/0,9	0/0	0/0	>0,05	>0,05	>0,05
Аденовирус	2/1,9	1/1,2	0/0	>0,05	>0,05	>0,05
Боррелии бургдорфери	5/4,7	12/14,3	0/0	0,04	0,03	>0,05
Хламидии	1/0,9	2/2,4	0/0	>0,05	>0,05	>0,05
Микоплазмы	1/0,9	1/2,4	0/0	>0,05	>0,05	>0,05

Тогда как при ДЭМ этиологически значимые 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. Как и у пациентов с ЭФ, наиболее часто выявлялись герпес-вирусы, но наблюдалось доминирование по частоте не только ВВЗ, но и ВЭБ, а также боррелии бургдорфери (*B. burgdorferi* s.l.).

При исследовании ЦСЖ у детей с РС в периоде обострения сочетанная инфекция наблюдалась в 58,8% случаев (n=47), а моно-инфекция - в 26,6% (n=17). У 48 детей были выявлены герпес-вирусы (75%), наиболее часто ВЭБ и ВГЧ-6 типа, реже ЦМВ, ВПГ 1-2 типа.

Благодаря анализу спектра инфекционных агентов у детей с ЭФ, ДЭМ и РС в зависимости от характера течения, выявлено, что как при остром, так и затяжном течении ЭФ имела место высокая частота моноинфекции (43,5% n=40;

81% n=17 соответственно), в структуре которой преобладали энтеровирусы, ВЭБ, ВПГ, ВВЗ и боррелия (таблица 31).

Таблица 31. – Сравнительная характеристика спектра инфекционных возбудителей у детей с энцефалитами, ДЭМ и РС в зависимости от характера течения (n/%)

Этиология	ЭФ <sup>1</sup> (n=120)			ДЭМ <sup>2</sup> (n=100)			РС <sup>3</sup> (n=80)	
	А-Острое n=92	Б-Затяжное n=21	В-Хроническое n=7	А-Острое n=57	Б-Затяжное n=20	В-Хроническое n=23	А-РППС n=72	Б-Прогрес РС n=8
1.Моноинфекция	40/43,5	17/81	2/28,6	45/78,9	6/30	3/13	15/20,8	2/25
2.ВВЗ	10/10,9	4/19	0/0	7/12,3	0/0	0/0	0/0	0/0
3.ВЭБ	4/4,3	0/0	0/0	9/15,8	0/0	0/0	11/15,3	2/25
4.ВПГ 1,2	6/6,5	3/14,3	2/28,6	3/5,3	0/0	0/0	4/5,6	0/0
5.ВГЧ-6	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	6/75
6.Боррелии	3/3,2	3/14,3	0/0	6/10,5	4/20	2/8,7	0/0	0/0
7.Вирус клещевого энцефалита	2/2,1	2/9,5	0/0	2/3,5	1/5	1/4,3	0/0	0/0
8.Прочие (ЭВ, респираторные вирусы, хламидии, микоплазмы)	15/16,3	5/23,8	0/0	18/31,6	1/5	0/0	0/0	0/0
9.Сочетанная инфекция	34/37	8/38,1	5/71,4	8/14	8/40	14/60,9	43/59,7	4/50
10.ВЭБ+ВГЧ-6	4/4,3	2/9,5	0/0	0/0	3/15	6/26,1	25/34,7	2/25
11.ЦМВ+герпес-вирусы	1/1,1	1/4,8	3/42,9	3/5,3	2/10	3/13	2/2,8	0/0
12.ВПГ1,2+Герпес-вирусы	2/2,1	1/4,8	2/28,6	3/5,3	2/10	2/8,7	11/15,3	2/25
13.ВПГ1,2+ЦМВ	23/25	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
14.ВВЗ+Герпес-вирусы	4/4,3	4/19	0/0	2/3,5	1/10	2/8,7	5/6,9	0/0
15.Прочее	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/4,7	0/0	0/0
16.Неуточненная этиология	8/8,7	4/19	2/28,6	4/7	6/30	6/26,1	14/19,4	2/25

Согласно полученным данным, достоверные различия отмечались между большинством подгрупп по наличию ВВЗ и вируса клещевого энцефалита. Достоверность между группами признаков представлена в таблице 32.



Таблица 32. – Достоверность различий между этиологическими группами у детей с энцефалитами, ДЭМ и РС в зависимости от характера течения ЭФ, ДЭМ и РС (p)

Этиология	P1A- P2A	P1A- P3A	P1B- P2B	P1B- P3A	P1B- P2B	P1B- P3A	P2A- P3A	P2B- P3A	P2B- P3A	P2B- P3B
Моноинфекция	>0,05	>0,05	>0,05	--	>0,05	--	0,001	--	--	>0,05
ВВЗ	--	0,001	0,001	0,001	--	--	0,001	--	--	0,001
ВЭБ	>0,05	>0,05	--	0,001	--	0,001	--	0,001	0,001	0,001
ВПГ 1,2	--	--	0,001	>0,05	0,001	>0,05	>0,05	0,001	0,001	0,001
ВГЧ-6	--	--	--	--	--	--	--	--	--	0,001
Боррелии	>0,05	0,001	>0,05	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	>0,05	0,001
Вирус клещевого энцефалита	--	0,001	--	0,001	0,001	--	0,001	0,001	0,001	0,001
Прочие (ЭВ, респираторные вирусы, хламидии, микоплазмы)	>0,05	0,001	>0,05	0,001	--	--	0,001	0,001	0,001	0,001
Сочетанная инфекция	>0,05	>0,05	--	>0,05	--	>0,05	>0,05	--	--	--
ВЭБ+ВГЧ-6	0,001	>0,05	-	>0,05	0,001	0,001	0,001	>0,05	>0,05	>0,05
ЦМВ+герпес-вирусы	>0,05	--	>0,05	>0,05	0,001	0,001	--	>0,05	>0,05	>0,05
ВПГ1,2+ Герпесвирусы	--	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	--	>0,05	>0,05
ВПГ1,2+ЦМВ	0,001	0,001	--	--	--	--	--	--	--	--
ВВЗ+Герпес-вирусы	--	--	>0,05	>0,05	0,001	0,001	>0,05	--	--	0,001
Прочее	--	--	--	--	0,001	--	--	--	0,001	0,001
Неуточненная этиология	--	>0,05	>0,05	--	--	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: n- порядковый номер спектра возбудителей; -- отсутствие достоверности.

Затяжное течение в 71,4% случаев было ассоциировано с сочетанной герпесвирусной инфекций при ЭФ и в 76,2% при ДЭМ, причем, в первом случае преобладал ВПГ и ВВЗ, а во втором – ВПГ, ВЭБ и ВГЧ-6 типа. В отличие от хронического течения, которое имело место у пациентов, у которых были

обнаружены три или четыре антигена герпес-вирусов, в числе которых были ВЭБ и ВГЧ-6 типа, причем при ЭФ с хроническим течением у 5-и из 7-и (71,4%), при ДЭМ – у 13 чел из 23 (56,5%), а при РС – 61,3% (n=49). В последнем случае у 51% пациентов в структуре сочетанной инфекции выявлялся антиген и/или ДНК ВЭБ и ВГЧ-6 типа.

Вышеизложенное демонстрирует следующий клинический пример.

Больной Ф., 1 год 11 месяцев находился в ДНКЦИБ с 01.06.14 по 26.06.14 (история болезни № 6963), с диагнозом: Врожденный панэнцефаломиелит смешанной герпесвирусной этиологии (ВПГ+ВГЧ-6), хроническое течение. Острая приобретенная генерализованная ВЭБ инфекция.

Из анамнеза жизни: ребенок от 2 беременности, протекавшей на фоне анемии. Роды 2 срочные (от 1 родов в 1999 г. – сын 8 лет, здоров). На фоне беременности у матери наблюдалось неоднократные обострения генитального герпеса. Масса при рождении ребенка – 3040, длина - 52 см. По Апгар оценка 8/9 баллов. Родился и проживает мальчик в г. Пскове. До настоящего заболевания развивался по возрасту: голову удерживал с 2 месяцев, садиться начал с 6 месяцев, самостоятельно ходить и произносить отдельные слова – с 1 года. Анамнез болезни: с 03.04.14 наблюдалась лихорадка до 38-39°C в течение недели, афтозный стоматит. Через 2 недели родители заметили шаткость походки, а в течение следующих 2 недель ребенок перестал самостоятельно ходить, исчезла речь, появилось расходящееся косоглазие. Осматривался различными специалистами – педиатром, ортопедом, неврологом. С 18.05.14 по 26.05.14 – находился в ДОБ г. Пскова с диагнозом: диссеминированный энцефаломиелит. МРТ головного мозга от 18.05.14 – выявлены паравентрикулярно широкие зоны измененного МР-спектрокопия: гипоинтенсивного на T1-ВИ и гиперинтенсивного на T2-ВИ и FLAIR-ИП. Боковые и 3 желудочки не расширены. Заключение: картина поражения белого вещества обоих полушарий головного мозга. Получал антибактериальную терапию.

Больной был переведен в ДНКЦИБ для терапии и обследования. При поступлении: состояние по заболеванию тяжелое, вялый, сонливый, аппетит снижен. Самостоятельно не ходит. Активной речи нет, но обращенную речь понимает. Переступает с поддержкой, при ходьбе наблюдается рекурвация голени в коленных суставах, больше справа. Диффузная мышечная гипотония. Глубокие рефлексы высокие, выше справа, ахилловы с клонусами. Патологические стопные рефлексы – симптом Бабинского. Мышечная сила в конечностях снижена до 3 баллов. Атаксия туловищная и в конечностях. Менингеальные симптомы отрицательные. Внутренние органы -без патологии.

Лабораторное обследование: клиническое исследование ЦСЖ от 02.06.14 - Цитоз-2/3, белок- 0,314 г/л. Биохимический анализ крови от 02.06.14: аланинаминотрансфераза-13,7, билирубин-7,9, мочевины-2,7, креатинин-25,6, С-реактивный белок -5,6. Биохимический анализ крови от 10.06: аланинаминотрансфераза -9,0, аспатаминотрансфераза-29,0; билирубин общий-9,9; мочевины-6,7, креатинин-65,3. Вирусологические исследования крови и ЦСЖ. ПЦР крови и ЦСЖ от 2.06: ВЭБ, ВПГ, ЦМВ, хламидии, микоплазмы – отрицательный результат. ПЦР крови и ЦСЖ на ВГЧ-6 типа – положительный результат. Антистрептолизин в крови – отриц. ИФА от 02.06.14: на ВПГ: IgM – 0,99 опт.единиц, IgG – 1,96 отп. единиц, ЦМВ: IgM, IgG – отрицательно; на ВЭБ: IgM (VCA) – положительно, IgG (EA) – положительно, Ig G (NA) – отрицательно, ВГЧ-6 типа IgG- 1,22 отп. ЕД. Иммуноцитохимия крови на ВЭБ – положительно, на ЦМВ, ВПГ, хламидии, микоплазмы, токсоплазмы, ВГЧ-6 типа – отрицательно. Иммуноцитохимия на ВГЧ-6 типа и ВПГ в ЦСЖ – положительно. Иммунограмма от 02.06.14 - лимфоцитоз, повышение абсолютного содержания большинства субпопуляций лимфоцитов и снижение CD8+, повышение спонтанной реакции торможения миграции лейкоцитов. Продукция цитокинов: у больного в ЦСЖ повышено содержание ФНО- $\alpha$  и ИЛ-4, что свидетельствует о преимущественной активации Th2 типа. В крови на фоне повышения ИФН- $\gamma$  наблюдается снижение индуцированной продукции этого цитокина, что говорит о недостаточных резервных возможностях. При повторном обследовании показатели частично

нормализовались. Функциональная активность лимфоцитов и антитела к миелиновому белку и содержание в ЦСЖ: содержание ОБМ повышено незначительно выше нормы.

Вызванные потенциалы от 10.06.14: По данным АСВП имеются признаки замедления проведения афферентации по стволовым структурам мозга с обеих сторон в легкой степени справа, умеренной степени слева. По данным ССВП имеются признаки умеренного замедления проведения афферентации на церебральном уровне с обеих сторон, с преобладанием нарушений по правому полушарию мозга. Получены данные за снижение функциональной активности корковых нейронов, больше справа. По зрительным вызванным потенциалам - признаки замедления проведения афферентации при стимуляции с обеих сторон, больше справа. Электрокардиограмма от 10.06.14 синусовая тахикардия. Вертикальная электрическая ось сердца. Нарушение процессов реполяризации. МРТ головного мозга и спинного мозга, МР-ангиография от 22.06.14 – выявлены диффузные симметричные неоднородные изменения белого вещества суправентрикулярного региона без признаков объемного воздействия. Наиболее выраженный процесс определяется на уровне семиовальных центров и перивентрикулярно. Также изменения МР-спектроскопия выявлены в валике мозолистого тела, по ходу кортикоспинальных трактов – задние бедра обеих внутренних капсул, в передних отделах продолговатого мозга (уровень перекреста пирамидных путей), а также в дорсолатеральных отделах белого вещества шейного и грудного отделов спинного мозга (латеральные кортикоспинальные тракты и задние столбы). При проведении диффузионной программы измеряемый коэффициент диффузии=1,1, что свидетельствовало о преобладании явлений глиоза белого вещества. При введении контраста избирательного накопления не получено. МР-ангиография патологических изменений не выявила. Электроэнцефалограмма от 10.06.14: на фоне диффузной ирритации коры головного мозга умеренной степени – вспышки острых волн в теменно-затылочных отделах слева больше. Типичных эпилептических комплексов нет. Допплерография сосудов головного мозга от 19.06.14: снижение на 12% линейной

скорости кровотока по левой позвоночной артерии на 12% на экстракраниальном уровне.

Лечение: противовирусное, стероиды №3 внутривенно капельно, затем по схеме внутрь в течение 1 месяца (через день); патогенетическое, энергокорректоры, ноотропы, нейровитамины, массаж, физиотерапевтическое лечение.

На фоне проводимого лечения отмечалась положительная динамика: стал более активным, появился аппетит, увеличилась сила в конечностях, уменьшилась атаксия. Пациент был выписан домой с рекомендациями. В течение следующих 2 лет отмечалась медленная положительная динамика: появилась фразовая речь и начал самостоятельно ходить с 2,5 лет, значительно уменьшилась очаговая неврологическая симптоматика.

Данное клиническое наблюдение свидетельствует о неблагоприятном течении ЭФ в случае, если этиологическим фактором является ВГЧ-6 типа. В приведенном случае у ребенка наблюдалась врожденная герпесвирусная инфекция (ВПГ+ВГЧ-6 типа) ЦНС, результатом которой было развитие тотальной дисмиелинизации проводников головного и спинного мозга, что привело к дисфункции нейронов коры и спинного мозга. Развитие острой ВЭБ инфекции, вероятно, способствовало клинической манифестации проявлений. Несмотря на тотальное поражение белого вещества, у детей, адекватно проведенная противовирусная и патогенетическая терапия, позволяет добиться положительного эффекта.

Следующий клинический пример.

Больная С., 13 лет, находилась в ДНКЦИБ с 01.06.13 по 26.06.13. История болезни № 5829. Диагноз при поступлении основной: Рассеянный склероз рецидивирующе-ремиттирующее течение (RRPC). Ретробульбарный неврит слева. Сопутствующий диагноз: Хроническая микст-герпесвирусная инфекция (ВЭБ+ВГЧ-6 типа). Из анамнеза: Ребенок от 2 беременности на фоне преэклампсии, хронического пиелонефрита, 1 родов. Масса - 3250 г, длина-51 см, оценка по Апгар - 7/8 баллов, выписана на 7 сутки. Ранний анамнез – без особенностей.

Привита по возрасту. С середины октября стала отмечать онемение левой стопы с распространением на нижнюю часть голени. Получала сосудистую, ноотропную терапию - без динамики. 16.10.13 амбулаторно обратилась с жалобами на снижение остроты зрения левого глаза, боль при движении левого глаза, онемение правой нижней конечности. С 11 лет периодически отмечались боли при движении глаз, нарушения зрения, онемение конечностей, которые регрессировали самостоятельно в течение нескольких дней. Направлена на МРТ (25.10.13): МР-признаки многоочагового поражения белого вещества головного мозга и левого зрительного нерва (рисунок 31).

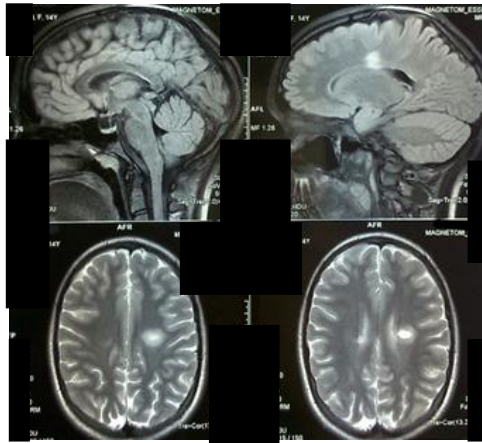


Рисунок 31.— МРТ головного мозга пациентки С., 13 лет. Диагноз: РРС, период ремиссии (при первой госпитализации). T1-ВИ

Для дальнейшего обследования и лечения была переведена в ДНКЦИБ. При поступлении в неврологическом статусе: Глазные щели больше слева. Лицо ассиметрично, сглаженность левой носогубной складки. Горизонтальный крупноразмашистый нистагм в крайних отведениях. Острота зрения справа-1,0, слева-0,1. Мышечный тонус в конечностях не изменен, симметричный. Мышечная сила 5 баллов. Сухожильные рефлексы выше слева. Брюшные рефлексы не вызываются. Интенция при выполнении координаторных проб с двух сторон. В позе Ромберга неустойчива. Снижена поверхностная чувствительность правой стопы, нижней трети голени. Патологические стопные знаки справа. Оценка по шкале EDSS - 4,0 балла. При лабораторном

обследовании: цитоз 36/3, белок 0,21 г/л. Иммуноцитохимия ЦСЖ ВЭБ – положительно. ПЦР крови ВГЧ-6 типа, ВЭБ – положительно. ИФА крови ВЭБ IgM (VCA) – отрицательно, IgG (EA) – отрицательно, IgG (VCA, NA) – положительно; ЦМВ IgM – отрицательно, IgG – положительно. ВГЧ-6 типа IgG – положительно, ВВЗ IgM-отрицательно, IgG – положительно.

Методом изоэлектрофокусирования выявлен 2 тип синтеза олигоклонального IgG, свободные каппа-цепи иммуноглобулинов в ЦСЖ -1,22 мкг/мл, свободные лямда-цепи иммуноглобулинов = 0,8 мкг/мл, ОБМ – 2,69 нг/мл, аутоантитела к аквапорину 4- не обнаружены, альбуминовый индекс- 5,3. Реакция бласттрансформации лимфоцитов на ОБМ -1,8, С3а-0,510 мкг/мл, антитела к ОБМ IgM- 1,9, антитела к ОБМ IgG- 2,5. По данным ЗВП на шахматный паттерн отмечается выраженное замедление проведения зрительной афферентации по левому зрительному нерву на прехиазмальном уровне. Функциональная активность нейронов корковых проекционных зон зрительной афферентации снижена при стимуляции слева. Проведен курс комплексной терапии, включающий пульс-гормональную терапию, сеанс каскадной плазмафильтрации, внутривенный иммуноглобулин, ронколейкин, курс сочетанной противовирусной, ноотропной терапии, сосудистой терапии. На фоне лечения с положительной динамикой за счет частичного регресса очаговой неврологической симптоматики, оценка по шкале EDSS при выписке составила 2,5 балла. В течение последующего года было проведено еще 2 курса комплексной терапии. При проведении МРТ головного мозга через год – отмечена положительная динамика в виде уменьшения объема «старых» очагов и отсутствия появления «новых» (рисунок 32).

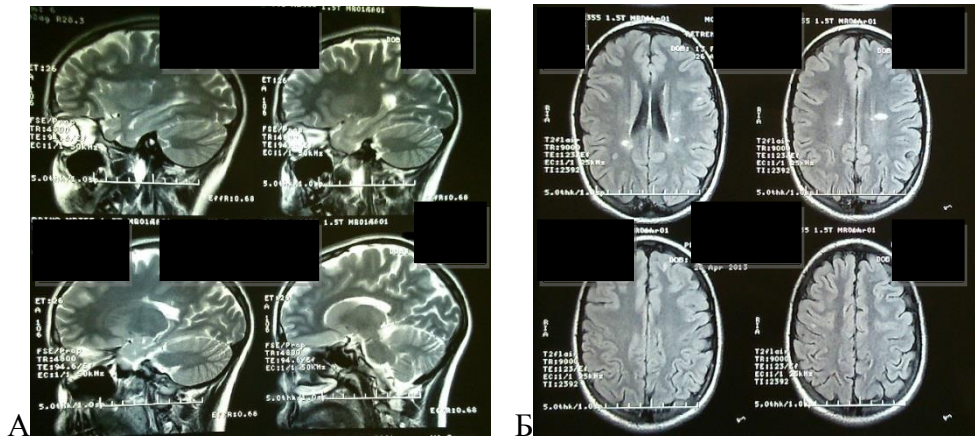


Рисунок 32. – МРТ головного мозга пациентки С., 13 лет. Диагноз: РРРС, период ремиссии (через 6 месяцев). А -Т2-ВИ, Б- FLAIR-ИП

В неврологическом статусе через 1 год наблюдения оценка по EDSS составила 1,5 балла. При повторном лабораторном обследовании: цитоз 9/3; ОБМ 0,7 нг/мл; свободные каппа-цепи иммуноглобулинов в ЦСЖ - 0,3 мкг/мл, свободные лямда-цепи иммуноглобулинов в ЦСЖ-0,1 мкг/мл, ОБМ – 2,69 нг/мл, альбуминовый индекс - 2,3. Реакция бласттрансформации лимфоцитов на ОБМ - 0,6, С3а - 0,1 мкг/мл, антитела к ОБМ IgM - 0,7, антитела к ОБМ IgG- 1,2. При повторном обследовании на группу герпес-вирусов крови и ЦСЖ методами ПЦР и иммуноцитохимии - результаты отрицательные. При повторном исследовании ЗВП и ТКМС также наблюдалась положительная динамика.

Представленное клиническое наблюдение подтверждает, что триггером, запускающим процесс демиелинизации ЦНС и поддерживающим прогрессирование при рассеянном склерозе, является хроническая сочетанная ВЭБ+ВГЧ-6 инфекция. Обязательное этиопатогенетическое лечение позволяет достичь положительного эффекта, сократить частоту обострений.

Следующее клиническое наблюдение.

Больной Ш., 8 лет. История болезни № 10210. Диагноз окончательный: Диссеминированный энцефалит, хроническое течение. Синдром корковых нарушений (апраксия, аграфия, акалькулия, афазия больше моторная, дизлексия). Акинетико-ригидный синдром. Лобно-мозжечковая атаксия. Симптоматическая эпилепсия (фокальные припадки).



Анамнез жизни. Ребенок от I беременности, протекавшей без особенностей (маме было 15 лет), первых срочных родов, вес 4500 г. Ранний период без особенностей. Состоит на диспансерном учете у ортопеда (плоскостопие). Профилактические прививки получает по возрасту. Переносит частые простудные заболевания, бронхиты. Лето проводит за городом, выезжал в загородный лагерь. Со слов ребенка, имели место укусы различных насекомых. Анамнез заболевания: 12 декабря – на фоне нормальной температуры 2 приступа парциальных клонических судорог без нарушения сознания, сопровождавшихся сильной головной болью. Обследован по месту жительства, назначен финлепсин 15 мг/кг/сут. В апреле следующего года – эпизод субфебрильной лихорадки с сильной головной болью. Затем в сентябре - в течение 2 недель головные боли, повторные рвоты ежедневные. Трактовался как острое респираторное заболевание. С 26.09.15– развилось прогрессирующее нарушение речи, письма, походки. 28.09.15 – госпитализирован в железнодорожную больницу, откуда, после проведения МРТ головного мозга (рисунок 33), переведен 29.09.15 в ДНКЦИБ.

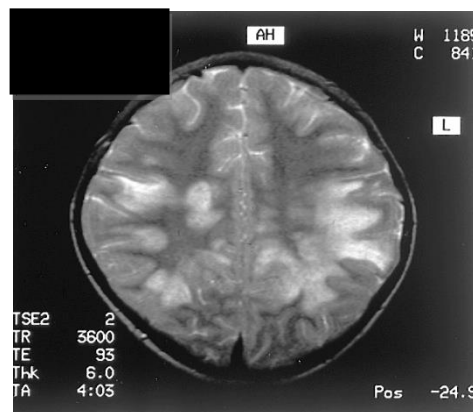


Рисунок 33.- МРТ пациента Ш., 10 лет. Диагноз: Диссеминированный энцефалит. T2-ВИ.

Клиническая картина при поступлении (30.10.15): в сознании, ориентирован, речь скудная, замедленная, отвечает короткими фразами, трудности в счете в пределах 10, эмоционально неустойчив, плаксив. Гипомимия. Повышение мышечного тонуса по экстрапирамидному типу, больше справа. Гиперрефлексия, клонусы стоп справа. Симптом Бабинского с обеих сторон.

Выраженная туловищная статическая и динамическая атаксия, ходит с поддержкой, в позе Ромберга неустойчив. Дизартрия, скандированная речь. Менингеальные симптомы (++) . Электроэнцефалограмма 05.11.15 - альфа ритм нерегулярный с частотой 8-9 в мин. Субдоминирующие ритмы-тета. Кратковременные вспышки острых медленных волн с преимущественным преобладанием в теменных отделах. Заключение - Общемозговые нарушения биоэлектрической активности с фокусом в теменных отделах. Имеются слабовыраженные пароксизмальные проявления. Электроэнцефалограмма от 20.11.15 - альфа ритм нерегулярный, субдоминирующий ритмы-тета. В покое и при гипервентиляции - кратковременные вспышки дельта и тета волны в теменно-височных отделах. Заключение: Общемозговые нарушения биоэлектрической активности с фокусом в теменно-височных отделах. Пароксизмальные проявления не выявлены. Электроэнцефалограмма от 27.11.15 - полиритмичная активность, альфа ритм нерегулярный. Зональные различия сглажены. В покое - острые волны. При гипервентиляции – вспышки пароксизмальной активности в виде диффузно и генерализованно распространенных дельта волн. Заключение - грубые нарушения биоэлектрической активности с выраженной пароксизмальной активностью. Электроэнцефалограмма 28.11.2015 г. - в покое доминирует альфа активностью 10-10,5 в секунду, регулярная. Форма волн гладкая. Зональные различия правильные. Субдоминирующие ритмы – тета (10%). Межполушарная асимметрия отсутствует. Вспышки тета-волн в теменно-затылочной области, острые волны диффузно в покое. Патологические формы реакции на фотостимуляцию отсутствуют. При гипервентиляции - пароксизмы гиперсинхронных медленных волн на 1 минуте. Усиление индекса медленных волн, редуцированные вспышки тета- и дельта- волн больше в теменно-затылочной области. Заключение: на фоне умеренной ирритации стволовых структур при гипервентиляции отмечаются эпилептиформные комплексы с акцентом в теменно-затылочной области, больше слева. В крови от 30.10.15 методом ИФА – обнаружены положительные IgM и Ig G к боррелиям. Рабочий

диагноз: диссеминированный энцефалит, боррелиозной этиологии, хроническое течение. Симптоматическая эпилепсия.

Терапия: антибактериальная, противовирусная, стероидная №3, диуретики до 2 недель, противосудорожная терапия, нейрометаболическая терапия с 5.11.15, витаминотерапия. К выписке: 05.12.15 – уменьшение атаксии, начал самостоятельно ходить. Частично восстановилась речь, начал говорить фразами. С 16.12.15 - полностью способен к самообслуживанию, выполняет школьные задания, значительно уменьшился мышечный тонус.

К выписке – сохраняется брадипсихия, брадилалия, мышечный тонус пирамидно-экстрапирамидный, гиперрефлексия, треморовидный гиперкинез в конечностях. Рекомендован прием противовирусных препаратов до 6 месяцев (профилактика интеркуррентных респираторных инфекций), противосудорожная терапия – планоно, энергокорректоры до 6 месяцев.

Катамнез через 10 месяцев: ИФА крови – Ig M и Ig G отрицательные. Удовлетворительно успевае в учебе. Сохраняется экстрапирамидный компонент мышечного тонуса, сухожильные рефлекс высокие. Интенция при выполнении координаторных проб. Приступов нет. Рекомендовано продолжить прием антиэпилептических препаратов планоно, энергокорректоры до 6 месяцев, в период осень-зима – иммуномодуляторы по 1 таблетке/день. Контроль электроэнцефалограммы каждые 3 месяца.

Представленное наблюдение подтверждает возможность хронического течения диссеминированного ЭФ, вызванного боррелиями, в случае поздней диагностики и поздно начатом этиотропном лечении. Учитывая давность заболевания (госпитализация через 10 месяцев от момента появления симптомов), имеет место хроническое течение инфекционного процесса. Даже, несмотря на давность заболевания, этиологическая расшифровка необходима, чтобы, определиться с этиотропной терапией. У данного пациента, несмотря на позднее подтверждение этиологии заболевания, назначение антибактериальной адекватной терапии позволили добиться практически полного выздоровления (рисунок 35).

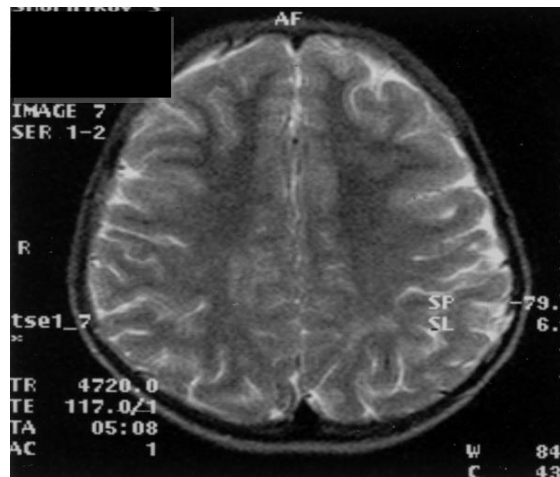


Рисунок 34. – МРТ головного мозга пациента Ш., 10 лет. Диагноз: Диссеминированный энцефалит боррелиозной этиологии. Через 10 месяцев после выписки. FLAIR-ИП, T2-ВИ

Следующее клиническое наблюдение.

Больной А., 16 лет. Даты госпитализации в ДНКЦИБ 03.02.2017-21.02.2017. История болезни № 646. Диагноз при поступлении: Рассеянный склероз, вторично-прогрессирующее течение. Сопутствующий диагноз: Хроническая микст-герпесвирусная инфекция (ВЭБ, ВГЧ-6 типа, ВПГ 1 и 2 типа, ЦМВ). Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне угроз прерывания, роды срочные; при рождении вес 3500 грамм, рост – 53 см, оценка по шкале Апгар - 7/9 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей. Физическое и психическое развитие на первом году жизни по возрасту. Перенесенные заболевания: ветряная оспа в 8 лет, инфекционный мононуклеоз, среднетяжелое течение в 10 лет (лечение амбулаторное), частые острые респираторно-вирусные инфекции 5-6 раз в год, с 13 лет периодически обострения herpes labialis. С 9 лет наблюдается неврологом по поводу периодических головных болей, болей в шее с диагнозом: вегетососудистая дистония. Из анамнеза заболевания: болен с 11 лет, когда появились жалобы на периодические головные боли, приступы онемения в правой верхней и нижней конечности, периодический тремор рук, сужение глазной щели справа. Лечился амбулаторно в течение 6 месяцев с диагнозом вегетососудистая дистония – без значимого эффекта. В 11,5 лет жалобы усилились, госпитализирован в детскую областную больницу. МРТ головного мозга выявило множественные очаговые

зоны патологической интенсивности в веществе головного мозга, соответствующие очаговому демиелинизирующему процессу с признаками активности. Был поставлен диагноз: рассеянная демиелинизирующая энцефалопатия. Проведено лечение (пульс-терапия гормонами, плазмаферез, внутривенный иммуноглобулин, внутривенно капельно цитофлавин, ацикловир+виферон, затем анаферон до 3 месяцев) с положительным эффектом. С 11,5 до 14 лет наблюдалось 3 обострения (2 клинических и МРТ обострений и 1 МРТ обострение) с максимальной оценкой по шкале EDSS до 3 баллов. На фоне терапии (гормональной, ноотропной, сосудистой, нейровитаминов) имел место полный регресс очаговой неврологической симптоматики EDSS до 1,5 баллов. В 14 лет отмечалось очередное обострение по данным клиники и нейровизуализации с развитием грубой очаговой неврологической симптоматики с оценкой по шкале инвалидизации до 5,5 баллов. На фоне терапии имело место снижение балла по EDSS до 3,5. С 14 до 16 лет имели место 6 обострений с неполным регрессом очаговой неврологической симптоматики и постепенным нарастанием уровня инвалидизации. По данным МРТ головного мозга, шейного и грудного отдела спинного мозга в 16 лет - картина многоочагового демиелинизирующего процесса головного и шейного отдела спинного мозга с признаками активности процесса (рисунок 35). Пациент направлен в городской центр рассеянного склероза для назначения этиопатогенетической терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза.

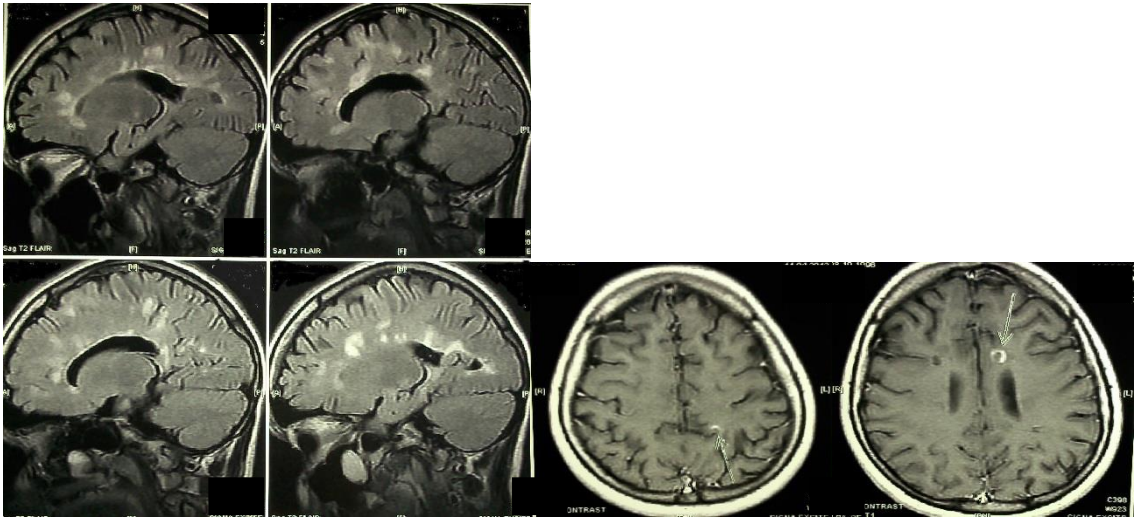


Рисунок 35.– МРТ головного мозга пациента А., 16 лет. FLAIR-ИП, T1-ВИ с контрастированием

Представленный клинический случай также подтверждает роль сочетанной инфекции (ВЭБ+ВГЧ-6+ВПГ1,2+ЦМВ) в формировании неблагоприятного течения РС у детей, а также, вне зависимости от сроков дебюта заболевания, необходимость обязательного обследования пациентов с РС на актуальный этиологический спектр инфекционных возбудителей с учетом возраста пациентов с целью проведения максимально адекватной этиотропной терапии, что является одним из определяющих факторов, влияющих на изменение характера течения заболевания.

Следующее клиническое наблюдение.

Больная. М., 16 лет. История болезни № 8581. Диагноз окончательный: вторично-прогрессирующее течение рассеянного склероза, период обострения. В 16 лет поступила в клинику ДНКЦИБ 11.08.2015 для обследования и лечения. При поступлении в неврологическом статусе: Сознание ясное. Левая глазная щель шире. Движения глазных яблок не нарушены. Отмечался постоянный мелкокоразмашистый нистагм в крайних отведениях. Острота зрения справа-1.0, слева-1.0. Асимметрия лица - за счет сглаженности правой носогубной складки. Спастический гемипарез справа, мышечная сила снижена до 3 баллов в правой ноге и 4 баллов в правой руке. Нарушена поверхностная и глубокая чувствительность в дистальных отделах правой ноги. Сухожильные рефлексы

выше справа, брюшные отсутствуют, клонус стопы справа. Мимопадание при выполнении координаторных проб справа. В позе Ромберга устойчива только с открытыми глазами. Функция тазовых органов - склонность к задержке. Оценка по шкале EDSS - 5 баллов.

Лабораторное обследование: цитоз 63/3, белок 0,366, мононуклеары - 61, нейтрофилы - 2. Иммуноцитохимия крови: ВПГ 1-2 типа — положительно, ВЭБ - положительно. Иммуноцитохимия ЦСЖ: ВПГ 1-2 типа — положительно. ПЦР крови: ЦМВ, ВГЧ-6— положительно. ПЦР ЦСЖ: ВЭБ – положительно. ИФА крови: ВПГ 1 типа IgM - отрицательно, IgG - положительно, ВГЧ- 6 типа IgG-положительно, ВВЗ IgM - отрицательно, IgG - положительно, ВЭБ IgG - высокоавидные 94%. Комплексный тест диагностики РС: 2 тип синтеза олигоклонального IgG, свободные каппа-цепи иммуноглобулинов в ЦСЖ-1,47 мкг/мл, свободные лямда-цепи иммуноглобулинов в ЦСЖ-1,2 мкг/мл, ОБМ – 6,54 нг/мл, аутоантитела к аквапорину 4 - не обнаружены, альбуминовый индекс- 6,1. Реакция бласттрансформации лимфоцитов на ОБМ -2,1, С3а-0,710 мкг/мл, антитела к ОБМ IgM- 1,7, антитела к ОБМ IgG- 2,1 ТКМС: признаки значительного замедления проведения по моторным путям слева на центральном уровне. Справа нарушение проведения выражено в меньшей степени. Преимущественно демиелинизирующий характер нарушения проведения. Нарушение нормального соотношения центральных тормозных процессов. По данным ЗВП на шахматный паттерн - признаки умеренной степени замедления проведения зрительной афферентации по зрительным путям головного мозга с двух сторон. По совокупности данных клинический диагноз: ВПРС, период обострения. Хроническая сочетанная (ВЭБ+ВГЧ-6, ЦМВ+ВПГ 1,2) персистирующая инфекция, период активации.

Проведен курс комплексной терапии, включающий стероидную пульс-терапию, сеанс каскадной плазмофильтрации, внутривенный иммуноглобулин, курсы противовирусной, ноотропной, сосудистой терапии.

На фоне лечения положительная динамика за счет частичного регресса очаговой неврологической симптоматики, оценка по шкале EDSS при выписке

составила 3,5 балла. В течение последующего года было проведено еще 2 курса комплексной терапии. В неврологическом статусе через 1 год наблюдения оценка по EDSS составила 3,0 балла. При повторном лабораторном обследовании: цитоз 16/3; ОБМ 1,3 нг/мл; свободные каппа-цепи иммуноглобулинов в ЦСЖ - 0,4 мкг/мл, свободные лямда-цепи иммуноглобулинов в ЦСЖ-0,2 мкг/мл, альбуминовый индекс - 4,7. Реакция бласттрансформации лимфоцитов на ОБМ - 0,8, С3а - 0,4 мкг/мл, антитела к ОБМ IgM - 1,1, антитела к ОБМ IgG - 1,4. При повторном обследовании на группу герпесвирусов в крови методом иммуноцитохимии сохранялось выявление ВЭБ и ВПГ 1 и 2 типа, однако в ЦСЖ они не определялись.

Представленное клиническое наблюдение подтверждает необходимость мониторинга герпесвирусных инфекций у пациентов с рассеянным склерозом для профилактического комплексного лечения с целью предупреждения обострений.

Таким образом, в дифференциальной диагностике ЭФ, ДЭМ и РС у детей ключевое значение имеют клиничко-анамнестические особенности развития и течения заболевания. Подтверждение высокой частоты как моно-, так и, особенно, сочетанной герпесвирусной инфекции у детей с ЭФ, ДЭМ и РС, наличие взаимосвязи определенных герпес-вирусов с различным характером течения заболевания и определение прямой причинно-следственной связи определенных сочетаний герпес-вирусов, включающих ВЭБ и ВГЧ-6, с неблагоприятным течением патологического процесса, указывают на их приоритетное значение в патогенезе заболевания. Сочетанные инфекции несут большие риски развития затяжного и хронического течения болезни, чем моноинфекции, и наибольшая их частота наблюдается при РС. Быстрая элиминация инфекционных агентов при остром течении заболеваний ЦНС и продолжительное их выявление при затяжном и, особенно, при хроническом течении, также подтверждают участие инфекции в развитии и прогрессировании неврологической симптоматики. В этой связи, вне зависимости от сроков дебюта ЭФ, ДЭМ или РС, необходимо комплексное адекватное обследование на этиологические маркеры инфекционных возбудителей с учетом этиологической структуры предполагаемого



патологического процесса. Поскольку, у пациентов всех групп течение заболевания имело как острый или затяжной, так и хронический характер, не исключено, что вне зависимости от этиологии и патогенеза воспалительный процесс в ЦНС имеет схожие закономерности развития. Существующие ликворологические критерии, такие как индекс интратекального синтеза, определение каппа и лямбда цепей в ЦСЖ, у детей не являются абсолютными, поскольку имеют место быть при различных воспалительных заболеваниях ЦНС у детей. В этой связи научно-обоснованным является раннее применение пункционной биопсии головного мозга, что позволит избежать диагностических ошибок, что подтверждено в данной работе.

### 3.3 Сравнительная характеристика клинических проявлений энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей в зависимости от этиологического спектра

С целью выявления особенностей неврологической симптоматики при воспалительных и воспалительно-демиелинизирующих заболеваниях ЦНС у детей, ассоциированных с отдельными серотипами вирусов семейства Herpesviridae, был проведен анализ частоты очаговых симптомов при различных моно-герпесвирусных инфекциях (таблица 33). Установлено, что наиболее часто при заболеваниях ЦНС, ассоциированных с герпесвирусными инфекциями, наблюдаются пирамидные и мозжечковые нарушения. При этом пирамидная симптоматика встречалась чаще, чем мозжечковая во всех группах кроме пациентов с ВВЗ этиологией. Мозжечковые нарушения различной степени тяжести были наиболее характерны для ветряночных ЭФ, а также для ДЭМ, связанных с реактивацией ВВЗ (или зостерной инфекцией). Однако, если при ЭФ мозжечковые симптомы наблюдались обычно изолированно от других симптомов, различаясь лишь по тяжести атаксии, то при ДЭМ во всех случаях одновременно появлялись и другие очаговые симптомы. Степень выраженности атаксии при ветряночных ЭФ варьировала от легких нарушений координации при ходьбе и

легкой интенции, до тяжелых расстройств, затрудняющих не только хождение ребенка, но возможность сидеть и брать предметы.

Таблица 33.- Частота очаговых неврологических симптомов при моно-герпес-вирусной инфекции у детей с ЭФ, ДЭМ и РС (абс./%).

№	Симптомы	ВПГ1,2 <sup>1</sup> n=18	ВВЗ <sup>2</sup> n=21	ВЭБ <sup>3</sup> n=24	ЦМВ <sup>4</sup> n=10	ВГЧ-6 <sup>5</sup> n=6
1	Пирамидные	18/100	13/61,9	22/91,6	10/80	4/66,7
2	Мозжечковые	12/66,6	20/95,2	20/83,3	7/70	2/33,3
3	Стволовые симптомы	3/16,7	5/23,8	10/41,6	4/40	2/33,3
4	Чувствительность	3/16,7	1/4,8	20/83,3	5/50	5/83,3
5	Тазовые функции	3/16,7	0/0	8/33,3	2/20	2/33,3
6	Зрительные (II пара)	3/16,7	1/4,8	13/54,2	2/20	3/50
7	Вестибулокохлеарные (VIII пара)	3/16,7	5/23,8	2/8,3	4/40	0/0
8	Периф. Парез мимических мышц (VII пара)	3/16,7	4/19	2/8,3	0/0	0/0
9	Экстрапирамидные	3/16,7	0/0	4/16,6	2/20	1/16,7
10	Когнитивные	15/83,3	3/14,3	10/41,6	9/90	5/83,3
11	Эпилепсия	18/100	1/4,8	4/16,6	2/20	3/50
12	Нарушение сознания	18/100	6/28,6	10/41,6	5/50	4/66,7
13	Вялые парезы	0/0	1/4,8	2/8,3	0/0	1/16,7

Статистически значимые различия наблюдались при чувствительных расстройствах между группами герпесвирусов, что представлено в таблице 34.

Таблица 34. – Достоверность между группами очаговых неврологических симптомов при моно-герпес-вирусной инфекции у детей с ЭФ, ДЭМ и РС (p)

P	P <sup>1</sup> -P <sup>2</sup>	P <sup>1</sup> -P <sup>3</sup>	P <sup>1</sup> -P <sup>4</sup>	P <sup>1</sup> -P <sup>5</sup>	P <sup>2</sup> -P <sup>3</sup>	P <sup>2</sup> -P <sup>4</sup>	P <sup>2</sup> -P <sup>5</sup>	P <sup>3</sup> -P <sup>4</sup>	P <sup>3</sup> -P <sup>5</sup>	P <sup>4</sup> -P <sup>5</sup>
1	0,01	>0,05	>0,05	>0,05	0,03	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
2	0,02	0,05	>0,05	0,009	>0,05	>0,05	0,005	>0,05	0,01	0,008
3	>0,05	0,04	>0,05	>0,05	0,04	0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
4	>0,05	0,003	0,007	0,002	0,001	0,01	0,001	>0,05	>0,05	0,03
5	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	0,02	0,04	0,03	>0,05	>0,05	>0,05
6	0,05	0,002	>0,05	0,006	0,001	>0,05	>0,05	0,002	>0,05	0,007
7	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	0,03	0,01	0,02	>0,05	>0,05	0,005
8	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	0,01	0,02	0,03	>0,05	>0,05	>0,05
9	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
10	0,001	0,008	>0,05	>0,05	0,002	0,0005	0,001	0,02	0,02	>0,05
11	0,0002	0,002	0,01	0,02	>0,05	0,03	0,03	>0,05	0,02	0,04
12	0,002	0,009	0,01	>0,05	>0,05	>0,05	0,03	>0,05	0,04	>0,05
13	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

При ДЭМ, вызванном ВВЗ, мозжечковая атаксия всегда сочеталась с другими симптомами, среди которых доминировали пирамидные нарушения, симптомы поражения краниальных нервов или ствола на уровне моста. Особенностью стволовых поражений было развитие альтернирующих синдромов с поражением ядер VII пары с одной стороны и пирамидной симптоматики с другой (симптом Мийяра-Гюблера) или VII, VI пары и гемипареза с другой стороны (симптом Фовилля). В 2 случаях симптоматика при ДЭМ, вызванном ВВЗ, соответствовала синдрому Рамсея-Ханта и включала одностороннее поражение VII, V и VIII пар нервов и наличием очага в области моста. Известно, что это синдром связан с реактивацией ВВЗ, персистирующего в коленчатом ганглии после перенесенной ветряной оспы, что и определяет клиническую картину болезни. Синдром Рамсея-Ханта характеризовался прозопарезом, нарушением вкуса на передних 2/3 языка, болевым синдромом в области лица и ушной раковины, снижением слуха. Выявлено, что частота поражения VII пары нервов и развитие периферического пареза мимической мускулатуры достоверно чаще встречается при ВВЗ, чем при другой герпесвирусной этиологии. Дифференциальная диагностика стволовых нарушений функции от невропатий краниальных нервов кроме

неврологического осмотра требовала проведения нейрофизиологических методов (вызванных потенциалов слуховых, электронейромиографии лицевых нервов и МРТ), позволяющих уточнить уровни поражения.

Кроме пирамидных и мозжечковых симптомов у детей с моно-герпесвирусной инфекцией также часто (53,1%, n=42) выявлялись расстройства высших корковых функций. Наиболее характерны когнитивные расстройства для воспалительных и воспалительно-демиелинизирующих заболеваний ЦНС, вызванных ВПГ 1,2 типов, ВГЧ-6 и ЦМВ. Данные нарушения возникали как при острых, так и при хронических воспалительных заболеваниях ЦНС, и были связаны с поражением как серого, так и белого вещества. При остром поражении доминантного левого полушария наблюдалась острая утрата основных корковых функций (аграфия, алексия, акалькулия, апраксия, агнозия, афазия). При хроническом течении процесс имел постепенное развитие, сопровождаясь первоначально нарушениями памяти и внимания, с последующим присоединением других нарушений. Когнитивные расстройства выявлялись достоверно чаще и при ВЭБ этиологии, а реже всего - при заболеваниях ЦНС, вызванных ВВЗ. Нарушение сознания в виде его угнетения, как одно из основных проявлений отека головного мозга, имело различную степень тяжести от оглушения до комы и имело место более чем у 1/2 пациентов с моно-герпесвирусными инфекциями ЦНС. В тяжелых случаях нарушение сознания сопровождалось расстройством дыхания и требовало проведения искусственной вентиляции легких, а в крайне-тяжелых – сердечно-сосудистыми расстройствами. У 1/3 детей наблюдались повторные эпилептические приступы фокальные или вторично-генерализованные с формированием симптоматической эпилепсии острого периода. Симптоматическая эпилепсия наиболее часто встречалась при ВПГ 1,2 типов, несколько реже – при ВГЧ-6 этиологии и достоверно реже при другой герпесвирусной этиологии. Различия по частоте эпилепсии при различных типах герпесвирусных инфекций получены в 7 случаях из 10. Симптомы очагового поражения ствола характеризовались ограничением движения глазных яблок, страбизмом, двоением, связанными с нарушением межъядерных взаимосвязей (или межъядерной офтальмплегией), парезами вертикального и горизонтального взора чаще наблюдались при ВЭБ, ВГЧ-6 и ЦМВ, чем при ВВЗ и ВПГ 1,2 типов. В большинстве

случаев стволые симптомы поражения ядер краниальных нервов чаще имели двустороннюю, а при поражении краниальных нервов одностороннюю симптоматику. Нарушения чувствительности, наблюдавшиеся почти в 1/2 случаев, также достоверно чаще встречались у представителей бета- и гамма-, чем при альфа- герпесвирусных инфекций. Вялые парезы, экстрапирамидные и тазовые нарушения функций при моно-инфекции были редкими симптомами во всех группах. При этом, как вялые парезы, так и тазовые нарушения были во всех случаях связаны с очаговым поражением спинного мозга. При герпесвирусной этиологии вялые парезы развивались в нижних конечностях и сопровождались снижением глубоких рефлексов и спинальными расстройствами чувствительности, а также были ассоциированы с очагами в области поясничного утолщения спинного мозга. При остро возникших очагах в спинном мозге наблюдалась острая задержка мочеиспускания. Нарушения зрения и слуха, связанные с поражением зрительного и вестибулокохлеарного нервов наблюдались в 27,8% (n=22) и 15,1% (n=12) случаев, при этом утрата зрения на один глаз достоверно чаще наблюдалась при ВЭБ и ВГЧ-6, а нарушение слуха – при ЦМВ этиологии, несколько реже – при ВВЗ.

Благодаря сравнительной оценке частоты неврологических симптомов у пациентов этиологически различных групп, таких как с герпес-вирусами, куда были включены дети с заболеваниями ЦНС, вызванными вирусами герпеса 1-6 типов (1 группа), энтеровирусной - пациенты с энтеровирусными инфекциями (2 группа), клещевой - пациенты с клещевым энцефалитом и боррелиозной инфекцией (3 группа), а также с другой моно-вирусной - 4 пациента с парвовирусной В19 инфекцией, по 2 - с гриппозной и парагриппозной, и по 1 - с аденовирусной и респираторно-синтициальной инфекцией (4 группа), и моно-бактериальной инфекцией - 4 больных со стрептококковой гр. «А» инфекцией ЦНС, а также 3 ребенка с хламидийной (*Chlamidia spp*) и 2 – с микоплазменной (*Mycoplasma spp*) инфекцией (5 группа), были установлены особенности клинических проявлений (таблица 35) Так, пирамидная симптоматика была самой частой среди очаговых неврологических симптомов во всех группах. При этом церебральные пирамидные симптомы в виде гемипарезов (реже – моно- или двойной гемиплегии) преобладали во всех группах по сравнению со спинальными парезами. В 4 и 5 группах пациентов спинальных парезов не наблюдалось. Спинальные парепарезы чаще

встречались при энтеровирусной этиологии заболеваний ЦНС, чем при герпес-вирусах и клещевой инфекции. Отношение церебральных к спинальным пирамидным симптомам при герпесвирусных инфекциях составило 2,9:1, при клещевых- 2,3:1, а при энтеровирусной – 1,1:1. В отличие от пирамидной симптоматики, вялые парезы и параличи встречались редко во всех группах, и, в основном, при клещевой и энтеровирусной инфекциях. Однако их локализация имела свои особенности: при клещевых инфекциях парезы захватывали мышцы рук и плечевого пояса, сопровождаясь амиотрофическим синдромом, а при энтеровирусных инфекциях – нижние конечности и мышцы тазового пояса, реже - верхний плечевой пояс. В 87,5% случаев вялые парезы сочетались со спастическими, что было связано с мозаичностью локализации очагов на разных уровнях спинного или спинного и головного мозга. Кроме того, при клещевых инфекциях вялые спинальные парезы были в 85,7% (n=6) случаев связаны с вирусом клещевого энцефалита, а не боррелиозной инфекцией. Мозжечковые нарушения были вторыми по частоте среди очаговых симптомов в 5 группах, но их частота различалась только в 2 из 10 анализируемых комбинаций. Однако наблюдались различия мозжечковой симптоматики по степени тяжести, и наибольшая тяжесть атаксии в сочетании со скандированной речью отмечалась при герпесвирусной этиологии в сравнении с другими группами. Скандированная речь реже встречалась при клещевой инфекции и энтеровирусной этиологии, а в группах больных с другой моно-вирусной и другой моно-бактериальной инфекцией при развитии атаксии речевые нарушения отсутствовали. Стволовая симптоматика с поражением ядер краниальных нервов и/или проводников наблюдались достоверно чаще при энтеровирусной этиологии заболеваний ЦНС, незначительно реже – при клещевой инфекции и герпесвирусной этиологией. Значимые различия в частоте наблюдались с группами другой моно-вирусной и другой моно-бактериальной инфекциями, где поражение ствола встречалось достоверно реже. Также имелись различия в локализации воспаления в стволе, а соответственно и клинической картине неврологических проявлений. Так, при герпесвирусной этиологии чаще очаги локализовались в области моста, при энтеровирусной и клещевой инфекции – в области среднего мозга и продолговатого мозга. Соответственно при герпесвирусной чаще наблюдались стволовые поражения VII и VI и V пар, а при энтеровирусной и

клещевой инфекции – III, IV пар и бульбарный синдром. Нарушения зрения достоверно чаще встречались при герпесвирусной и энтеровирусной этиологии, чем при клещевой инфекции и других инфекциях. При этом частота одностороннего оптического неврита преобладала при герпесвирусной инфекции, а двустороннего неврита с вовлечением хиазмы и трактов при энтеровирусной. Оптический неврит при других моно-бактериальных инфекциях наблюдался только в 1 случае у ребенка с хламидийной инфекцией. Нарушение чувствительности встречалось ~ в 1/3 случаев в 5 группах пациентов и достоверно чаще при герпесвирусной, чем при клещевой этиологии. Между группами больных достоверных различий с герпесвирусной и энтеровирусной инфекцией не было получено. При этом во всех группах преобладали изменения поверхностной чувствительности по сравнению с глубокой, а также церебральные нарушения чувствительности над спинальными. Отношение случаев нарушений чувствительности церебральных к спинальным составило при герпес-вирусах 2,1:1, при энтеровирусах 1:1, а при клещевой инфекции 3,5:1. У 19 пациентов, вошедших в три первые группы, наблюдались тяжелые сочетанные нарушения чувствительности, как поверхностной, так и глубокой, что, как правило, встречалось при спинальных процессах. Частота расстройств тазовых функций составила в 5 группах 15,9%, а задержка мочи чаще отмечалась при энтеровирусной этиологии, чем в других группах. Нарушение сознания было достаточно частым симптомом заболеваний ЦНС и встречалось у пациентов в 5 групп более 1/2 всех случаев (55,5%). Достоверных различий не было получено кроме 4 и 5 группы, где у пациентов с другими моно-вирусными инфекциями чаще отмечалось нарушение сознания, чем у больных с другими моно-бактериальными инфекциями ( $p=0,03$ ). При этом более тяжелые нарушения сознания (сопор/кома) чаще встречались при герпесвирусной и энтеровирусной инфекциях, чем при клещевой инфекции. Эпилепсия острого периода была диагностирована у 32,6% детей 5 групп и не было достоверных различий между группами с герпес-вирусами, энтеровирусами и клещевой этиологией, но достоверно реже наблюдалась у детей 4 и 5 групп. Однако при герпесвирусных инфекциях чаще встречались височные формы эпилептических приступов с аурами (слуховыми, обонятельными и другими, а также психомоторные приступы), а при клещевой

инфекции – лобные (в основном, моторные джексоновские, миоклонические, характерные для эпилепсии Кожевникова у детей с клещевой инфекцией). При энтеровирусной инфекции височные и лобные приступы также наиболее часто встречались, но не имели, достоверных различий в локализации приступов. Экстрапирамидные расстройства наблюдались у 1/4 пациентов 5 групп и в наименьшей степени были характерны для герпесвирусных инфекций. Достоверно чаще экстрапирамидные нарушения наблюдались при энтеровирусной, клещевой инфекции и другой монобактериальной инфекциях, причем в последних наблюдениях во всех случаях имела место стрептококковая этиология и у детей с ДЭМ. Среди гиперкинезов наибольшую частоту имели миоклонические, наиболее характерные для детей с клещевым энцефалитом, а также для энтеровирусных инфекций, связанной с вирусами ЭКХО. Акинетико-ригидный синдром был редким симптомом при воспалительных заболеваниях ЦНС. Среди экстрапирамидных нарушений гипертонус+гипокинезия встречались значительно реже, чем гиперкинезы и составили в пяти группах 2,7% (n=4). Когнитивные нарушения наблюдались более чем в 43,7% случаев и достоверно чаще при герпесвирусных и клещевых инфекциях. Более легкие нарушения в виде расстройств памяти и внимания преобладали над тяжелыми изменениями высших корковых функций. Также большая тяжесть когнитивных нарушений с расстройством гнозиса и праксиса, развитием афазии чаще наблюдалась у пациентов с герпес-вирусами, чем при других инфекциях. Крайне редкими в пяти группах были нарушения слуха, преимущественно встречающиеся только при герпесвирусных инфекциях.



Таблица 35. – Сравнительная характеристика неврологической симптоматики у детей с ЭФ, ДЭМ и РС в 5-и различных этиологических группах (абс./%)

№	Симптомы	ГВ <sup>1*</sup> n=79	ЭВ <sup>2**</sup> n=20	КИ <sup>3***</sup> n=26	ДМВ <sup>4□</sup> n=10	ДМБ <sup>5□□</sup> n=9	Всего n=144
1	Пирамидные	63/79,7	15/75	20/88,8	10/100	8/88,9	116/80,6
	- церебральные	47/59	8/40	14/53,8	10/90	8/88,9	77/53,5
	- спинальные	16/20	7/35	6/23	0/0	0/0	29/25
2	Мозжечковые	59/74,6	12/60	13/50	5/50	4/44,4	93/64,6
	- туловищная атаксия	58/73,4	12/60	13/50	5/50	4/44,4	91/63,2
	- интенция	50/63,3	11/55	12/46,1	3/33,3	3/33,3	79/54,8
	- речевые нарушения	35/44	3/15	5/19,2	0/0	0/0	43/29,9
3	Функция ствола	25/31,6	10/50	6/23	1/10	1/11,1	43/29,9
	- средний мозг	8/10,1	7/35	5/19,2	1/10	1/11,1	22/15,3
	- мост	15/18,9	2/10	1/3,8	0/0	0/0	18/12,5
	- продолговатый мозг	2/2,5	4/20	7/26,9	0/0	0/0	13/9
4	Чувствительность	35/44	8/40	9/34,6	1/10	2/22,2	44/30,5
	- церебральный тип	25/31,6	4/20	7/26,9	1/10	2/22,2	39/27,1
	- спинальный тип	12/15	4/20	2/7,6	0/0	0/0	16/11,1
	- поверхностная	35/44	7/35	7/26,9	1/8,3	2/22,2	52/36,1
	- глубокая	15/18,9	5/25	2/7,6	0/0	0/0	22/15,3
5	Тазовые нарушения	14/17,7	5/25	4/15,4	0/0	0/0	23/15,9
	- задержка мочи	4/5,1	4/20	2/7,6	0/0	0/0	10/6,9
	- императивные позывы	10/12,6	1/5	2/7,6	0/0	0/0	13/9
6	Зрительные	23/29	5/25	3/8,1	0/0	1/11,1	32/22,2
	- одностороннее	19/13,2	1/5	2/7,6	0/0	1/11,1	23/15,9
	- двусторонние	4/5	4/20	1/3,8	0/0	0/0	9/6,3
	- оптический неврит	19/13,2	1/5	2/7,6	0/0	1/11,1	23/15,9
	- хиазма и/или тракты	4/5	4/20	1/3,8	0/0	0/0	9/6,3
7	Вестибулокохлеарные	15/18,9	1/5	1/3,8	0/0	0/0	17/11,8
	- односторонние	11/13,2	1/5	1/3,8	0/0	0/0	13/9
	- двусторонние	4/5	0/0	0/0	0/0	0/0	4/2,8
8	Экстрапирамидные	6/7,5	9/45	9/34,6	3/30	5/55,5	32/22,2
	- миоклонические	5/6,3	7/35	9/34,6	2/10	1/11,1	24/16,7
	- хореоформные и др.	1/1,2	2/10	2/7,7	1/10	5/55,5	11/7,6
	- акинетико-ригидный	0/0	0/0	2/7,7	2/20	0/0	4/2,7
9	Когнитивные	42/53,1	4/20	11/42	3/30	3/33,3	63/43,7
	- память, внимание	28/35,4	3/15	7/26,9	2/20	3/33,3	43/29,8
	- гнозис, прасис, речь+	14/17,7	1/5	4/15,3	1/10	0/0	20/13,9

## Продолжение таблицы 35

10	Эпилепсия	24/30,4	12/42,9	8/30,7	2/20	1/11	47/32,6
	- височная	21/26,6	4/20	1/3,8	1/10	0/0	27/18,9
	- лобная	6/7,5	5/25	8/26,9	0/0	0/0	19/13,2
	- другая локализация	1/1,2	3/15	1/3,8	1/10	1/11	7/4,8
11	Нарушение сознания	42/53,1	11/55	14/53,8	8/80	5/55,5	80/55,5
	- оглушение	14/17,7	2/10	8/30,7	3/30	3/33,3	30/20,8
	- сопор, кома	28/35,4	9/45	6/23,1	6/60	2/22,2	50/34,7
12	Вялые парезы	4/5,1	4/20	7/26,9	0/0	0/0	15/10,4
	- нижние конечности	4/5,1	4/20	0/0	0/0	0/0	8/5,6
	- верхние конечности	0/0	0/0	7/26,9	0/0	0/0	7/4,9
	- мышцы шеи	0/0	0/0	6/23,1	0/0	0/0	6/4,2

Анализ полученных данных показал, что наличие зрительных расстройств и расстройств функций тазовых органов коррелируют с выявляемыми этиологическими агентами, что и представлено в таблице 36.

Таблица 36.–Достоверность между показателями неврологической симптоматики у детей с ЭФ, ДЭМ и РС в 5-и различных этиологических группах (р)

N	P <sup>1</sup> -P <sup>2</sup>	P <sup>1</sup> -P <sup>3</sup>	P <sup>1</sup> -P <sup>4</sup>	P <sup>1</sup> -P <sup>5</sup>	P <sup>2</sup> -P <sup>3</sup>	P <sup>2</sup> -P <sup>4</sup>	P <sup>2</sup> -P <sup>5</sup>	P <sup>3</sup> -P <sup>4</sup>	P <sup>3</sup> -P <sup>5</sup>	P <sup>4</sup> -P <sup>5</sup>
1	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
2	>0,05	0,03	>0,05	0,04	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
3	0,04	>0,05	0,02	0,03	0,04	0,02	0,01	0,01	0,02	>0,05
4	0,05	0,02	0,04	>0,05	>0,05	0,01	>0,05	0,04	0,05	>0,05
5	>0,05	>0,05	0,007	0,006	0,002	0,002	0,006	0,005	0,007	>0,05
6	>0,05	0,02	0,04	0,05	0,02	0,005	0,005	0,05	>0,05	>0,05
7	0,006	0,005	0,003	0,003	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
8	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	0,03
9	0,01	>0,05	0,01	0,04	0,007	>0,05	>0,05	0,04	0,04	>0,05
10	>0,05	>0,05	0,01	0,003	>0,05	0,002	0,001	0,03	0,01	>0,05
11	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	0,03
12	0,04	0,01	>0,05	>0,05	>0,05	0,009	0,008	0,004	0,003	>0,05

Примечание: \* - ГВ -герпесвирусные инфекции; \*\* ЭВ- энтеровирусные инфекции; \*\*\*КИ- инфекции, передающиеся клещами; α- ДМВ -другие вирусные инфекции; ∞ - ДМБ-другие бактериальные инфекции; N – номер симптома.

Вышесказанное подтверждают следующие клинические наблюдения.

Больная С., 4 г. Госпитализирована в ДНКЦИБ 21.05.2016. История болезни № 1352. Диагноз: Ветряночный энцефалит, острое течение. Анамнез жизни: без особенностей. Анамнез болезни: В течение 5 дней ребенок переносил ветряную оспу. Заболевание сопровождалось повышением температуры до 38,5°C в течение 3 дней, обильной сыпью везикулезного характера на лице, туловище и конечностях, а также на слизистых полости рта. Сохранялись единичные «новые» высыпания на волосистой части головы и туловище в течение 5 дней, но на 4 сутки температура снизилась до 37,5°C, улучшилось самочувствие больной. На 6 сутки – вновь повышение температуры до 38°C, головная боль, фотофобия и повторная рвота. Появилось нарушение походки, вялость, речь стала «растянутой» и невнятной. При госпитализации: в соматическом статусе – течение ветряной оспы с сохраняющимися элементами сыпи по всему телу, элементы имеют различные стадии обратного развития (корочка, пустула, везикула, пятно), температура 37,6°C. Больная в сознании, но вялая, на вопросы отвечает односложно, речь скандированная. Нистагм в крайних горизонтальных отведениях. Выраженная атаксия туловищная и в конечностях (не может держать стакан в руке и пить из него; мимопопадание при попытке взять предмет, больше в правых конечностях), сидит только с поддержкой. Менингеальные симптомы положительные. На 2 сутки госпитализации больной была произведена диагностическая люмбальная пункция: Цитоз - 180 клеток в 1 мкл, (нейтрофилы – 30%, лимфоциты -70%), белок – 0,015 г/л. В крови выявлены IgM к ВВЗ (+), IgG (-), ПЦР ВВЗ в крови (+) и в ЦСЖ (+). При проведении МРТ головного мозга – выявлены очаги гиперинтенсивного сигнала в области левого полушарий мозжечка на изображениях (рисунок 36).

Поставлен диагноз: менингоэнцефалит, вызванный ВВЗ, острое течение. Больная получала противовирусную терапию, а также патогенетические и симптоматические препараты, внутривенный IgG из расчета 0,1 г/кг №2, метилпреднизолон из расчета 10 мг/кг/сутки №3.

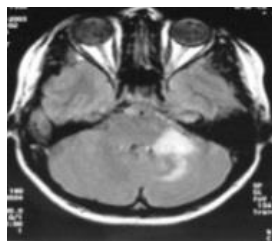


Рисунок 36. – РТ головного мозга пациентки С., 4 лет. Диагноз менингоэнцефалит, вызванный ВВЗ. Очаг в левом полушарии мозжечка. FLAIR-ИП

На фоне терапии отмечалось улучшение в соматическом и неврологическом статусе: со 2х суток «новых» элементов сыпи не появлялось. Нормализовалась температура тела с 3 суток от начала лечения; с 5 суток больная начала самостоятельно сидеть; с 13 суток – восстановилась речь, девочка начала вставать и ходить. При повторной люмбальной пункции на 14 сутки – Цитоз 15/3 (лимфоциты - 100%), белок 0,1 г/л. В крови – методом ИФА определяется наличие специфических IgG (+), IgM (-) в ВВЗ, ПЦР в крови и ликворе на ВВЗ отрицательны. Основной белок миелина в ЦСЖ – 0,45 пг/мл (в пределах нормы). На 22 сутки от начала терапии больная была выписана домой с выздоровлением, сохранялись при выписке минимальные проявления мозжечковой атаксии в виде интенции. МРТ через 3 месяца – полный регресс очаговых изменений.

Заключение. Диагноз ветряночного менингоэнцефалита не вызывал сомнения. Появление неврологических нарушений на фоне текущей ветряной оспы, а также молекулярно-генетическое и серологическое подтверждение этиологии заболевания, позволило установить диагноз. Проведение адекватной и своевременной терапии привело к полному клиническому выздоровлению, регрессу очаговых изменений на МРТ и отсутствию обнаружения ДНК ВВЗ в крови и ЦСЖ.

Следующий клинический пример.

Больная М, 9 лет. Диагноз: диссеминированный энцефаломиелит, вызванный вирусом варицелла-зостер, острое течение. Госпитализирована в ДНКЦИБ 13.07.2014. История болезни № 5674. Анамнез жизни. Ранний анамнез – без особенностей. Перенесла ветряную оспу в 3 года. Острыми респираторными инфекциями болеет 3-4 раза в год, лечение получает амбулаторное. За 3 месяца до

настоящего эпизода болезни наблюдалась стрессовая ситуация в связи со смертью близкого родственника. Анамнез болезни. На фоне повышения температуры до 37,4°C развилось двоение, головокружение, появились боли в области лица справа, головная боль, однократная рвота, вялость и гиподинамия. При госпитализации: сознание нарушено до уровня оглушения. Сонливость, на вопросы отвечает не сразу, после многократных повторений, дезориентирована во времени. Витальные функции сохранены. Ограничение движения левого глазного яблока кнаружи, сходящееся косоглазие слева, асимметрия мимической мускулатуры слева. Интенция при выполнении проб преимущественно справа. Двусторонний симптом Бабинского. Менингеальные симптомы отрицательные. При МРТ головного мозга выявлены очаги гиперинтенсивного сигнала в области моста слева и правого полушария мозжечка, очаги неправильной формы (рисунок 37).

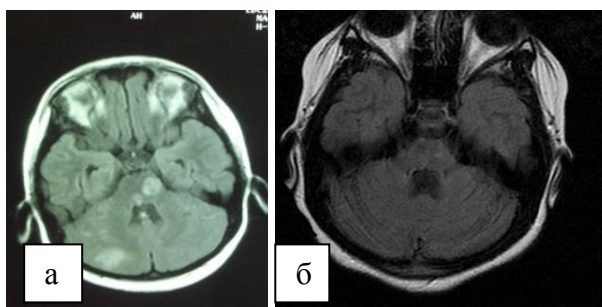


Рисунок 37. – МРТ головного мозга пациентки М., 9 лет. Диагноз: ДЭМ, вызванный вирусом варицелла-зостер, острое течение а) очаги в области моста и мозжечка (FLAIR-ИП); б) МРТ через 3 месяца. Регресс очаговых изменений. T1-ВИ.

В ЦСЖ: Цитоз 98 кл. в 1 мкл (лимфоциты -69%, нейтрофилы – 31%), о. белок – 0,21 г/л, основной белок миелина умеренно повышен - 0,9 г/л (норма до 0,5 нг/мл). Поликлональный тип синтеза IgG в крови и ЦСЖ (1 тип). С помощью комплексной лабораторной диагностики на герпес-вирусы подтверждена реактивация хронической ВВЗ инфекции. Лечение: противовирусное, каскадная плазмафильтрация №1, внутривенный IgG 0,2 г/л №2, нейрометаболиты и ангиопротекторные препараты. На фоне терапии состояние больного улучшилось, частично восстановились движения

глазных яблок, мимической мускулатуры лица. МРТ через 3 месяца – значительный регресс очаговых изменений (рисунок 37.б).

Представленное клиническое наблюдение подтверждает развитие ДЭМ у ребенка предпубертатного возраста вследствие реактивации хронической ВВЗ инфекции (в анамнезе – ветряная оспа в 3 года), причем «провокатором» реактивации ВВЗ инфекции, вероятно, была стрессовая ситуация в семье. Известно, что вирус ВВЗ, попав в организм, способен пожизненно персистировать в чувствительных и вегетативных ганглиях, в т.ч. и в ганглии лицевого нерва, а зостерная инфекция может протекать латентно, в том числе и без кожных проявлений, что имело место и в данном наблюдении. Обращает на себя внимание тяжесть клинических проявлений, связанных с отеком головного мозга, выраженностью очаговой стволовой симптоматики с поражением отводящего нерва и лицевого нерва слева, атаксии. Совокупность клинико-анамнестических, лабораторных и нейровизуализационных данных позволили своевременно поставить диагноз, провести адекватную этиопатогенетическую терапию, что способствовало благоприятному течению заболевания.

Больная М., 16 лет. История болезни № 7428. Диагноз: РС, рецидивирующе-ремиттирующее течение. Активация сочетанной герпесвирусной инфекции (ВЭБ+ВГЧ-6). Анамнез жизни. Ранний анамнез без особенностей. В 5 лет перенесла ветряную оспу. В 6 лет – пневмонию, двусторонний катаральный отит. В течение последних двух лет 3 эпизода ангин, лечение амбулаторное, антибактериальное. Анамнез болезни. За неделю до развития неврологических нарушений перенесла острую респираторную инфекцию. Первый эпизод демиелинизации характеризовался развитием нарушения зрения, находилась на стационарном лечении по поводу ретробульбарного неврита, через 6 месяцев после острой респираторной инфекции наблюдался эпизод развития правостороннего гемипареза и снижения мышечной силы до 4 баллов с последующим полным восстановлением в течение 1 месяца. На МРТ впервые выявлялись множественные очаги демиелинизации в белом веществе полушарий головного мозга, в мозжечке, в шейных сегментах спинного мозга. Получила курс метилпреднизолона в течение 4 дней, внутривенного IgG. Через 8 месяцев от последнего эпизода развилось третье обострение в виде слабости мышц левых конечностях, левосторонней

гемигипестезии, косоглазия и двоения. За 5 дней до настоящего обострения вновь наблюдалась острая респираторная инфекция. Пациентка была впервые госпитализирована в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с диагнозом «рассеянный склероз» 11.05.2015 г. При госпитализации: Сознание и речь не нарушены; слаженность левой носогубной складки, девиация языка влево. Симптомы орального автоматизма отрицательные, сходящееся косоглазие больше справа, ограничение движения правого глазного яблока кнаружи, левого глазного яблока внутрь. Левосторонний гемипарез со снижением силы в левой руке до 4 баллов, в левой ноге до 3 баллов, левосторонняя гемигипестезия и снижение вибрационной чувствительности в левой ноге. Глубокие рефлексы оживлены, слева клонус стопы, симптом Бабинского. По EDSS – 4 балла. При диагностической люмбальной пункции: Цитоз – 32 кл. в 1 мкл (28-лимфоцитов и 4 нейтрофила), белок - 0,28 г/л, основной белок миелина – 4,6 пг/мл, олигоклональные полосы IgG в ликворе большее число, чем в крови (2 тип синтеза). В крови и ЦСЖ– ПЦР и иммуноцитохимия на ВЭБ (+) и ВГЧ-6 (+). ИФА: IgG к ВГЧ-6+ и IgG (VCA)+, IgG(NA)+ на ВЭБ. МРТ головного и спинного мозга - выявлены очаги в белом веществе полушарий мозга, в стволе, мозжечке (рисунок 38а), спинном мозге (шейный отдел) на T2-ВИ и FLAIR-ИП (рисунок 38б).

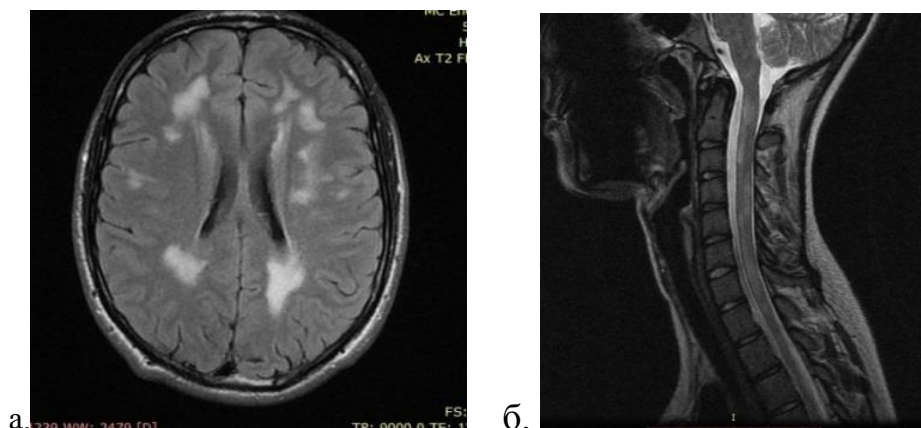


Рисунок 38. – МРТ а – головного мозга, б- спинного мозга пациентки М., 16 лет. Диагноз: РС, рецидивирующе-ремитирующее течение. Множественные очаги в белом веществе полушарий и шейного отдела спинного мозга. T1-ВИ

На основании клинико-анамнестических и лабораторных данных поставлен диагноз: РС, рецидивирующе-ремитирующее течение. Учитывая наличие лабораторных

данных, подтверждающих реактивацию ВГЧ-6 и ВЭБ инфекции, а также неврологических проявлений, характерных для этих возбудителей, подтверждена причинно-следственная связь и назначена адекватная этиотропная терапия 1 месяц, метилпреднизолон 10 мг/кг №3, внутривенный IgG 0,2 г/кг №2, проведена каскадная плазмофильтрация №1. Дополнительно назначались нейрометаболиты, ангио- и цитопротекторы. На фоне терапии состояние больной улучшилось, восстановился объем движений глазных яблок, левых конечностей, чувствительность. Через 4 недели по шкале EDSS у больной наблюдалось 2,5 балла. При люмбальной пункции через 4 недели – цитоз 5 кл. в 1 мкл, общий белок – 0,24 г/л, основной белок миелина - 0,9 пг/мл, сохраняется олигоклональный синтез IgG (2 тип). При повторном комплексном обследовании на ВЭБ и ВГЧ-6 выявлена лабораторная ремиссия, однако больной были назначены индукторы интерферона для повышения неспецифической резистентности организма, в связи с наличием хронической инфекцией: анаферон детский по 2 таблетки 3 раза в день на 3 месяца. В течение 3 месяцев обострений не наблюдалось. МРТ головного и спинного мозга – размеры и число очагов уменьшилось, новых и контрастируемых очагов нет. Общий балл по EDSS 2,5. ПЦР и иммуноцитохимия на ДНК и антиген ВГЧ-6 (-) и ВЭБ (-) крови и ЦСЖ. В катамнезе рекомендовано продолжить иммуномодуляторы на 6 месяцев. Через 6 месяцев пациентке был проведен повторный курс каскадной плазмофильтрации и внутривенного IgG 0,2 г/кг №2. В дальнейшем при катамнестическом наблюдении в течение 3 лет каждые 6 месяцев проводилась профилактическая комплексная этио-патогенетическая терапия, аналогичная вышеописанной. В катамнезе через 18 месяцев на МРТ был выявлен очаг демиелинизации, накапливающий контраст без клинических обострений. Последующие 18 месяцев клиничко-нейровизуализационных обострений не наблюдалось.

Представленное клиническое наблюдение подтверждает не только значение инфекционных агентов в развитии неблагоприятного течения РС, но и роль конкретных вирусных сочетаний в формировании особенностей клинических проявлений и характера течения. Применение адекватных этиотропных препаратов в комплексном лечении пациентов с РС, а также профилактическая терапия, направленная на повышение неспецифической, в том числе и противовирусной, резистентности в



сочетании с экстракорпоральными методами и внутривенными иммуноглобулинами, позволяют оптимизировать течение РС, что подтверждает данное наблюдение, в котором положительная динамика на фоне комплексной терапии позволила за 3 года терапии уменьшить балл по EDSS с 4,0 до 2,5 баллов, а также добиться уменьшения площади поражений и количества очагов по данным МРТ. Таким образом, анализ клинической симптоматики у детей с ЭФ, ДЭМ и РС в зависимости от этиологического спектра, показал, что имеют место различия в частоте симптомов как в зависимости от синдромов очагового поражения ЦНС, так и от инфекционных возбудителей, выявленных при этих синдромах, последние, как правило, являются определяющими локализацию изменений в веществе ЦНС. Так, при герпесвирусных и энтеровирусных инфекциях достоверно чаще, чем при заболеваниях иной этиологии, имеют место спинальные нарушения чувствительности и расстройства функции тазовых органов, тогда как вялые параличи, обусловленные поражением шейного или поясничного утолщения, при клещевом энцефалите и энтеровирусных инфекциях, соответственно. Наличие стволовой симптоматики, обусловленной поражением продолговатого и среднего мозга, наиболее характерно для заболеваний, вызванных энтеровирусами и вирусом клещевого энцефалита, а моста – для герпес-вирусами. Поражение краниальных нервов, преимущественно зрительного нерва, является типичным для заболеваний, вызванных герпес-вирусами и энтеровирусами, а лицевого – для боррелиозной, а вестибулокохлеарного – для цитомегаловирусной инфекции. Кроме поражения лицевого нерва для боррелиозной инфекции, в отличие от клещевого энцефалита, также были характерны когнитивные нарушения и расстройства чувствительности, отсутствие нарушений сознания и развития эпилепсии. Выявлено, что характер эпилептических приступов и локализация эпилептогенного очага были взаимосвязаны с этиологией и достоверно чаще встречались при герпес-вирусах (ВПГ1,2 типов, ВГЧ-6 типа) и при клещевом энцефалите. При этом при герпес-вирусах в 87,5% случаев (n=14), а при энтеровирусах в 41,6% (n=5) наблюдались височные формы эпилепсии, а при клещевом энцефалите в 72,7% (n=8) – лобные. Экстрапирамидные нарушения, среди которых доминировал миоклонический гиперкинез, были наиболее характерны для клещевого энцефалита и энтеровирусной инфекции. В отличие от органических заболеваний ЦНС,

вызванных герпес-вирусами, вирусом клещевого энцефалита и энтеровирусами, при поражениях иной этиологии наиболее частыми симптомами были церебральные парезы и мозжечковая атаксия, а хореоформные гиперкинезы – при стрептококковой инфекции.

Проведенный анализ подтверждает не только значение инфекционных агентов в развитии неблагоприятного течения воспалительных и воспалительно-демиелинизирующих заболеваний ЦНС, но и роль конкретных вирусных сочетаний в формировании особенностей клинических проявлений и характера течения. Это является научным обоснованием для адресного выбора вектора этиологического поиска при органическом поражении ЦНС с учетом особенностей клинических проявлений, имеющих достоверные различия в зависимости от этиологии заболевания.

ГЛАВА 4. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАТТЕРНЫ  
НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЙ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ  
ДИАГНОСТИКИ ЭНЦЕФАЛИТОВ, ДИССЕМНИРОВАННЫХ  
ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОВ И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ

4.1 Дифференциально-диагностические МРТ-паттерны

При выполнении данного исследования всем пациентам с ЭФ (n=120), ДЭМ (n=100) и РС (n=80) проводилась МРТ диагностика. 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 (диффузионно взвешенное изображение) изображениях и отсутствовали на T2-ВИ и FLAIR-ИП (таблица 37).

Таблица 37. – МРТ-паттерны дифференциальной диагностики ЭФ, ДЭМ и РС у детей (n/%)

Паттерн	ЭФ <sup>1</sup> , n=120	ДЭМ <sup>2</sup> , n=100	РС <sup>3</sup> , n=80	P <sup>1</sup> -P <sup>2</sup>	P <sup>1</sup> -P <sup>3</sup>	P <sup>2</sup> -P <sup>3</sup>
1	2	3	4	5	6	7
Отсутствие очагов	10/8,3	3/3	0	>0,05	>0,05	>0,05
Количество очагов:						
1 очаг	67/55,8	17/17,0	0	>0,05	>0,05	>0,05
до 5	43/45,8	70/70,0	6/7,5	>0,05	0,03	0,01
до 9	0	5/5,0	20/25	>0,05	0,005	0,01
10 и более	0	5/5,0	54/67,5	>0,05	0,004	0,005
Размеры очагов:						
3-10 мм	7/5,8	10/10,0	60/75,0	>0,05	0,01	0,01
11-20 мм	11/9,2	53/53,0	12/15,0	0,005	>0,05	>0,05
21- 30 мм	36/30,0	27/27,0	8/10,0	>0,05	0,04	0,03
более 30 мм	56/46,7	7/7,0	0	0,01	0,003	0,01
Диффузно белое вещества	14/11,7	0	0	0,01	0,005	>0,05

1	2	3	4	5	6	7
Диффузно серое вещество	10/8,3	0	0	0,03	0,02	>0,05
Диффузно (белое и серое вещество)	6/5,0	0	0	>0,05	>0,05	>0,05
Масс-эффект	87/72,5	50/50	10/12,5	>0,05	0,01	0,02
Накопление контраста в очагах:	83/69,2	75/75	68/85,0	>0,05	>0,05	>0,05
- в виде кольца	0	20/20	24/30	>0,05	0,03	>0,05
- полукольца	0	25/25	34/42,5	>0,05	0,01	0,04
- центральное	83/69,2	30/30	10/12,5	>0,05	0,01	0,02
Очаги на T2-ВИ	59/49,2	62/62,0	78/97,5	>0,05	>0,05	0,04
Очаги только на DWI	14/11,7	5/5	0	>0,05	0,02	0,01
Очаги неправильной формы	50/41,7	71/71,0	24/30,0	>0,05	0,01	0,01
Очаги правильной (овальной или округлой формы)	9/7,5	25/25,0	56/70,0	>0,05	0,005	0,004
«Пальцы Доусона»	0	10/10,0	40/50,0	>0,05	0,003	0,002
Симметричность локализации очагов	14/11,7	15/15	0	>0,05	0,01	0,04
Геморрагия в очагах	25/20,8	5/5,0	0	0,04	0,01	>0,05
Атрофия	3/2,5	3/3	17/21,3	>0,05	0,01	0,01

У 10 пациентов (8,3%) с ЭФ очаговые изменения на МРТ не были выявлены ни в одной из исследуемых последовательностей. Наличие характерной клинической картины и воспалительных изменений в ЦСЖ, а также выявление в 7 случаях ВВЗ, в 3-х – ВЭБ и энтеровирусы, позволило поставить диагноз ЭФ, несмотря на отсутствие очаговых изменений при проведении МРТ. При ДЭМ в 5-и случаях 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. Как для ЭФ, так и для ДЭМ было характерно небольшое количество очагов на T2-ВИ и FLAIR-ИП. При ЭФ чаще выявлялось 1-3 очага, которые захватывали одну или несколько долей, в 8,3% случаев наблюдалось диффузное поражение коры обоих полушарий и субкортикального белого

вещества. При ЭФ накопление контраста имело место в 69,2% случаев. Тотальное поражение вещества головного мозга при ЭФ встречалось в 5,0% случаев. Данная форма ЭФ сопровождалась развитием отека обоих полушарий мозга с уменьшением субарахноидального пространства, и сужением желудочковой системы. При диффузном поражении белого вещества при ЭФ (11,7%) также наблюдался отек, приводящий к сужению только желудочковой системы. При очаговом поражении головного мозга, при ЭФ имел место более локальный характер отека с масс-эффектом на прилежащую ткань мозга, а при одностороннем поражении одной или нескольких долей одного полушария – смещением срединных структур. Очаговые изменения чаще имели асимметричную неправильную форму, а симметричность очагов встречалась в 11,7% случаев (n=14). Участки накопления контраста в очагах локализовались в базальных отделах височных долей, где деструктивные изменения имели наибольшую выраженность. Геморрагическое пропитывание вещества головного мозга выявлялось в конвекситальных отделах больших полушарий мозга и в базальных отделах височных и лобных долей у 20,8% пациентов с ЭФ, вызванными ВПГ 1,2 типа и ВЭБ+ВГЧ-6. На T1-ВИ при ЭФ очаги выявлялись в 72,5% случаев.

При анализе МРТ у детей с ДЭМ установлено, что в 70% случаев число очагов не превышало 5, их среднее количество составило  $3,7 \pm 0,9$ , а у 17,0% больных - выявлялся только 1 очаг. У большинства пациентов (73%, n=73) выявлялись очаги, диаметр которых составлял от 3 мм до 20 мм. У 34% пациентов (n=34) наблюдались крупные очаги размерами от 21 до 40 мм. У 75% больных выявлялись очаги, накапливающие контрастное вещество. При этом у большинства пациентов наблюдались очаги, как накапливающие, так и не накапливающие контрастное вещество, что, вероятно, свидетельствует больше о различном деструктивном характере изменений в очагах, чем о времени их появления. Кроме того, как известно, накопление контраста в очагах свидетельствует о сохраняющемся воспалении в них. Однако, отсутствие накопления контраста в очагах не исключает остроту воспаления, что наблюдается у пациентов с ЭФ. Для ДЭМ была характерна неправильная форма очагов с явлениями перифокального отека, а у 25 пациентов (25%) выявлялись очаги как неправильной, так и правильной округло-овальной формы.

В отличие от ДЭМ, при РС у детей в 67,5% случаев встречалось многоочаговое поражение - более 10 очагов, которые чаще имели правильную овальную или округлую форму, с размерами в диаметре от 3 до 10 мм. В 25% случаев кроме мелких очагов выявлялись от 1 до 3-х очагов большего диаметра (11-30 мм) с перифокальным отеком и участками накопления контраста. Симметричность очаговых изменений не встречалась у пациентов с РС, а наличие вентрикулодилатации наблюдалось в 21,3% случаев. Характерные для РС «пальцы Доусона» - очаги, располагающиеся перпендикулярно к мозолистому телу выявлялись у 1/2 пациентов с РС, и реже встречались у больных с ДЭМ (10%, n=10) (рисунок 39).

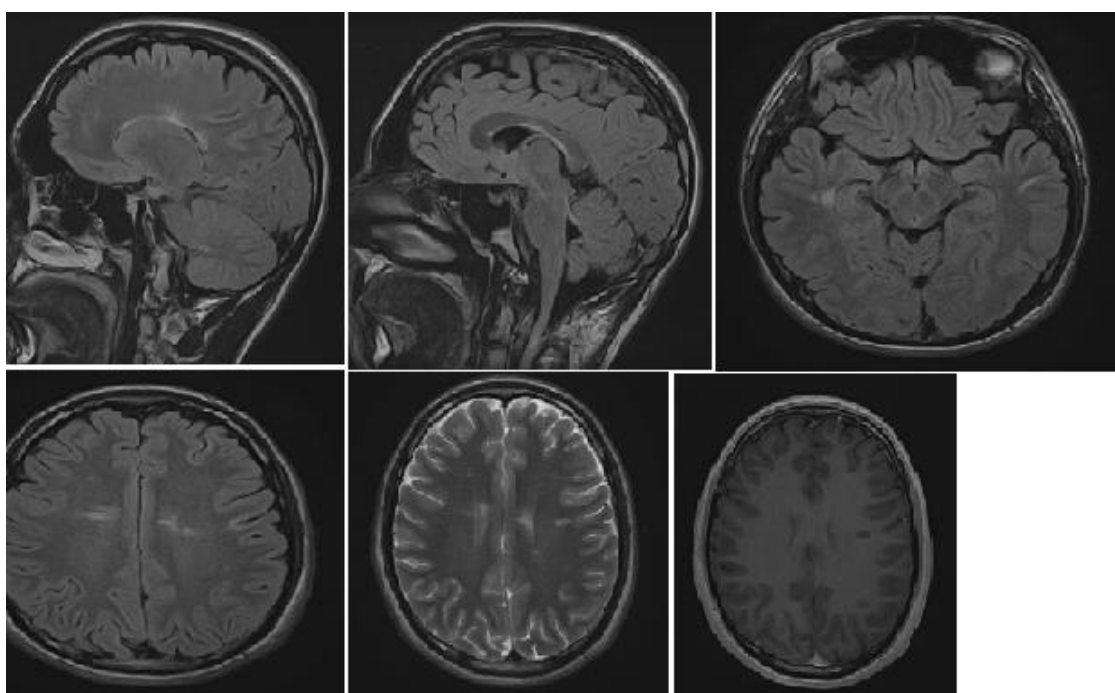


Рисунок 39. – МРТ головного мозга пациента П., 17 лет. История болезни № 5674, 2014 г. Диагноз: РС, рецидивирующе-ремитирующее течение. Соп.: хроническая герпесвирусная инфекция (ВЭБ+ВПЧ-6), период ремиссии). Перивентрикулярные, субкортикальные, субэпендимарные очаги нижнего края свода мозолистого тела. Признаков накопления контрастного вещества в очагах не выявлено. FLAIR-ИП, T2-ВИ

Локализация очаговых изменений и площадь поражения мозга на МРТ при ЭФ определялись этиологией и возрастом пациентов. Так, ЭФ с диффузным поражением структур головного мозга, наблюдались у детей до 6 лет, тогда как в старшей возрастной группе (12-17 лет) встречались очаговые формы. «Диффузность»

воспалительных изменений в ЦНС при ЭФ у детей младшего возраста связаны с несформированностью иммунной системы и большей гидрофильностью ткани мозга, чем у детей старшего возраста, определяющие быстроту генерализации инфекционного процесса и развитие отека мозга. Также диффузные формы ЭФ наблюдались при врожденной инфекции, манифестирующей в постнатальном периоде. Очаги при ЭФ наиболее часто (85,0%, n=102) локализовались в коре и/или подкорковых ганглиях. В стволе мозга выявлялись в 25,8% случаев, а в мозжечке – в 28,3% (таблица 38). Очаги в корково-субкортикальных областях височной и/или лобной долей в 68,0% случаях наблюдались при ЭФ, вызванных ВПГ. Очаги в таламусах в 75% случаях имели место у пациентов с клещевым энцефалитом. В хвостатых и лентикулярных ядрах очаги выявлялись как при клещевом энцефалите, так и при энтеровирусных ЭФ.

Таблица 38. – Локализация очагов в структурах головного и спинного мозга при ЭФ, ДЭМ и РС у детей (n/%)

Локализация Очагов	ЭФ <sup>1</sup> , n=120	ДЭМ <sup>2</sup> , n=100	РС <sup>3</sup> , n=80	P <sup>1</sup> -P <sup>2</sup>	P <sup>1</sup> -P <sup>3</sup>	P <sup>2</sup> -P <sup>3</sup>
Кора	74/61,7	12/12	2/2,5	0,005	0,001	0,03
Базальные ганглии в том числе:	69/57,5	32/32	4/5	>0,05	0,001	0,005
- таламусы;	62/51,8	20/20	2/2,5	0,03	0,005	0,04
- хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар, лентикулярные и другие ядра	34/28,3	22/22	2/2,5	>0,05	0,04	0,04
Мозолистое тело	14/11,7	37/37	60/75	0,05	0,02	0,04
Перивентрикулярно	27/22,5	37/37	74/92,5	>0,05	0,03	0,01
Субкортикально	74/61,7	72/72	50/62,5	>0,05	>0,05	>0,05
Мозжечок	34/28,3	30/30	50/62,5	>0,05	0,04	0,04
Варолиев мост	7/5,8	25/25	16/20	>0,05	>0,05	>0,05
Средний мозг	14/11,7	25/25	8/10	>0,05	>0,05	>0,05
Продолговатый мозг	10/8,3	15/15	14/17,5	>0,05	>0,05	>0,05
Спинной мозг	0/0	50/50	76/95	0,01	0,001	0,04

Тогда как при ДЭМ наиболее часто встречалась как субкортикальная, так и перивентрикулярная локализация очагов. В 1/2 случаев очаги выявлялись в спинном мозге, чаще в области шейных сегментов, а в стволе обнаруживались у 35% пациентов. Очаги в 12% случаев распространялись на кору и у 32% детей – на подкорковые ганглии. При ДЭМ локализация изменений в белом веществе ножек и полушарий мозжечка наиболее часто была связана с ВВЗ, а субкортикальных и перивентрикулярных отделах – с ВЭБ и ЦМВ. При боррелиозной инфекции очаги локализовались как в перивентрикулярных отделах, так и в области спинного мозга. В 60% случаев на основании локализации очагов при ЭФ и ДЭМ можно было предположить этиологию заболевания. При сочетанной герпесвирусной инфекции выявлялись очаги в различных отделах белого вещества как супра-, так и инфратенториально.

Динамика изменений МР-картины при ЭФ и ДЭМ характеризовалась регрессом воспалительно-демиелинизирующих изменений и/или исходом в некротические изменения (таблица 39). При этом полный регресс очагов с восстановлением нормальной структуры мозга при ДЭМ встречался достоверно чаще, чем при ЭФ. Через 3 месяца - 25%, а через 6 месяцев 62% очагов полностью исчезали (Рисунок 40А, Б).

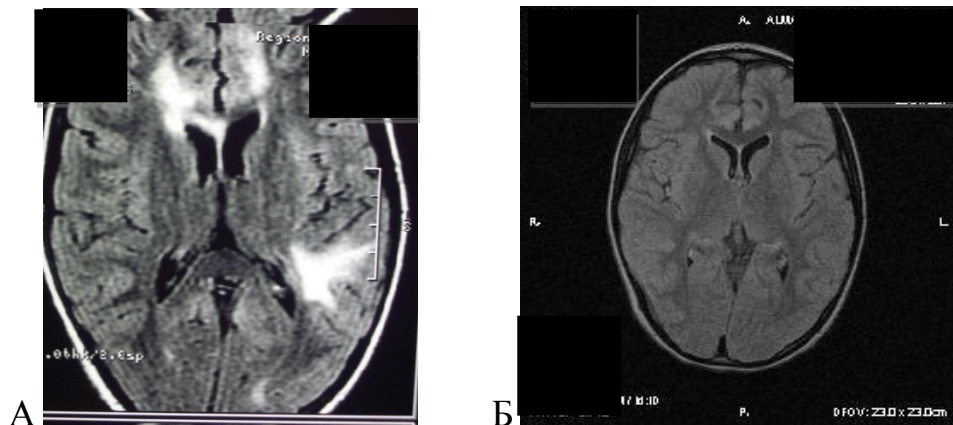


Рисунок 40.– МРТ головного мозга пациентки М., 9 лет. История болезни № 2186, 2016 г. Диагноз: Диссеминированный энцефаломиелит, вызванный вирусом Эпштейна-Барр. А) Очаги неправильной формы в белом веществе обоих полушарий. FLAIR-ИП, аксиальная плоскость. Б) Полный регресс очагов через 3 месяца. FLAIR-ИП, аксиальная плоскость



Быстрее регрессировали очаги, не имеющие изменений МР-сигнала на T1-ВИ, что связано с преобладанием воспалительно-отечного компонента над демиелинизирующим. Появление «новых» очагов и увеличение «старых» при ДЭМ составило 18% (n=18) и наблюдалось при мультифазном и возвратном вариантах болезни. У пациентов с ЭФ в 68,3-57,5 % случаев в исходе наблюдалось формирование кист и зон глиоза. Наиболее часто появлялись мелкие кисты от 3 до 10 мм, которые располагались в области таламусов, хвостатых ядер, скорлупы, перивентрикулярном белом веществе, реже отмечалась кистозно-глиозная деформация височных долей. Наибольшая выраженность кистозно-глиозных изменений в исходе ЭФ была связана с ВПГ. При ДЭМ кисты встречались редко (10%), в 2-х случаях располагались в белом веществе полушарий мозга, в 2-х – в области моста. Атрофические изменения с расширением субарахноидальных пространств и желудочков мозга наблюдались при ЭФ достоверно чаще, чем при ДЭМ.

Следует отметить, что при РС у детей отмечалась иная динамика очагов, чем при ЭФ и ДЭМ. Так, при РС ни в одном случае не выявлен полный регресс очаговых изменений на МРТ. Пример на рисунке 41 - МРТ-картина очагов демиелинизации перивентрикулярно в области переднего рога левого бокового желудочка и заднего рога правого бокового желудочка (в том числе в проекции предклинья) – с признаками стихания активности процесса и уменьшением размеров очагов. Зона демиелинизации в стволе головного мозга (область варолиева моста, оливы продолговатого мозга справа). Слабоинтенсивные нечеткие очаги в мосте мозга. Снижение коэффициента фракционной анизотропии в очагах. Прерывистость трактов на уровне очагов.

Более того, в 25% случаев через 3 мес. и 50% случаев через 6 месяцев отмечалось появление «новых» очагов. Атрофические изменения при РС имели место у большинства пациентов, и чаще встречалось развитие внутренней заместительной гидроцефалии нежели наружной.

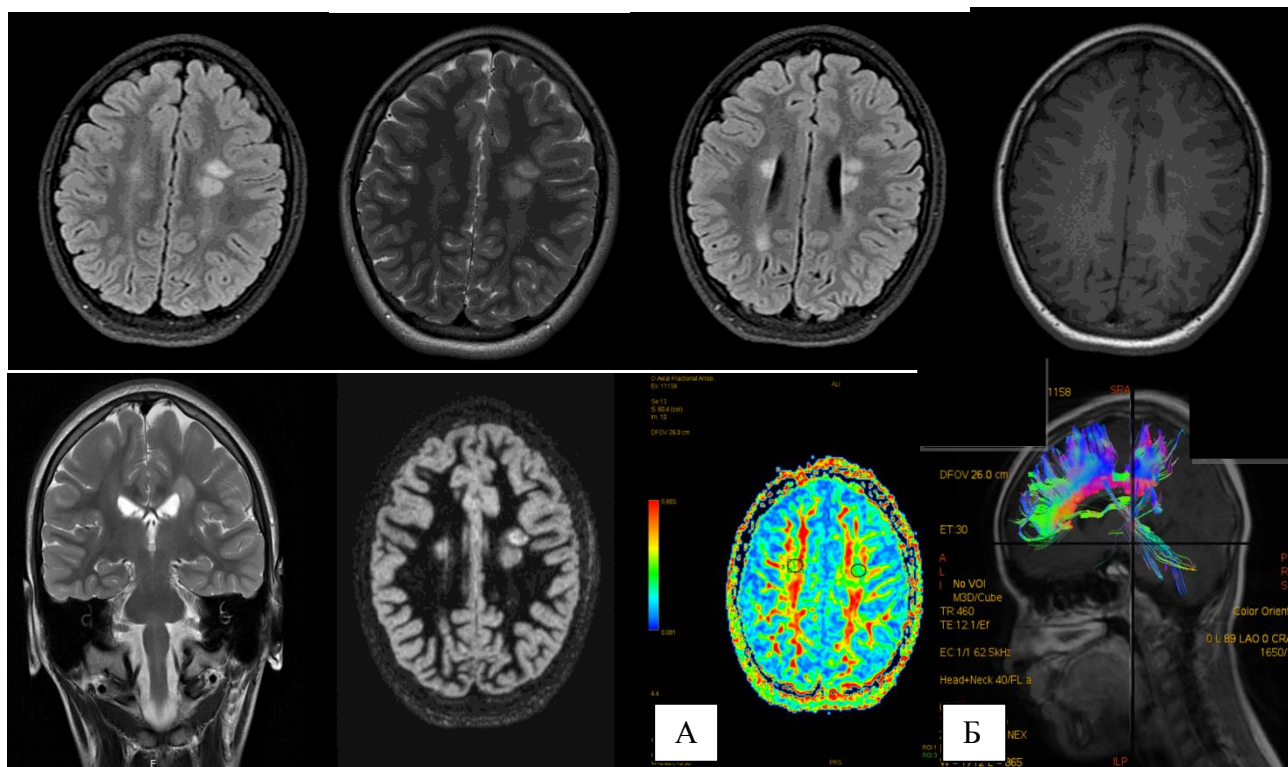


Рисунок 41.– МРТ, (А)МР спектроскопия и (Б) МР трактография пациентки П., 11 лет. История болезни № 2705, 2017 г. Диагноз: РС, рецидивирующе-ремитирующее течение. Соп.: хроническая сочетанная герпесвирусная инфекция (ВЭБ+ВГЧ-6), период ремиссии. Давность болезни - 1,5 года

У 7 детей с ЭФ на основании клинико-лабораторных параметров было отмечено хроническое течение заболевания. Однако, несмотря на прогрессирование неврологической симптоматики, «новых» очагов у пациентов не появлялось и имевшиеся в остром периоде очаговые изменения претерпевали обратное развитие, но в динамике нарастали атрофические изменения. Этот факт свидетельствует, что при ЭФ процесс смещается внутрь клеток (нейронов), что определяет нарушение их функционального состояния и клинические проявления хронического течения болезни с формированием симптоматических форм эпилепсии и двигательных дефицитов (например, эпилепсии Кожевникова при клещевом энцефалите) (рисунки 42 - 44).

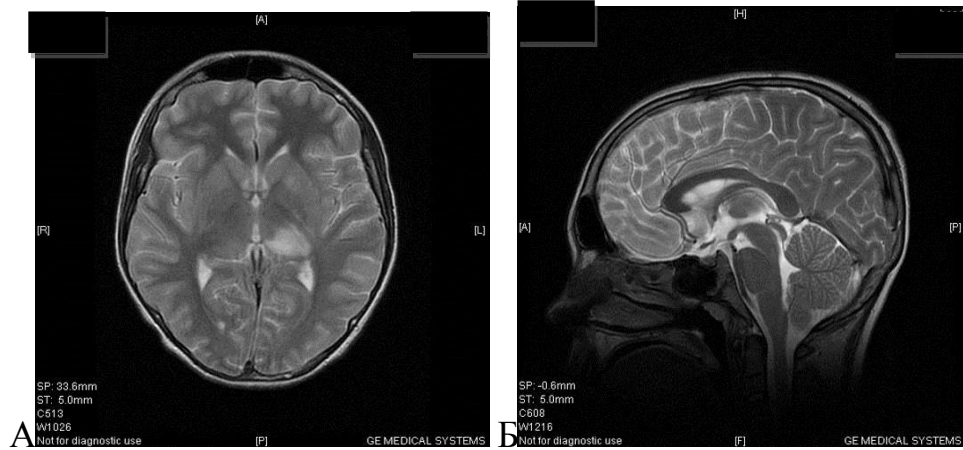


Рисунок 42. – МРТ головного мозга пациента Г., 15 лет. История болезни № 2707, 2017 г. Диагноз: Клещевой энцефалит, острый период. А) Очаг в области левого таламуса. Т2-ВИ, аксиальная плоскость. Б) Отсутствие атрофии структур задней черепной ямки. Т2-ВИ, сагиттальная плоскость

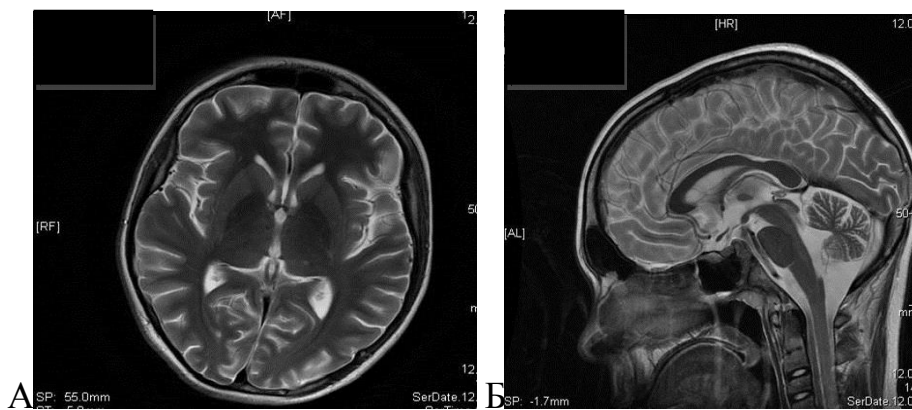


Рисунок 43. – МРТ головного мозга пациента Г., 15 лет через 6 месяцев. История болезни № 11570, 2013 г. Диагноз: Клещевой энцефалит, хроническое течение. А) Регресс очага в таламусе, расширение желудочковой системы. Т2-ВИ, аксиальная плоскость. Б) Атрофия структур задней черепной ямки (мозжечка, ствола мозга). Т2-ВИ, сагиттальная плоскость

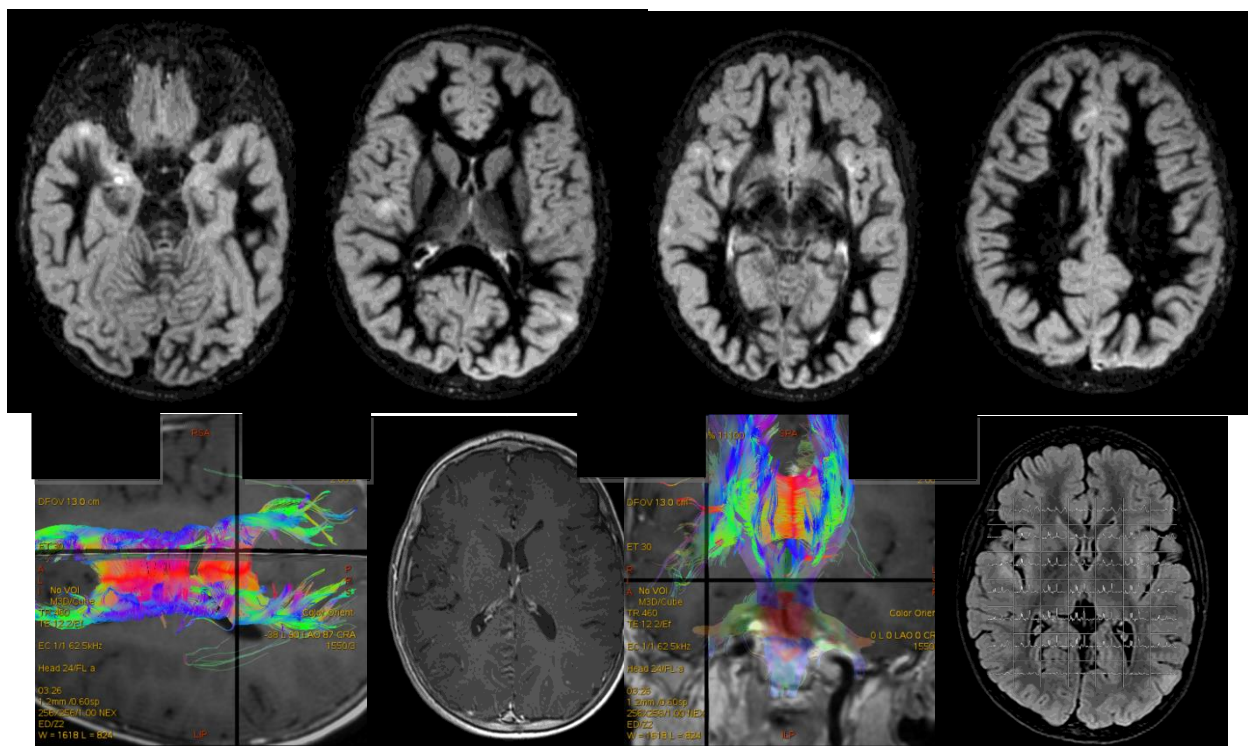


Рисунок 44.— МРТ головного мозга пациента Ш., 10 лет. История болезни № 9756, 2013. Давность болезни – 3 года. Диагноз: Энцефалит сочетанной этиологии (ВПГ 1,2, токсоплазма), хроническое рецидивирующее течение (3 обострения в анамнезе)

На МРТ головного мозга определяются множественные небольшие субкортикальные нечеткие очаги в лобных, теменных, затылочных и правой височной долях, не накапливающие контрастное вещество (без нарушения ГЭБ). Признаков снижения фракционной анизотропии и деструкции проводящих трактов не выявлено. Соотношение метаболитов не изменено. Ствол мозга и мозжечок не поражены.

Следует отметить, что для ЭФ, в том числе хронического течения, несмотря на длительность заболевания, изменения фракционной анизотропии и деструкции трактов практически не отмечается, что указывает на регресс воспалительных изменений, что не всегда отмечается при ДЭМ и никогда при РС.

Тогда как при ДЭМ и РС прогрессирование всегда сопряжено с сохранением воспалительно-демиелинизирующего и сосудистого компонента, определяющего появление «новых» очагов и/или увеличение «старых» (таблица 39).

Таблица 39.– Динамика МР-паттернов при ЭФ, ДЭМ и РС у детей через 3 и 6 месяцев (n / %)

Паттерн	ЭФ <sup>1</sup> , n=120	ДЭМ <sup>2</sup> , n=100	РС <sup>3</sup> , n=80	P <sup>1</sup> -P <sup>2</sup>	P <sup>1</sup> -P <sup>3</sup>	P <sup>2</sup> -P <sup>3</sup>
Полный регресс всех очагов:						
- 3 месяцев	17/14,2	25/25	0	>0,05	>0,05	0,01
- 6 месяцев	65/54,2	62/62	0	>0,05	>0,05	0,01
Частичный регресс всех или части очагов:						
- 3 месяцев	103/85,8	75/75	40/50	>0,05	>0,05	>0,05
- 6 месяцев	54/45	37/37	70/87,5	>0,05	0,04	0,04
Появление «новых» очагов:						
- 3 месяцев	0	7/7	20/25	>0,05	0,01	0,01
- 6 месяцев	0	5/5	40/50	>0,05	0,002	0,003
Увеличение размеров «старых» очагов:						
- 3 месяцев	0	3/3	12/15	>0,05	0,03	>0,05
- 6 месяцев	0	3/3	10/12,5	>0,05	0,04	>0,05
Образование зон глиоза:						
- 3 месяцев	34/28,3	12/12	50/62,5	>0,05	0,01	0,02
- 6 месяцев	82/68,3	37/37	80/100	0,03	0,03	0,01
Образование кист:						
- 3 месяцев	31/25,8	2/2	0/0	0,02	0,03	>0,05
- 6 месяцев	69/57,5	10/10	0/0	0,005	0,005	>0,05
Накопление контраста в очагах:						
- 3 месяцев	0	7/7	30/37,5	>0,05	0,01	0,02
- 6 месяцев	0	2/2	20/25	>0,05	0,01	0,04
Расширение САП*:						
- 3 месяцев	44/36,7	22/22	24/30	0,008	0,01	>0,05
- 6 месяцев	63/52,5	27/27	44/55	0,02	>0,05	0,03
Расширение желудочковой системы						
- 3 месяцев	71/59,2	30/30	48/60	0,04	>0,05	0,03
- 6 месяцев	85/70,8	45/45	70/87,5	0,04	>0,05	0,02

Примечание: \*САП - субарахноидальное пространство

Таким образом, эффективность МРТ диагностики при ЭФ составляет 91,7%, при ДЭМ – 97% и при РС – 100% при условии проведения МРТ в режимах T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR-ИП, DWI, МР-трактографии, причем на T2-ВИ при ЭФ очаги выявлялись в 49,2% случаев, тогда как при ДЭМ - в 62%, а при РС – в 97,5%. 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% случаев, наличие локального характера отека с масс-эффектом на прилежащую ткань мозга, накопление контраста в 69,2% случаев. Геморрагическое пропитывание вещества головного мозга имело место у 20,8% пациентов с ЭФ, вызванными ВПГ и ВЭБ+ ВГЧ-6. Выявлено, что чем младше ребенок, тем более диффузными были воспалительные изменения в ЦНС, что, вероятно, связано с несформированностью иммунной системы и большей гидрофильностью ткани мозга, чем у детей старшего возраста. 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 1,2 типов. Полный регресс всех очагов в течение 6 месяцев имел место в 68,4% случаев. Следует отметить, что для ЭФ, в том числе с хроническим течением, несмотря на длительность заболевания, изменения фракционной анизотропии и деструкции трактов не отмечалось, что указывает на регресс воспалительных изменений, и не всегда отмечается при ДЭМ и никогда при РС. Для ДЭМ характерным было обнаружение 5 и более очагов в 80% случаев, 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 1/2 случаев 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% случаев, 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 (92,5%), из них в 67,5% случаев более 10. У 75% детей размер

очагов не превышал 10 мм с накоплением контраста в 85% случаев, из них у 30% детей в виде кольца и у 42,5% - полукольца. В 70% случаев 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% случаев 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% случаев (через 3 месяца) и в 87,5% (через 6 месяцев) внутренней гидроцефалии за счет атрофических изменений. Выявленные дифференциально-диагностические МРТ паттерны ЭФ, ДЭМ и РС позволяют своевременно и более эффективно проводить дифференциальную диагностику и планировать тактику ведения пациентов.

#### 4.2 Дифференциально-диагностические паттерны нейрофизиологической диагностики

С целью выявления дифференциально-диагностических паттернов нейрофизиологической диагностики проведено клинико-лабораторное обследование 200 детей, из них с ЭФ 50 человек (средний возраст  $12 \pm 2,2$  лет), 50 детей с РС (средний возраст  $14 \pm 3,7$  лет), 50 детей с ДЭМ (средний возраст  $14 \pm 3,5$  лет) и 50 детей группы контроля (здоровые дети аналогичного возраста), средний возраст  $14 \pm 3,1$  лет. Обследование проводилось в течение 30-45 дней от момента появления первых симптомов поражения ЦНС. За всеми пациентами, принимавшими участие в исследовании, осуществлялось динамическое наблюдение в течение 1 - 5 лет с использованием клинического, лабораторного и нейрорадиологического мониторинга.

Благодаря проведенному исследованию, установлено, что при 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 (таблица 40). Отмечалось 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 ( $p < 0,01$ ).

Таблица 40.– Показатели ВП и ТКМС у детей группы контроля, ЭФ, РС, ДЭМ ( $M \pm SD$ )

Показатели	Группа контроля (n=50)	ЭФ (n=50)	ДЭМ (n=50)	РС (n=50)
ЗВП				
Латентный период P100, мс	99,6±3,9	101,6±4,1	112±6,8*	119±7,5*
Амплитуда N75-P100, мкВ	11,8±4,2	8,8±1,9*	7,2±2,8*	10,8±3,2
АСВП				
МПИ I-III, мс	1,87±0,11	1,92±0,26	2,3±0,53*	2,1±0,23*
МПИ III-V, мс	1,75±0,14	1,81±0,18	2,1±0,32*	2,4±0,27*
МПИ I-V, мс	3,87±0,15	3,91±0,19	4,2±0,23*	4,3±0,31*
Когнитивные ВП				
Латентность P300, значимый стимул, мс	315±6,3	314±4,5	318±8,1	337±9,8*
Амплитуда P300, значимый стимул (N2-P3, мкВ)	11,1±1,2	7,2±2,3*	6,4±2,6*	8,4±1,3*
ССВП				
МПИ N13-P20, мс	6,1±1,2	6,3±1,5	6,6±1,7	7,6±1,4*
МПИ N22-P37, мс	16,5±1,6	21,2±1,2*	22,3±2,3*	24,1±3,5*
Амплитуда N20-P25, мкВ	9,2±5,2	3,7±2,1*	1,7±2,1*	3,3±1,5*
Амплитуда P37-N45, мкВ	6,3±4,1	2,1±1,5*	0,8±0,4*	1,8±0,7*
ТКМС				
корковый ВМО m. abductor pollicis brevis, мВ	3,7±1,6	3,2±2,6	3,3±1,9	3,5±1,5
корковый ВМО m. abductor hallucis, мВ	1,5±0,1	0,9±0,7*	1,7±0,3	1,7±0,3
ВЦМП m. abductor pollicis brevis, мс	8,7±1,2	9,2±1,8	11,1±2,2*	12,1±2,5*
ВЦМП m. abductor hallucis, мс	16,7±1,6	17,2±1,5	18,5±1,8*	19,1±2,3*

Примечание: МПИ – межпиковый интервал; \* - различие достоверно с группой контроля,  $p < 0,01$



По АСВП отмечалось достоверное увеличение межпиковых интервалов I-V, I-III и III-V у детей с ДЭМ и РС ( $p < 0,01$ ) (таблица 40). Отличием между детьми с ДЭМ и РС было наличие большего замедления у больных с РС на понтомезенцефальном уровне в виде увеличения интервала III-V в среднем на 0,3 мс больше, чем при ДЭМ ( $p < 0,05$ ). Выявленное в условиях нашего исследования замедление проведения по стволовым структурам головного мозга, носило симметричный, диффузный и неспецифический характер, с вовлечением центральных отделов слухового анализатора без признаков поражения периферического отдела, что подтверждалось нормальными значениями амплитуды и латентного периода I-го пика. Отклонения от нормы, как правило, являются унилатеральными; чаще наблюдается удлинение латентностей и межпиковых интервалов I-III и III-V, что показало использование АСВП у взрослых с РС и ДЭМ (Pokryszko-Dragan A. et al., 2015). В отличие от этих данных, в нашем исследовании замедление проведения носило в 96% ( $n=13$ ) случаев двусторонний характер. Анализ результатов повторного исследования АСВП (у пациентов с ДЭМ в периоде реконвалесценции) позволил установить положительную динамику с уменьшением величины межпиковых интервалов практически до нормальных значений у всех пациентов. Можно предполагать, что причиной нарушения проведения по стволу может служить отек мозга и угнетение нейронов восходящей активирующей системы мозга (нарушение деятельности ретикулярной формации) (Войтенков В.Б. с соавт., 2016). Только в 13% наблюдений отмечалось увеличение межпикового интервала I-V АСВП выше 4,3 мс. Амплитуда V пика была снижена у 36% детей с ЭФ, по данным межамплитудного соотношения V/I АСВП. В 46% наблюдений при ЭФ имело место снижение амплитуды III пика, что связано с вовлеченностью в патологический процесс нейронов на уровне моста головного мозга.

По данным когнитивных ВП Р300 наблюдалось достоверное уменьшение амплитуды Р300 у детей в группе ЭФ, ДЭМ и РС ( $p < 0,01$ ) (таблица 40). Отличием между группой ЭФ, ДЭМ и РС было большее уменьшение амплитуды Р300 у

детей с ЭФ и ДЭМ ( $p < 0,05$ ). Латентный период P300 достоверно был увеличен только в группе детей с РС в среднем на 22 мс выше нормы ( $p < 0,01$ ). Замедление скорости когнитивных процессов у больных с РС в виде увеличения латентного периода P300 в нашем исследовании подтверждается данными других исследований с использованием когнитивных ВП P300 на слуховой стимул, что объясняется процессом демиелинизации (Ivica N., Titlic M., Pavelin S., 2013). При ЭФ и ДЭМ в большинстве случаев наблюдалось снижение оперативной памяти, тогда как скорость когнитивных функций имела нормальные значения.

Проведенное исследование показало, что при ССВП достоверно уменьшалась амплитуда корковых потенциалов нейронов постцентральной извилины зоны ноги (P37-N45) и зоны руки (N20-P25) ( $p < 0,01$ ) во всех группах пациентов, в отличие от группы контроля (таблица 40). Наблюдалось большее уменьшение амплитуды корковых потенциалов у пациентов с ДЭМ. Отличие между ЭФ и ДЭМ было в изменении межпиковых интервалов. 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% случаев в остром периоде ЭФ имело место повышение амплитуд ССВП *n.tibialis*, что объясняется изменениями функциональной активности корковых нейронов ирритативного характера. Снижение амплитуд корковых потенциалов ССВП *n.medianus* отмечалось в 36% случаев при ЭФ, в 44% случаев - при ДЭМ и в 61% случаев – при РС.

По параметрам ТКМС амплитуды ВМО и ВЦМП в группе контроля, ЭФ, ДЭМ и РС распределились следующим образом (см. таблицу 40). 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 корковых потенциалов N20-P25 ( $r=0,5910$ ,  $p=0,000$ ) и P37-N45 ССВП ( $r=0,5860$ ,

$p=0,000$ ) (таблица 41). 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.

Таблица 41. – Показатели амплитуд ССВП у детей с ЭФ, ДЭМ и РС с различной степенью тяжести заболевания ( $M\pm SD$ )

Показатели	Средняя степень тяжести (EDSS от 1 до 4 баллов)	Тяжелая степень тяжести (EDSS от 4 до 9,5 баллов)
ЭФ		
	n=26/52%	n=24/48%
Амплитуда N20-P25, мкВ	3,2±1,1*	0,8±0,7*
Амплитуда P37-N45, мкВ	2,0±0,9*	0,6±0,6*
ДЭМ		
	n=32/64%	n=18/36%
Амплитуда N20-P25, мкВ	1,6±0,8*	0,9±1,0*
Амплитуда P37-N45, мкВ	0,8±0,2*	0,5±0,5*
РС		
	n=40/80%	n=10/20%
Амплитуда N20-P25, мкВ	3,0±1,8*	1,5±0,5*
Амплитуда P37-N45, мкВ	1,4±0,8*	1,0±0,5*

Примечание: \* - различие достоверно между группами по степеням тяжести,  $p<0,01$

#### 4.3. Прогноз исходов ЭФ, ДЭМ и РС с помощью ROC-анализа

По данным проведенного ROC-анализа показателей ВП и ТКМС у пациентов с различными исходами ЭФ выявлена достоверная связь с корковой

амплитудной ССВП при стимуляции большеберцового нерва и с ТКМС коркового ВМО с *m. abductor hallucis* ( $p < 0,01$ , Рисунок 45).

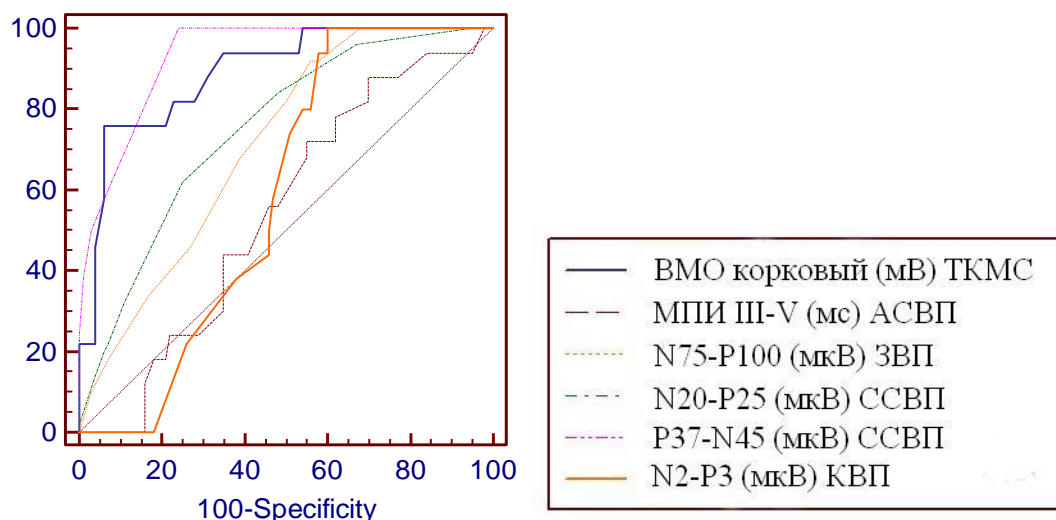


Рисунок 45.— ROC-кривые показателей ВП и ТКМС у детей с ЭФ (n=50) в прогнозировании развития неблагоприятного исхода энцефалита с наличием очаговых неврологических симптомов различной степени выраженности через 6 месяцев от начала заболевания

Значение амплитуды P37-N45 < 0,7 мкВ и корковый ВМО с *m. abductor hallucis* < 0,1 мВ в острый период ЭФ оказались очень хорошими прогностическими моделями в отношении развития неблагоприятного исхода ЭФ с очаговыми неврологическими симптомами 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,  $p < 0,01$ ). Хорошими и средними прогностическими моделями исхода ЭФ оказались таковые на основе показателей АСВП, ЗВП и когнитивных ВП. Вышесказанное демонстрируют следующие клинические примеры.

#### Клинический пример 1.

Больная А., 10 лет. История болезни № 4442. Диагноз – Клещевой энцефалит. 18.05.15 имел место покус клеща в Ленинградской области. Клещ удален самостоятельно, за медицинской помощью не обращались. 25.05.15 лихорадка, недомогание, боль в мышцах, тошнота. 30.05.15 расстройства

чувствительности в левой половине тела, слабость в конечностях больше в ногах. Госпитализирована в 01.06.15 в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с жалобами на слабость в ногах и руках, нарушение походки. Неврологический статус при поступлении: движение глазных яблок в полном объёме. Горизонтальный мелкоамплитудный нистагм. Зрачки узкие, округлые, S=D. Фотореакции зрачков живые, содружественные. Лицо симметричное. Глотание не нарушено, глоточный рефлекс оживлён. Язык - по средней линии. Отрицательные рефлекс орального автоматизма. Глубокие рефлекс: высокие с рук и ног, выше слева. Мышечная сила мышц рук 4 балла и ног 2-3 балла. Тонус мышц повышен по пирамидному типу, слева выше. Патологические рефлекс: симптом Бабинского слева. Поверхностные брюшные рефлекс симметричные, живые. Поверхностная чувствительность не нарушена. Симптомы натяжения: отрицательны. Координаторные пробы: пальце-носовая и пяточно-коленная с интенцией с 2-х сторон. В позе Ромберга не устойчива. Менингеальных симптомов не выявлено. Функции тазовых органов контролирует.

На 15 день заболевания были проведены мультимодальные ВП и ТКМС. В остром периоде клещевого энцефалита на 15 день от манифестации неврологической симптоматики наблюдалось значительное снижение амплитудных параметров ТКМС, тогда как проводниковые характеристики эфферентных путей головного и спинного мозга были в норме (рисунок 46). При динамическом наблюдении данного пациента через 6 месяцев наблюдался выраженный спастический тетрапарез без возможности самостоятельной ходьбы.

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 ( $r=0,1159$ ,  $p=0,501$ ).

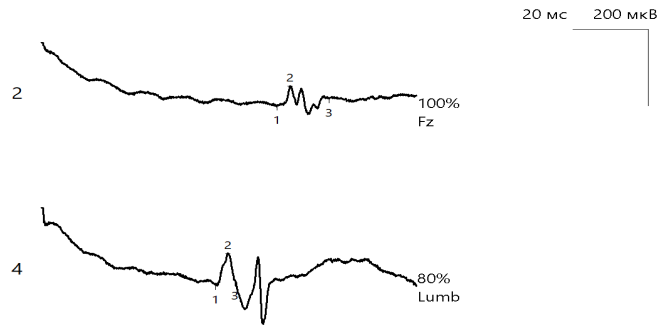


Рисунок 46. – ТКМС в остром периоде клещевого энцефалита (на 15 день от манифестации неврологической симптоматики) у пациентки А., 10 лет. Амплитуда коркового ВМО с *m. abductor hallucis* - 0,09 мВ, ВЦМП в норме – 16,4 мс. Наблюдался выраженный спастический тетрапарез без возможности самостоятельной ходьбы через 6 месяцев от дебюта заболевания.

ROC-анализ показателей ТКМС и ВП у детей из группы ДЭМ, у которых в динамике наблюдался исход в РС ( $n=7$ ), показал достоверную связь с латентным периодом P100 (рисунок 47). 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.

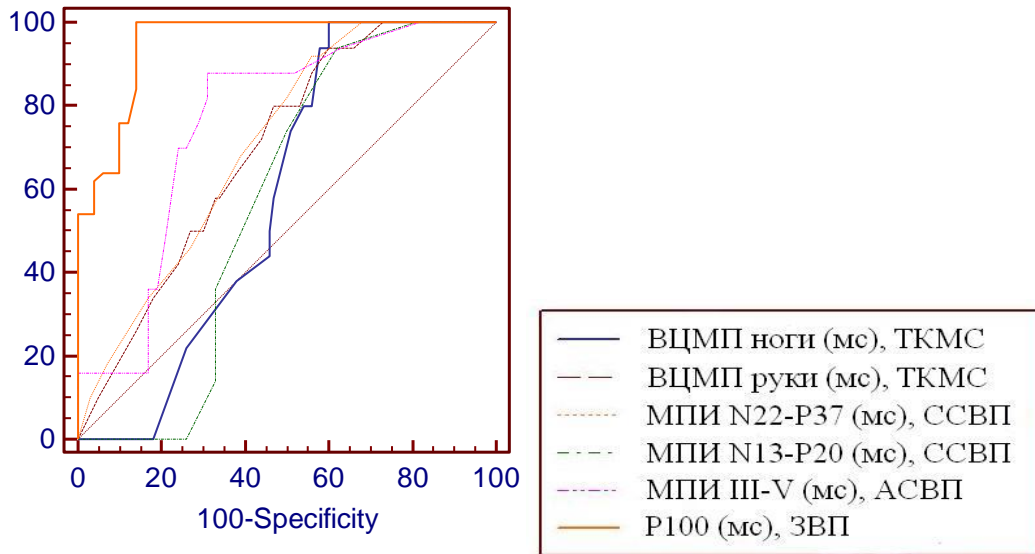


Рисунок 47.– ROC-кривые показателей ВП и ТКМС в качестве моделей исхода ДЭМ в РС

#### Клинический пример 2.

Больной М., 15 лет. История болезни № 1858. Диагноз – ДЭМ? У пациента 19.11.14 остро ухудшилось зрение на левый глаз, слабость в правых конечностях. Также известно, что 2-11 ноября 2014 перенес острую респираторно-вирусную инфекцию с подъемом температуры до 39°C. Госпитализирован в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с жалобами на нарушения зрения в виде нечёткости и размытости предметов, слабость в правых конечностях. МРТ головного мозга от 24.11.14 - 2 очага в белом веществе левого полушария головного мозга, расположенных перивентрикулярно. Неврологический статус при поступлении: Движение глазных яблок - в полном объёме. Зрачки узкие, округлые, симметричные. Фотореакции зрачков живые, содружественные. Лицо симметричное. Глотание не нарушено, глоточный рефлекс оживлён. Язык по средней линии. Отрицательные рефлексы орального автоматизма. Глубокие рефлексы: высокие с рук и ног, выше справа. Мышечная сила мышц рук и ног 5 баллов слева, справа снижена до 4 баллов. Тонус мышц повышен по пирамидному типу справа. Патологические рефлексы не выявлены. Поверхностные брюшные рефлексы симметричные, живые. Симптомы натяжения отрицательные. Координаторные пробы: пальце-

носовая и пяточно-коленная с интенцией с 2-х сторон больше справа. В позе Ромберга - устойчив. Менингеальных симптомов не выявлено. На 17-й день от манифестации неврологической симптоматики проведены мультимодальные ВП и ТКМС, изменения были выявлены только по ЗВП – увеличение латентного периода P100 до 133 мс (рисунок 48). При динамическом наблюдении данного пациента через 1 год наблюдались два эпизода ухудшения неврологической симптоматики (слабость в левых конечностях, мозжечковые нарушения) в течение 2 месяцев, наличие новых очагов в белом веществе головного мозга по данным МРТ, был подтвержден диагноз РС.

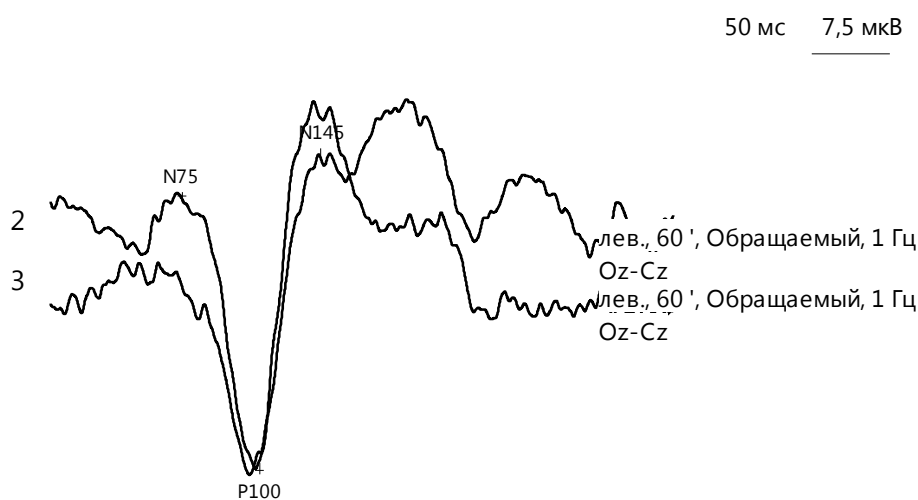


Рисунок 48. – Пример ЗВП у пациента М., 15 лет, с первичным диагнозом ДЭМ на 17 день от манифестации неврологической симптоматики, у которого при динамическом наблюдении был подтвержден диагноз РС. Латентный период P100 при стимуляции левого глаза на 17-й день от манифестации неврологической симптоматики – 133 мс

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 ( $r=0,4074$ ,  $p=0,000$ ), 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 (Рисунок 49). 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.

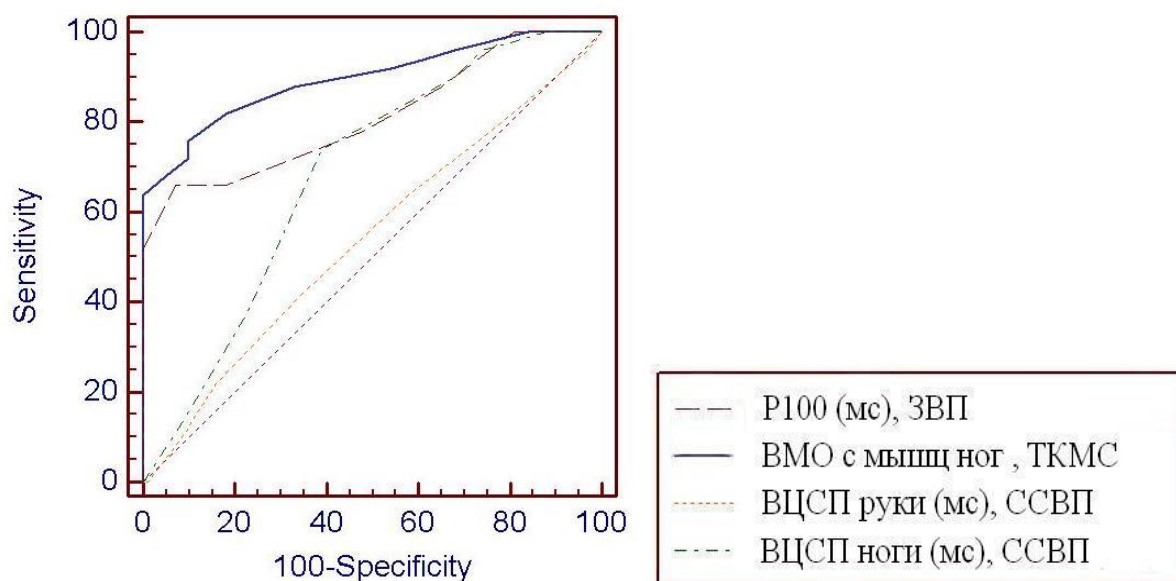


Рисунок 49. – ROC-кривые показателей ВП и ТКМС в качестве моделей прогнозирования инвалидизации детей с РС  $\geq 4,5$  балла (EDSS) через 5 лет после дебюта заболевания

### Клинический пример 3.

Больной Б., 14 лет. История болезни № 16862. Диагноз – РС, дебют? Ретробульбарный неврит справа. У пациента 29.12.2017 г. остро ухудшилось зрение на правый глаз (мутная, нечёткая картинка). Госпитализирован в ДГБ№19 им. К. А. Раухфуса, осмотрен окулистом, выставлен предварительный диагноз: Ретробульбарный неврит справа? EDSS 1,5 балла. Сохранились жалобы пациента на нарушения зрения в виде нечёткости и размытости предметов, особенно при закрывании левого глаза. Проведено МРТ головного мозга 20.01.2017 г. – очаги в белом веществе правого и левого полушария (рисунок 50).

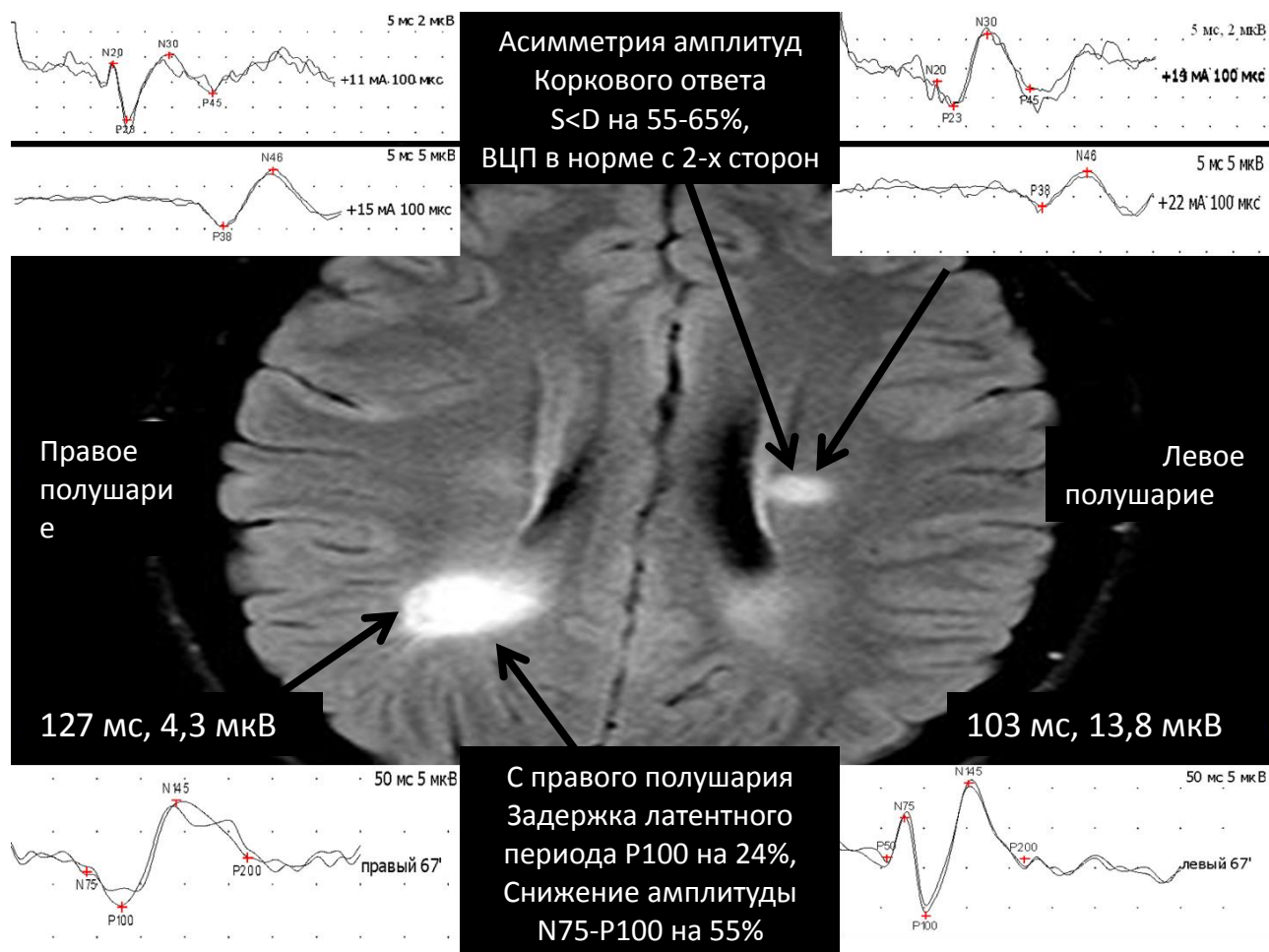


Рисунок 50. – МРТ головного мозга (T1-взвешенное изображение), ССВП, ТКМС (графики сверху) и ЗВП (графики снизу) у пациента Б., 14 лет, при дебюте РС (20 день заболевания), у которого при динамическом наблюдении через 5 лет наблюдалась инвалидизация с 1,5 баллов до 5,0 баллов по EDSS. Стрелками обозначены соотношения очагов демиелинизации на МРТ изображении с патологическими параметрами ВП. Параметры графиков без указательных стрелок в норме

Переведён в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России 21.01.2017 г. с целью уточнения диагноза и лечения. Неврологический статус при поступлении: Движение глазных яблок - в полном объёме. Горизонтальный мелкоамплитудный нистагм. Зрачки узкие, округлые, симметричные. Фотореакции зрачков живые, содружественные. Лицо симметричное. Глотание не нарушено, глоточный рефлекс оживлён. Язык расположен по средней линии. Рефлексы орального автоматизма отрицательные. Глубокие рефлексы: высокие с рук и ног, выше справа. Мышечная сила мышц рук и ног 5 баллов. Тонус мышц повышен по пирамидному типу. Патологические рефлексы: симптом Бабинского справа.

Поверхностные брюшные рефлексы симметричные, живые. Поверхностная чувствительность не нарушена. Симптомы натяжения: отрицательны. Координаторные пробы: пальце-носовую и пяточно-коленную выполняет с интенцией с 2-х сторон больше справа. В позе Ромберга устойчив. Менингеальных симптомов не выявлено. Функции тазовых органов контролирует.

На 20-й день заболевания были проведены мультимодальные ВП и ТКМС. По данным ЗВП на шахматный паттерн при стимуляции правого глаза был увеличен латентный период P100 до 127 мс, амплитуда N75-P100 снижена до 4,3 мкВ, что соответствовало изменениям на прехиазмальном уровне (данные осмотра офтальмолога глазного дна) и в меньшей степени очагу демиелинизации в области зрительной лучистости затылочной доли правого полушария головного мозга, так как увеличение латентности P100 наблюдалось только при стимуляции с одной стороны (рисунок 50). По данным ССВП при стимуляции правого срединного и большеберцового нервов была снижена амплитуда коркового потенциала N20-P23 и P38-N45 с левого полушария на 55-65% ниже противоположной стороны, что соответствовало очагу демиелинизации в области внутренней капсулы левого полушария головного мозга (Рисунок 50). При магнитной стимуляции левого полушария головного мозга ВМО *m. abductor hallucis dexter* не регистрировался. При динамическом наблюдении данного пациента через 5 лет после дебюта наблюдалось утяжеление показателя инвалидизации с 1,5 баллов до 5,0 баллов по EDSS.

Таким образом, установлено, что исследование ТКМС и мультимодальных ВП головного мозга с учетом показателей проводимости и амплитудных параметров ответов позволяет определять не только характер и тяжесть поражения головного мозга, но и выявить субклинические нарушения функции ЦНС, а также провести мониторинг восстановительных процессов и прогнозировать различные исходы при ЭФ, ДЭМ и РС у детей. Исследование ТКМС и ВП разных модальностей - ЗВП, когнитивных ВП, АСВП и ССВП *n. tibialis* и/или ССВП *n. medianus* у пациентов с ЭФ, ДЭМ и РС позволяет в 100% случаев выявлять

нарушения функции ЦНС, что указывает на их высокую диагностическую значимость в практической работе. У больных с ЭФ в острый период заболевания показатель ССВП - амплитуда P37-N45 < 0,7 мкВ и показатель ТКМС амплитуда коркового ВМО с *m. abductor hallucis* < 0,1 мВ указывают на неблагоприятный исход с выраженными очаговыми неврологическими проявлениями не менее 6 месяцев от дебюта заболевания. Доказано, что при ДЭМ в острый период имеет место нейрофизиологический паттерн преимущественно, со снижением функциональной активности нейронов зрительной и слуховой проекционной коры головного мозга - снижение амплитуд P100 и P300, тогда как в дебюте РС преобладают признаки демиелинизации - увеличение латентных периодов P100 и P300. У больных ДЭМ и РС по данным АСВП обнаружено замедление проведения по стволовым слуховым путям диффузного характера - на медуллопонтинном, и на понтomezенцефальном уровнях, однако при РС преобладает замедление проведения на понтomezенцефальном уровне. Нейрофизиологическим паттерном вероятного исхода ДЭМ в РС у детей является увеличенный латентный период P100 > 124 мс по данным зрительных вызванных потенциалов. Выявлено, что значение латентного периода P100 > 132 мс и отсутствие корковых ВМО с *m. abductor hallucis* в дебюте РС, указывают на высокий риск прогрессирования заболевания и инвалидизации.

## ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ЭНЦЕФАЛИТОВ, ДИССЕМНИРОВАННЫХ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОВ И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ

### 5.1 Этиологический аспект иммунопатогенеза энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей

Исходя из данных, полученных в главе 3 об особенностях 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 герпес-вируса с иммунной системой при моно-инфекции или в сочетании с другими герпес-вирусами. В связи с этим была поставлена задача сравнения системного (и локального) ответа цитокинов в зависимости от спектра герпес-вирусов у пациентов с ЭФ (ветряночными энцефалитами, как наиболее часто встречаемой), ДЭМ или РС. Результаты сравнения сывороточных уровней перечисленных выше ЦК в группах больных ЭФ с моно-инфекцией ВВЗ или сочетанной инфекцией с разным спектром герпес-вирусов представлены в таблице 42.

Таблица 42.- Характеристика цитокинового статуса у больных энцефалитом, вызванном вирусом варицелла зостер в зависимости от этиологического спектра в динамике заболевания (А- 1-я неделя, Б- 2-я неделя) (n=23)

Этиология		1	2	3	4	P1
Цитокины		ВВЗ	ВВЗ+ВЭБ+ВПГ+ЦМВ	ВВЗ+ВГЧ-6	Норма	<0,05
пг/мл		n=10	n=5	n=8	n=15	
ИЛ-1 $\beta$	А	209 $\pm$ 47,1	179,3 $\pm$ 41,6	174,1 $\pm$ 57,4	136 $\pm$ 26	-
	Б	374 $\pm$ 57,0*	217 $\pm$ 39,4	179,8 $\pm$ 61,0		1-2,3
P2		-	-	-		
ИЛ-8	А	176 $\pm$ 57,1*	207,4 $\pm$ 46,8*	237,0 $\pm$ 51,4*	49 $\pm$ 11	-
	Б	239 $\pm$ 72,5*	279,0 $\pm$ 53,4*	313,4 $\pm$ 70,1*		-
P2		-	-	-		
ИЛ-6	А	17,7 $\pm$ 11,5	14,0 $\pm$ 2,7*	11,3 $\pm$ 4,1*	48 $\pm$ 10	-
	Б	170 $\pm$ 101	159,1 $\pm$ 61,2	164,1 $\pm$ 93,3		-
P2		-	<0,05	-		
ИФН- $\alpha$	А	47,6 $\pm$ 22,1*	51,4 $\pm$ 19,3*	17,1 $\pm$ 9,3	10 $\pm$ 7,1	-
	Б	82 $\pm$ 31	94 $\pm$ 16,4	51,3 $\pm$ 11,0		
P2		-	<0,05	-		
ИФН- $\gamma$	А	81,4 $\pm$ 27,4	64,3 $\pm$ 25,7	31,0 $\pm$ 21,4	26 $\pm$ 8	-
	Б	570 $\pm$ 232*	113 $\pm$ 45	129,1 $\pm$ 64		1-2
P2		<0,05	-	-		
ИЛ-4	А	2,4 $\pm$ 2,0	2,1 $\pm$ 1,7	1,6 $\pm$ 1,4*	8,7 $\pm$ 3,1	-
	Б	9,2 $\pm$ 5,0	7,3 $\pm$ 1,9	6,1 $\pm$ 2,2		-
P2			<0,05	<0,05		
ИЛ-10	А	9,1 $\pm$ 7,2	11,0 $\pm$ 2,7	7,7 $\pm$ 1,8	7,6 $\pm$ 1,4	-
	Б	21,0 $\pm$ 11,6	26,4 $\pm$ 1,8*	37,9 $\pm$ 4,3*		-
P2				<0,05		

Примечания: \* - достоверное отличие от нормы (P<0,05 и менее), P1 — достоверность различий между подгруппами, P2 — достоверность различий между 1-м и 2-м обследованием. Прочерк — отсутствие достоверных отличий.

Установлено, что системный ответ ЦК характеризовался слабым подъемом уровня ИЛ-1 $\beta$  наряду с 3-4-кратным ростом (по средним значениям) уровня хемокина ИЛ-8, без различий между группами с моно- или сочетанной инфекцией (рисунок 51).

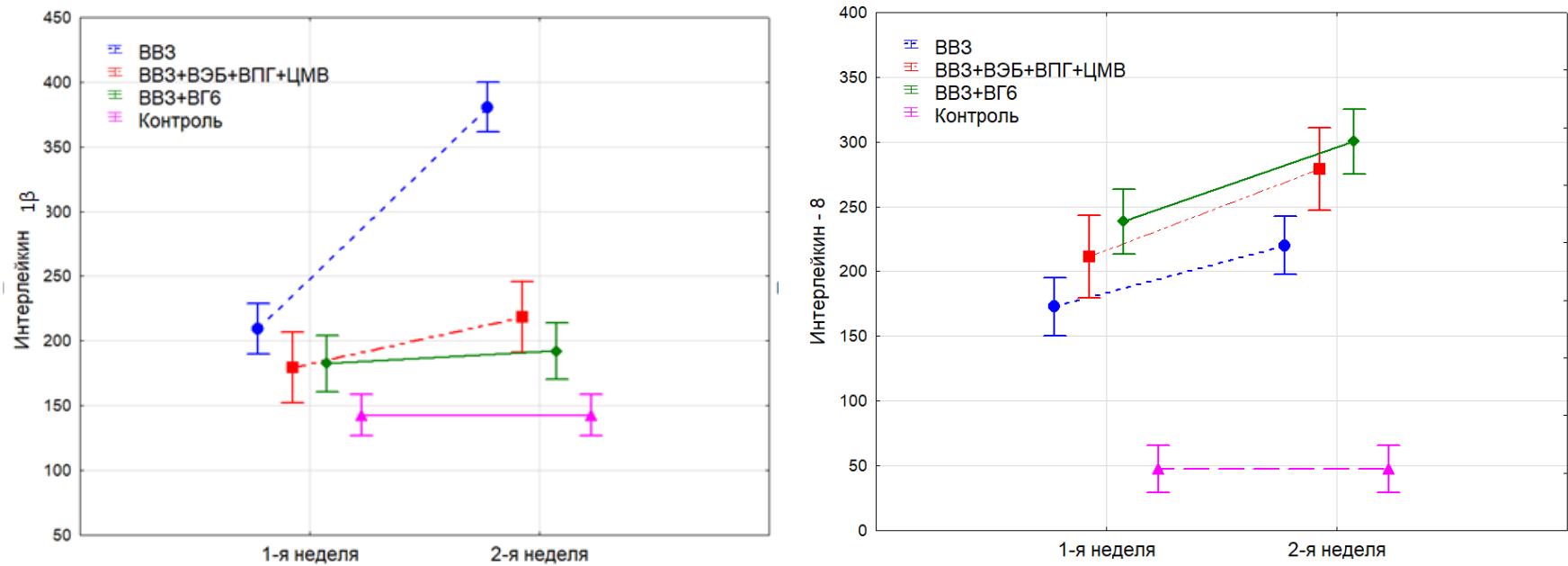


Рисунок 51. – Динамика и уровни достоверности интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-8 в крови пациентов с энцефалитом, вызванным вирусом варицелла зостер, в зависимости от этиологического спектра

Представляет интерес сниженный относительно «нормы» уровень ИЛ-6 на 1-й неделе развития ЭФ с дальнейшим 10-кратным ростом независимо от спектра возбудителей (рисунок 52).

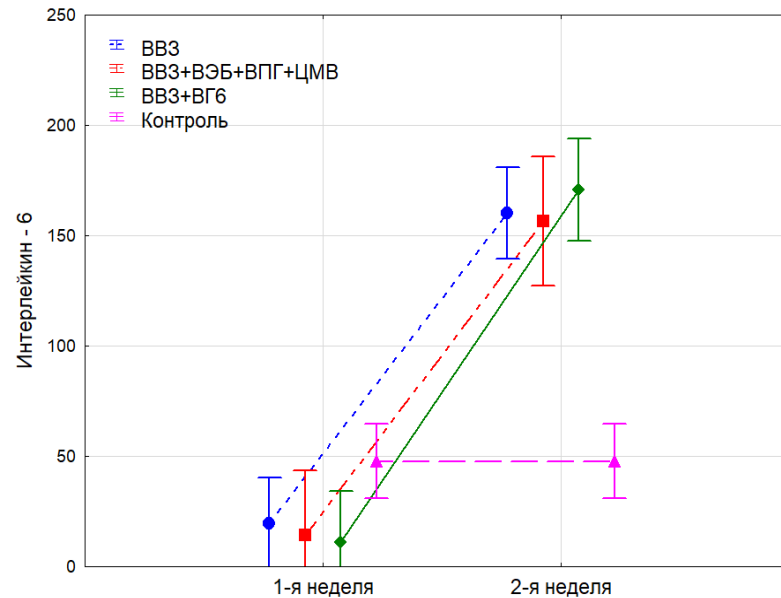


Рисунок 52. – Динамика и уровни достоверности интерлейкина-6 в крови пациентов с энцефалитом, вызванным вирусом варицелла зостер, в зависимости от этиологических агентов

Как показано нами ранее, дефицит ИЛ-6 в циркуляции ассоциирован с тяжелым течением ветряной оспы у детей (Железникова Г.Ф., Лобзин Ю.В. с соавт., 2016; Скрипченко Е.Ю., 2013). Обращает на себя внимание тенденция к дефициту ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  на 1-й неделе болезни у пациентов с сочетанием ВВЗ и ВГЧ-6, отличающий их не только от детей с моноинфекцией ВВЗ, но и с сочетанной инфекцией из 4 герпес-вирусов (рисунок 53).



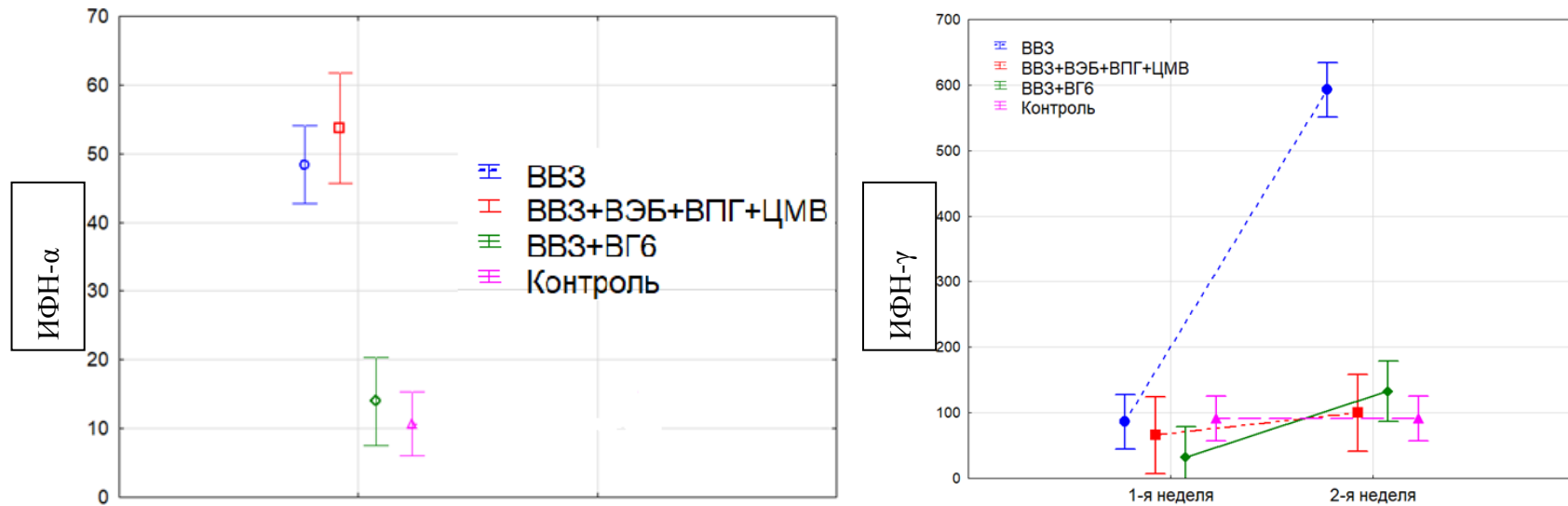


Рисунок 53. – Динамика и уровни достоверности ИФН-α и ИФН-γ в крови пациентов с энцефалитом, вызванным вирусом варицелла зостер, в зависимости от этиологических агентов

Можно предположить, что для сочетанной инфекции ВВЗ+ВГЧ-6 характерна недостаточность продукции ИФН I и II типов, главных компонентов противовирусного ответа при ВВЗ-инфекции (Железникова Г.Ф. с соавт., 2013), что и служит причиной развития ЭФ у детей этой подгруппы.

У пациентов всех подгрупп концентрации в крови противовоспалительных ЦК 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, что наглядно представлено на рисунке 54.

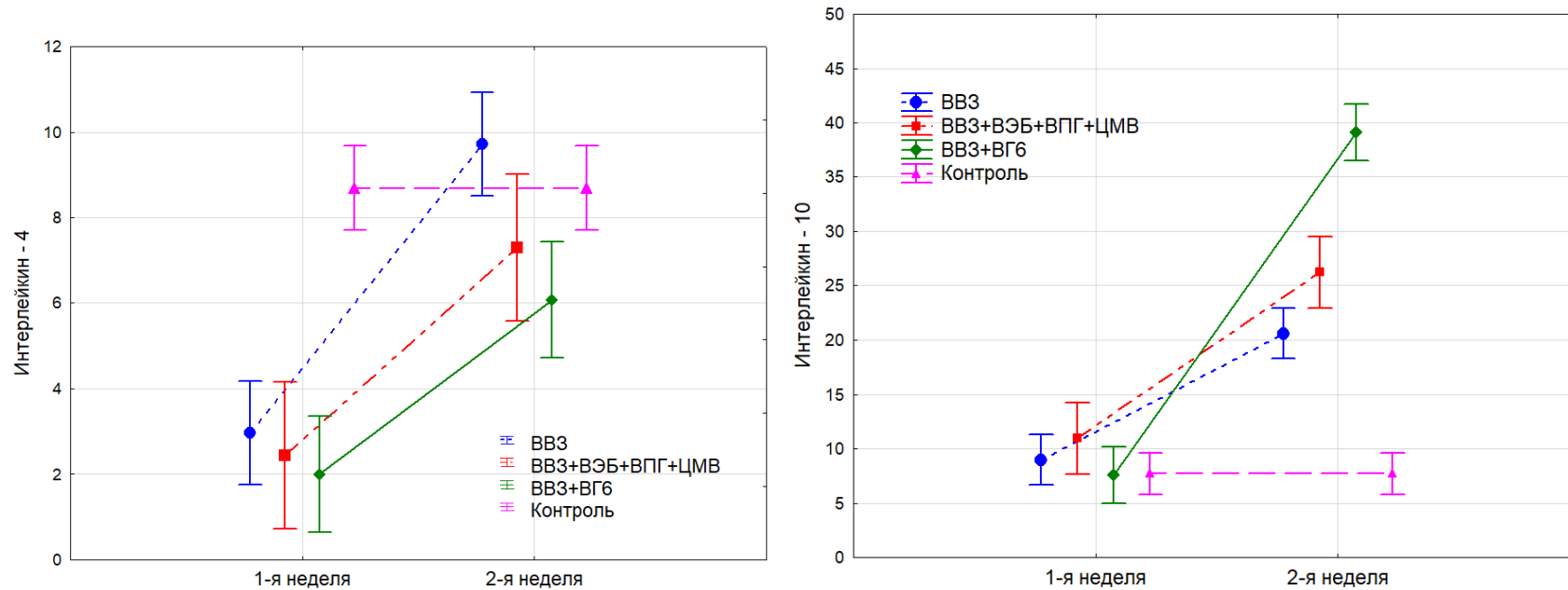


Рисунок 54. – Динамика и уровни достоверности интерлейкинов 4 и 10 в крови пациентов с энцефалитом, вызванным вирусом варицелла зостер, в зависимости от этиологических агентов

Слабая продукция этих иммунорегуляторных цитокинов также могла способствовать развитию воспалительного процесса в ЦНС.

Благодаря проведенному исследованию, у детей с ДЭМ также установлены особенности продукции иммунорегуляторных цитокинов в зависимости от этиологического спектра. Выраженные различия системного ответа ЦК у детей с ДЭМ в зависимости от спектра герпес-вирусов отражены в таблице 43.

Сывороточный уровень главного провоспалительного ЦК врожденного иммунитета ФНО- $\alpha$  в подгруппе с моноинфекцией ВЭБ не отличался от «нормы», тогда как у пациентов остальных подгрупп он был повышен, с более чем

двукратным превышением «нормы» в подгруппах 3 (ЦМВ+ВГЧ-6+ВПГ+ВЭБ), 4 (ВВЗ+ВЭБ+ВГЧ-6) и 5 (ВЭБ+ВГЧ-6) (рисунок 55). В подгруппах 4 и 5 значительно повышенный уровень ФНО- $\alpha$  сохранялся и на 2-й неделе болезни.

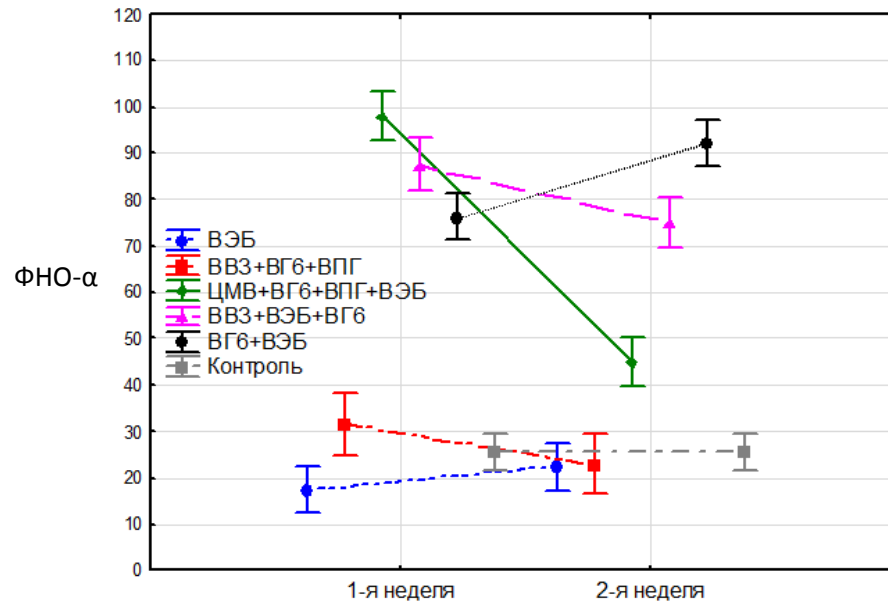


Рисунок 55. – Динамика и уровни достоверности ФНО- $\alpha$  в крови пациентов с диссеминированным энцефаломиелитом в зависимости от этиологического спектра

Противоположная тенденция отмечена в отношении главного противовоспалительного ЦК как врожденного, так и приобретенного иммунитета — ИЛ-10 (рисунок 56).

Таблица 43.- Характеристика цитокинового статуса у больных с диссеминированными энцефаломиелитами в зависимости от этиологии в динамике заболевания (А- 1-я неделя; Б-2-я неделя) (n=38).

Этиология		1 ВЭБ n=9	2 ВВЗ+ВГЧ6+ВП Г n=5	3 ЦМВ+ВГЧ6+ВПГ+ВЭБ n=8	4 ВВЗ+ВГЧ6+ ВЭБ n=7	5 ВГЧ6+ВЭБ n=9	6 Норма n=14
кровь							
ФНО-α	А	19,1±7,1	34,1±7,6	<u>97,1±16,4*</u>	<u>83,5±12,7*</u>	<u>74,6±17,1*</u>	26±5
	Б	22,4±5,7	25,4±6,2	44,0±13,7	<u>76,7±11,0*</u>	<u>88,4±16,6*</u>	
ИЛ-10	А	21,7±7,3	19,8±9,4	22,6±8,1	11,7±4,4**	12,4±5,0**	5±3
	Б	68,8±9,1*	101±20,4*	66,0±7,6*	<u>24,0±9,1</u>	<u>17,5±7,1</u>	
ИФН-γ	А	325±62,1*	<u>87,4±17,1*</u>	<u>57,1±9,0*</u> (1)	<u>20,4±7,2</u> (1,2)	<u>11,1±6,2</u> (1,2,3)	26±8
	Б	54,1±17,2	40,1±16,8	31,6±7,4	17,3±6,5	19,4±7,1	
ИЛ-4	А	35±10,1	39±11,4	50,4±9,1	<u>108,6±11,0*</u>	57,4±9,0	51±2,2
	Б	27±9,8	45±9,1	<u>72,1±7,2</u> (1)	<u>77,4±9,1</u> (1)	68,4±11,3	
ЦСЖ							
ФНО-α	А	16,8±8,9	<u>71,1±20,4*(1)</u>	37,7±21,7	40,1±24,0	<u>113±32,4*</u>	16,4±2,7
ИЛ-10	А	22,0±4,7	31,4±11,3	40,0±18,6	<u>42,0±13,7</u> (1)	27,1±8,4	15,7±1,6
ИФН-γ	А	268±54,1*	114±52,1	<u>57,6±20,4</u> (1)	<u>51,3±19,0</u> (1)	<u>43,3±17,8</u> (1)	24±5
ИЛ-4	А	21,1±8,1	65,4±17,8*	41,0±20,8	121±47,3	<u>108±24,3*</u> (1)	15,7±8,1

Примечания: \* - достоверное отличие от нормы (P<0,05 и менее), подчеркнуто — от подгрупп, начиная с 1-й (моноВЭБ). \*\* — тенденция.

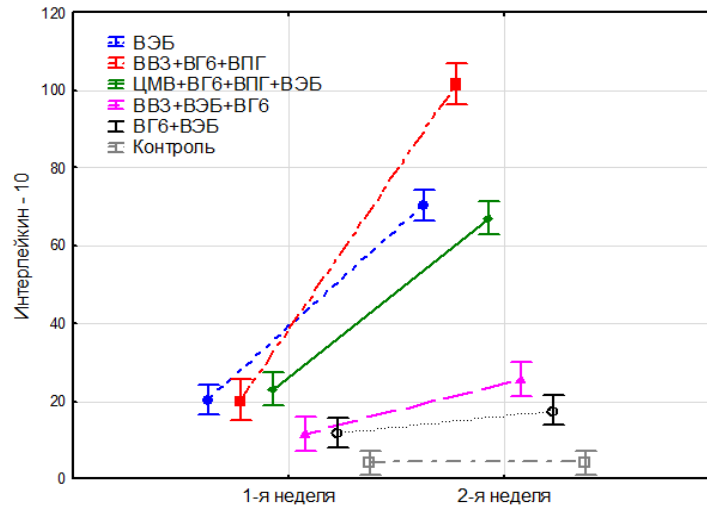


Рисунок 56. – Динамика и уровни достоверности интерлейкина-10 в крови пациентов с диссеминированным энцефаломиелитом в зависимости от этиологического спектра

Установлено, что у пациентов 4 и 5-й подгрупп при обследовании на 1-й неделе содержание ИЛ-10 было самым низким и не нарастало ~ в 3-5 раз в динамике болезни, как у пациентов 1-3-й подгрупп. Характерными оказались особенности системного ответа главного фактора противовирусного адаптивного иммунитета — ИФН- $\gamma$ . Если у пациентов с моноинфекцией ВЭБ при обследовании на 1-й неделе средний сывороточный уровень ИФН- $\gamma$  10-кратно превышал «норму», то дети 4 и 5-й подгрупп имели самые низкие концентрации ЦК, в пределах нормальных значений (рисунок 57).

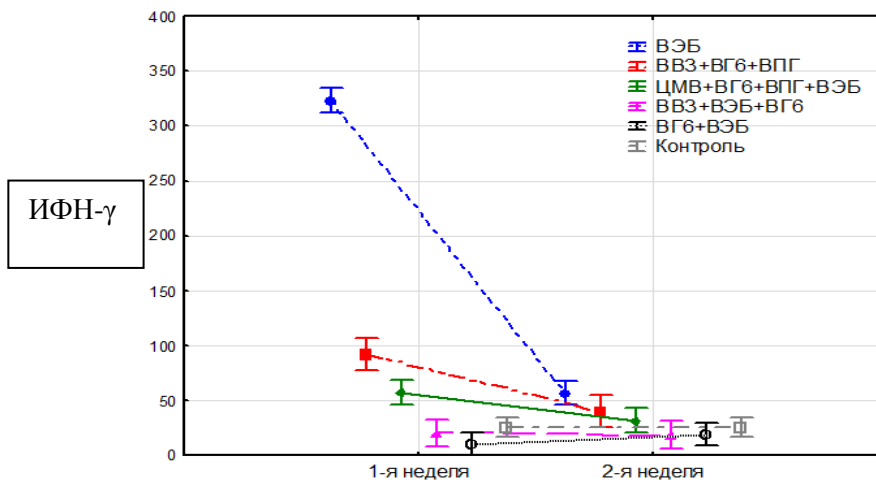


Рисунок 57. – Динамика и уровни достоверности ИФН- $\gamma$  крови пациентов с диссеминированным энцефаломиелитом в зависимости от этиологического спектра герпесвирусов

Выявлено, что содержание цитокина Th2 ИЛ-4, ограничивающего воспалительные реакции в ЦНС, достоверно возросло в крови на первой неделе заболевания только у пациентов 4-й подгруппы, а тенденция к росту его уровня в дальнейшем отмечена у детей 3-5-й подгрупп (рисунок 58).

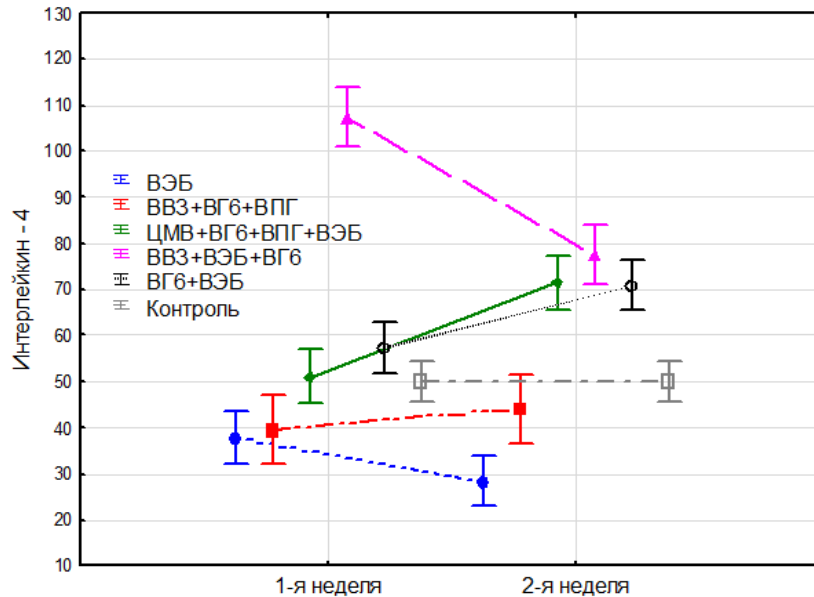


Рисунок 58. – Динамика и уровни достоверности интерлейкина-4 в крови пациентов с диссеминированным энцефаломиелитом в зависимости от этиологических факторов

Значительное накопление ФНО- $\alpha$  в ЦСЖ происходило только у детей 2-й и 5-й подгрупп, причем с превышением среднего уровня ФНО- $\alpha$  в циркуляции (71/34 и 113/75), что может свидетельствовать об интратекальном синтезе ФНО- $\alpha$ . Большой интерес представляют различия содержания в ЦСЖ цитокинов адаптивного иммунитета — ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4, в целом повторяющие отмеченные выше особенности их системного ответа. Как и в крови, наибольший уровень ИФН- $\gamma$  в ЦСЖ отмечен у пациентов 1-й подгруппы с моноинфекцией ВЭБ, тогда как у детей 3-5-й подгрупп этот показатель был, по средним данным, в 5-6 раз ниже. Следует особо отметить, что при этом средний уровень ИФН- $\gamma$  в ЦСЖ пациентов 4-й и 5-й подгрупп все же в 2,5-4 раза превышал его уровень в крови (51/20 и 43/11), тогда как в подгруппах 1-3 это соотношение было близким к 1. Повышение уровня ИЛ-4 в ЦСЖ обнаружено во 2-й, 4-й и 5-й подгруппах,

причем только в 5-й — с двукратным превышением этого показателя в крови (108/57). В целом, разделение пациентов с ДЭМ по спектру герпесвирусов позволило выявить особенности адаптивного противовирусного иммунного ответа, о которых можно судить по соотношению ответа ЦК Th1 (ИФН- $\gamma$ ) и Th2 (ИЛ-4), что иллюстрируют данные таблицы 44.

Таблица 44. – Соотношение уровней ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4 (по средним данным) у пациентов с ДЭМ на 1-й неделе болезни при моно- или сочетанной инфекции с различным спектром герпесвирусов

Материал	Герпесвирусы-возбудители ДЭМ (№ подгруппы)				
	ВЭБ (1)	ВВЗ+ВГЧ6+ ВПГ (2)	ЦМВ+ВГЧ6+ ВПГ+ВЭБ (3)	ВВЗ+ВЭБ+ ВГЧ6 (4)	ВГЧ6+ВЭБ (5)
Кровь	9,3	2,2	1,1	0,2	0,2
ЦСЖ	12,8	1,7	1,4	0,4	0,4

Анализ данных, представленных в таблице 44, показал, что эффективный противовирусный адаптивный ответ Th1-типа наиболее выражен у детей с ДЭМ при моно-инфекции ВЭБ. Все варианты сочетанной инфекции сопряжены с резким снижением уровня ИФН- $\gamma$  как в крови, так и в ЦСЖ (таблица 44). У детей подгруппы 2 это могло быть связано с иммуносупрессивным эффектом совместного действия ВВЗ и ВГ6, отмеченного выше при ЭФ в отношении продукции ИФН- $\gamma$  (таблица 45). Следует отметить, что в спектре возбудителей у пациентов остальных трех подгрупп присутствует сочетание ВЭБ и ВГЧ-6, которое в подгруппах 4 и, особенно, 5, сопровождается смещением баланса Th1/Th2 в пользу Th2 как в системном, так и локальном интратекальном иммунном ответе. Этот сдвиг характеризуется не только снижением концентраций ИФН- $\gamma$ , но и ростом уровня ИЛ-4, который наиболее выражен в ЦСЖ пациентов 4-й и 5-й подгрупп (таблица 45). Обращает на себя внимание, что у детей 4-й и 5-й подгрупп также имеет место тенденция к снижению

системного ответа ИЛ-10 (по сравнению с показателями в подгруппах 1-3), что могло быть связано с дефицитом Treg, главных продуцентов ИЛ-10 в адаптивном иммунном ответе. В ситуации недостаточности эффективного противовирусного ответа Th1-типа, по-видимому, происходит дополнительная активация клеток врожденного иммунитета, с выраженным усилением системной продукции ФНО- $\alpha$  у детей 3-5-й подгрупп и локальной его продукции у пациентов 2-й и 5-й подгрупп. Представленные результаты свидетельствуют о том, что сочетание ВЭБ и ВГЧ-6 вызывает существенную аберрацию противовирусной защиты, которая заключается в редукции ответа не только ИФН- $\gamma$ , но и ИЛ-10, что сильнее всего проявляется у пациентов 4-й и 5-й подгрупп.

У детей с РС ранее было установлено, что в периоде ремиссии РРРС содержание в сыворотке крови цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-4 существенно ниже «нормы», а уровни ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$  остаются в ее пределах. Однако в периоде обострения, сопровождающегося активацией герпесвирусной инфекции, наблюдается значительный рост концентраций ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИФН- $\gamma$  (но не ИЛ-4), особенно выраженный при тяжелом обострении (Железникова Г.Ф. с соавт., 2015; Суровцева А.В., 2015). В ходе настоящего исследования проведено сравнение сывороточных концентраций тех же ЦК в периоде обострения РРРС у пациентов с разным спектром выявленных герпес-вирусов (таблица 45).



Таблица 45. – Характеристика цитокинов (в крови и ЦСЖ) у больных с рецидивирующе-ремиттирующим типом течения рассеянного склероза в период обострения в динамике заболевания в зависимости от этиологического спектра (n=50).

Этиология		1	2	3	4	5
Цитокины пг/мл		ВЭБ n=11	ВЭБ+ВГЧ6+ВПГ n=9	ВВЗ+ВЭБ+ВГЧ6+ВП Г n=5	ВГЧ6+ВЭБ n=25	норма в крови n=10
ИЛ-1β	К	46±13	54±9	34±11	26±11	27±7
	Ц	9,6±0,4	11±0,1	<u>5,0±0,5</u> (1,2)	<u>4,1±0,5</u> (1,2)	
ИЛ-6	К	57±18	64±14	51±18	34±12**	48±10
	Ц	16±7	16,5±4	18±2	<u>2,1±1,7</u>	
ИЛ-8	К	257±39*	213±28*	<u>117±25*</u> (1)	<u>68±17</u> (1,2)	49±11
ИЛ-10	К	111±17*	107±15*	62±17*	<u>27±10,4*</u> (1)	4,8±2,8
ИФН-α	К	18±12	20±10	17±9	11±5	10±7
ИФН-γ	К	84±11*	76±14*	<u>31±7</u> (1,2)	<u>25±11</u> (1,2)	26±8
	Ц	31±5	29±6	19±3**	<u>11±1,0</u> (1,2)	
ИЛ-4	К	26±9	27±11	<u>62±8</u> (1)	<u>74±12</u> (1,2)	51±7
	Ц	9,3±6,1	21±2	17,4±8,2	<u>5,7±0,2</u> (2)	

Примечания: \* - достоверное отличие от нормы ( $P < 0,05$  и менее), подчеркнуто — от групп, начиная с 1-й (моноВЭБ).  
\*\* — тенденция. К – кровь, Ц – ЦСЖ.

Содержание в крови ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 оказалось несколько выше «нормы» (ИЛ-1 $\beta$ ) или в ее пределах (ИЛ-6), при наименьших значениях у детей с сочетанием ВЭБ и ВГЧ-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) (рисунок 59).

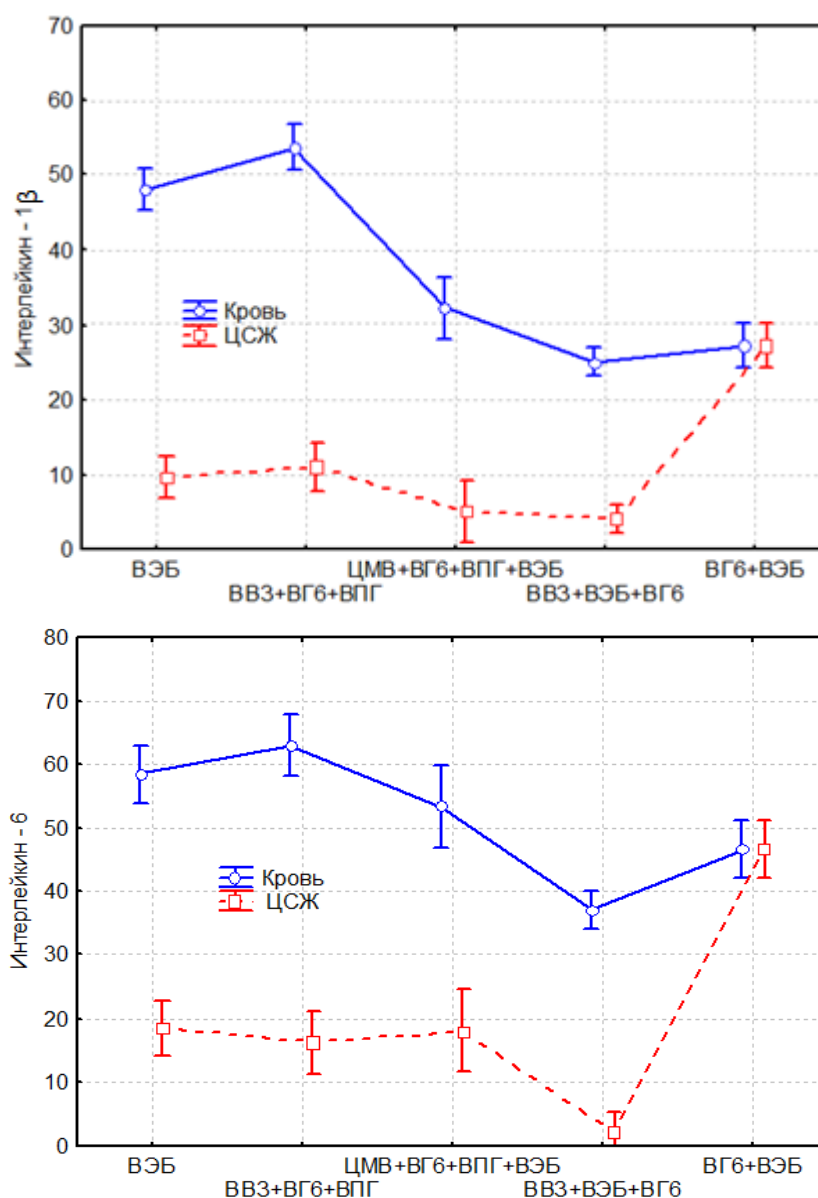


Рисунок 59. – Динамика и уровни достоверности интерлейкина-1 $\beta$  и интерлейкина-6 в крови пациентов с рецидивирующе-ремитирующим типом течения рассеянного склероза в зависимости от этиологии

Выявлено, что уровни в крови цитокина Th1-типа ИФН- $\gamma$  были существенно повышенными в 1-й и 2-й подгруппах, но не в 3-й или 4-й (рисунок 60).

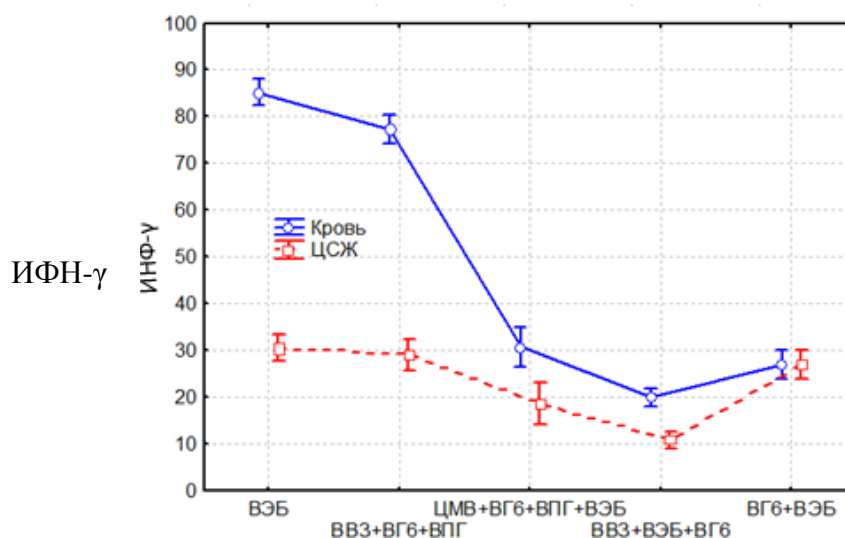


Рисунок 60. – Динамика и уровни достоверности интерферона- $\gamma$  в крови пациентов с рецидивирующе-ремитирующим типом течения рассеянного склероза в зависимости от этиологии

Наоборот, содержание в циркуляции цитокина Th2-типа ИЛ-4 нарастало относительно «нормы» только у пациентов двух последних подгрупп (рисунок 61).

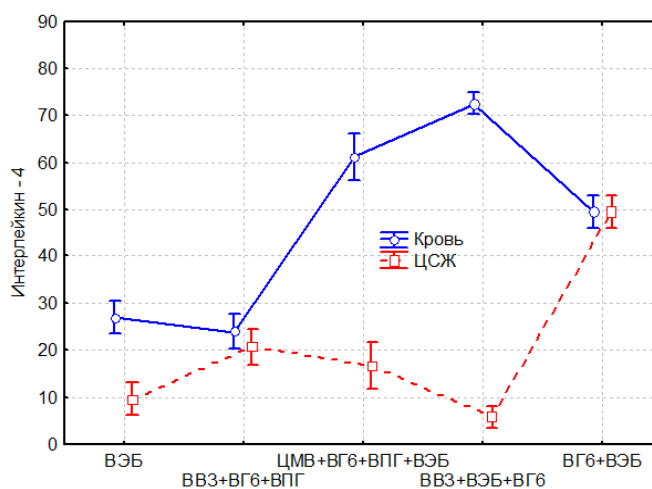


Рисунок 61. – Динамика и уровни достоверности интерлейкина-4 в крови пациентов с рецидивирующе-ремитирующим типом течения рассеянного склероза в зависимости от этиологии

Следовательно, при РРРС имеет место такое же изменение баланса системного ответа цитокинов Th1/Th2 в случаях сочетанных герпесвирусных инфекций, как это отмечено при ДЭМ. Это наглядно демонстрирует таблица 46.

Таблица 46. – Соотношение уровней ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4 у детей с РРРС в периоде обострения при моно- или сочетанной инфекции с разным спектром герпесвирусов

Материал	Герпесвирусы (№ подгруппы)			
	ВЭБ (1)	ВЭБ+ВГЧ-6+ВПГ (2)	ВВЗ+ВЭБ+ВГЧ-6+ВПГ (3)	ВЭБ+ВГЧ-6 (4)
Кровь	3,2	2,8	0,5	0,3
ЦСЖ	3,3	1,4	1,1	1,8

В ЦСЖ различия в содержании ЦК ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 у пациентов 1-2-й подгрупп и 3-4-й были сходными с описанными выше при сравнении их уровней в крови. Концентрации в ЦСЖ ИЛ-1 $\beta$  оказались примерно вдвое ниже в 3-й и 4-й подгруппах, чем в 1-й и 2-й (таблица 46), но уровень ИЛ-6 был значительно редуцирован только у больных 4-й подгруппы (ВЭБ+ВГЧ-6). Содержание ИФН- $\gamma$  в ЦСЖ детей 3-й и 4-й подгрупп было относительно низким, но уровень ИЛ-4 не возрастал, как в крови, чему соответствовало преобладание ИФН- $\gamma$  над ИЛ-4 в локальном балансе Th1/Th2 в отличие от системного (таблица 46). В целом, у больных РРРС с сочетанной ВЭБ+ВГЧ-6 инфекцией, уровни ЦК врожденного иммунитета ИЛ-1 $\beta$ , 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 герпесвирусов. Адаптивный иммунитет Th1-типа также в этой подгруппе был редуцирован, но на локальном уровне сохранялось некоторое преобладание ИФН- $\gamma$  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 герпесвирусов вносит свой вклад в модуляцию ответа ЦК, смягчая эффект ВЭБ+ВГЧ-6 (ВПГ) или действуя в синергизме с ним (ВВЗ). Об этом свидетельствуют значения сывороточных уровней ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4 во 2-й подгруппе, сближающие их с 1-й или, напротив, в 3-й подгруппе, сближающие их с 4-й.

Таким образом, анализ ответа цитокинов в зависимости от спектра выявленных герпес-вирусов показал важное патогенетическое значение сочетаний конкретных герпес-вирусов при воспалительных заболеваниях ЦНС у детей. Особого внимания требуют ко-инфекции, ассоциированные с подавлением продукции ИФН- $\gamma$  и ведущие к пролонгированию фазы продуктивной герпесвирусной инфекции. Это сочетанные инфекции ВВЗ+ВГЧ-6 при ЭФ, ДЭМ и РРС, а также ВЭБ+ВГЧ-6 при ДЭМ и РРС, характеризующиеся выраженным иммуносупрессивным эффектом. Выявление этих неблагоприятных сочетаний герпес-вирусов в дальнейшем может быть использовано в целях прогноза течения заболевания и своевременной коррекции терапии.

## 5.2. Сравнительная характеристика лабораторных показателей проницаемости гематоэнцефалического барьера и интратекального синтеза иммуноглобулина G при энцефалите, диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей

С целью уточнения патобиохимических паттернов дифференциальной диагностики ЭФ, ДЭМ и РС проведена сравнительная характеристика лабораторных показателей проницаемости ГЭБ и интратекального синтеза Ig G у 56 детей в возрасте от 10 до 17 лет, из них у 14 детей имел место ЭФ (12 - в острый период заболевания, двое – 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). Лабораторные методы включали

стандартные исследования ЦСЖ (общий белок, цитоз), определение концентраций альбумина и Ig G в ЦСЖ и сыворотке крови с последующим расчетом белковых индексов (альбуминового, иммуноглобулинового, индекса интратекального синтеза Ig G). В ходе проведения сравнительного анализа 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 Ig G от контрольной группы, тогда как в ЦСЖ обнаружено превышение концентрации Ig G при нормальном уровне альбумина (таблица 47).

Таблица 47. – Характеристика лабораторных показателей при энцефалите, демиелинизирующем энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей в крови и ЦСЖ

Группы больных (n)	Лабораторные показатели (X <sub>ср.</sub> ± m)					
	Сыворотка крови		ЦСЖ		Индексы	
	альбумин (г/л)	Ig G (г/л)	альбумин (мг/дл)	Ig G (мг/дл)	альбумин	Ig G
ЭФ (n=12) острый период	45,6±1,95	10,6±1,0	20,8±3,1	6,01±1,3 <sup>x</sup>	4,68±0,73	4,36±0,79 <sup>x</sup>
ДЭМ (n=11) обострение	46,4±2,04	8,96±0,7 <sup>o</sup>	17,5±2,1	3,91±1,2	3,61±0,5	5,18±1,89 <sup>x</sup>
РС (n=19) обострение	49,7±1,49	13,9±1,2	16,53±2,0	7,78±1,2 <sup>x</sup>	3,38±0,42	5,16±0,74 <sup>x</sup>
РС ремиссия (n=9)	47,7±2,24	8,95±1,21	14,23±0,7	4,23±1,04	3,47±0,42	4,63±1,15 <sup>x</sup>
«норма» (n=16)	46,3±1,55	10,8±1,01	12,6±1,5	2,01±0,43	2,71±0,3	1,61±0,37

Примечание: x – достоверное отличие по сравнению с нормой; o – достоверное отличие при обострении или ремиссии между ДЭМ и РС

Выявлено, что имело место незначительное увеличение альбуминового индекса только при ЭФ и обострении ДЭМ, тогда как иммуноглобулиновый индекс значительно превышал норму во всех группах пациентов, что свидетельствовало о выраженном интратекальном гуморальном иммунном ответе при незначительном увеличении проницаемости ГЭБ.

Индекс интраккального синтеза (ИИС) IgG в контрольной группе составил в среднем  $0,64 \pm 0,16$  (диапазон 0,3-1,0). Во всех группах пациентов отмечен значительный разброс этого показателя (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). Максимальная частота встречаемости увеличенного ИИС IgG выявлена у детей с РС (при обострении РС - 74%, в стадии ремиссии - 67%), что свидетельствовало о продолжении этого процесса даже в случае отсутствия клинических проявлений обострения заболевания (таблица 48).

Таблица 48. – Частота встречаемости увеличенного индекса интраккального синтеза иммуноглобулина G при энцефалите, демиелинизирующем энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей

Заболевание	Частота встречаемости отклонений ИИС IgG от «нормы» (% , абсолютные значения)	
	В пределах «нормы» (до 1)	Выше «нормы» (больше 1)
ЭФ (острый период)	58 (7 из 12)	42 (5 из 12)
ЭФ (ремиссия)	50 (1)	50 (1)
ДЭМ (обострение)	45 (5 из 11)	55 (6 из 11)
ДЭМ (ремиссия)	40 (3)	45 (3)
РС (обострение)	26 (5 из 19)	74 (14 из 19)
РС (ремиссия)	33 (3 из 9)	67 (6 из 9)

Для уточнения патогенетического и диагностического значения ИИС IgG при ЭФ, ДЭМ и РС анализ клиничко-лабораторных данных проведен по подгруппам в зависимости от его величины. В первую подгруппу («1») включены дети, у которых ИИС IgG не превышал диапазон нормы (до 1), во вторую («2») – дети с умеренным увеличением ИИС (от 1 до 2), в третью («3») – с выраженным ИИС IgG (более 2-х).

### 5.2.1 Клинико-лабораторные показатели у детей при энцефалите

У детей в остром периоде ЭФ в целом по группе не обнаружено существенных отклонений от нормы стандартных показателей ЦСЖ (общее содержание белка - в среднем  $0,32 \pm 0,07$  г/л, цитоза -  $9,12 \pm 2,3 \times 10^6$ /л). Лишь у 3-х детей с ЭФ, вызванным ВВЗ, выявлено увеличение общего белка до 0,6-1,84 г/л и цитоза до  $195,0 \times 10^6$ /л, что ассоциировалось с выраженными проявлениями общеинфекционной и общемозговой симптоматики. У 7-и из 12 больных обнаружено существенное увеличение альбуминового (от 4,3 до 16,8) либо иммуноглобулинового индексов (3,57-23,1). Большинство (64,3%) пациентов, вошли в подгруппу «1», двое - в подгруппу «2», трое - в подгруппу «3». У детей подгруппы «1» выявлена сочетанная герпесвирусная этиология заболевания (2-3 герпес-вируса). У 5-и пациентов заболевание манифестировало судорожным синдромом, имеющим вторично-генерализованный характер. В клинической картине у 4-х детей на фоне умеренных общеинфекционных и общемозговых проявлений в виде вялости, головной боли, тошноты имело место неглубокое нарушение сознания до уровня оглушения. Обращала на себя внимание выраженная очаговая симптоматика: в 2-х случаях атактические нарушения до степени невозможности самостоятельно сидеть, горизонтальный нистагм, моторная афазия, пирамидные парезы. Остальные трое детей этой подгруппы поступили в крайне-тяжелом состоянии, в мозговой коме, что потребовало проведения искусственной вентиляции легких в течение 4-6 дней. У них наблюдались нарушения функции черепно-мозговых нервов в виде диплопии, офтальмоплегии, наличие выраженной пирамидной недостаточности. Все эти дети в качестве ургентной терапии получали пульс-терапию гормонами в течение 3-5 дней, массивную антибактериальную (цефалоспорин III) и противовирусную терапию. Для детей этой подгруппы характерным было торпидное течение заболевания, медленный затяжной регресс очаговых симптомов в течение 6-8 недель и наличие органического дефицита во всех случаях при выписке.



У двух детей подгруппы «2» заболевание характеризовалось наличием общеинфекционных и общемозговых симптомов в виде головной боли, развитием генерализованных судорог, купирующихся самостоятельно. Очаговые симптомы были умеренно выраженными в виде глазодвигательных нарушений, экстрапирамидной недостаточности, гемипареза с появлением на 2 и 3 день заболевания. Пациенты этой группы не получали гормоны. Течение заболевания было благоприятным с выздоровлением в течение 3-х недель. Характерными лабораторными признаками явились незначительно увеличенные концентрации IgG в ЦСЖ и иммуноглобулиновый индекс.

При анализе клинических проявлений ЭФ у детей 3-ей подгруппы установлено острейшее начало заболевания с преобладанием общеинфекционных и общемозговых симптомов над очаговыми симптомами. Заболевание развилось на фоне температуры до 39°C при наличии выраженных симптомов интоксикации, головной боли, повторной рвоты, нарушении сознания до степени оглушения/сомнолентности. Очаговые симптомы были умеренно выраженными и характеризовались наличием атаксии, гемипареза и поражением 3-й и 6-й пары черепно-мозговых нервов. В ЦСЖ имел место незначительный лимфоцитарный плеоцитоз ( $45,0 \pm 7 \cdot 10^6/\text{л}$ ), протеинракия – до 0,7 г/л. Концентрация IgG в ЦСЖ, иммуноглобулиновый индекс были повышены у всех детей, альбуминовый индекс превышал норму только у одного больного из трех. На МРТ головного мозга выявлялись очаги в пределах одного полушария, неправильной формы, сопровождались явлениями отека и масс-эффекта. Однако течение заболевания в этих случаях было благоприятным с выздоровлением в течение 3-х недель. Обращало на себя внимание, что эти дети не получали гормональную терапию в остром периоде заболевания, получали парентерально рекомбинантные интерфероны, как препараты с противовирусным действием.

На основании клинико-лабораторных сопоставлений можно предположить, что недостаточность интратекального синтеза IgG была характерна для детей с судорожным статусом, находящихся на комплексной противосудорожной терапии. Не исключено, что снижению ИИС способствовала также

интратекальная сочетанная герпесвирусная инфекция. Увеличение ИИС IgG было характерным для более благоприятного течения ЭФ, протекающего без судорожного синдрома и необходимости перевода на искусственную вентиляцию легких. У двух детей с ЭФ, имеющими затяжное и хроническое течение, результаты лабораторного обследования существенно отличались. У ребёнка с хроническим течением клещевого энцефалита (болен в течение двух лет), с грубым органическим поражением ЦНС в виде Кожевниковской эпилепсии, гемипареза ИИС Ig G был в норме (0,43), также как и все остальные лабораторные показатели. Другая пациентка, 11 лет, обследована в период поздней реконвалесценции (5 месяцев от начала герпетического энцефалита) на фоне приёма противовирусных препаратов (фамцикловир + рекомбинантный интерферон альфа 2b). В клинической картине выявлено наличие гемипареза и нарушение корковых функций в виде расстройства речи, письма и чтения. В этом случае ИИС Ig G оказался увеличенным до 1,43, на фоне незначительного (в 1,3 раза) увеличения альбуминового, иммуноглобулинового индекса, уровня альбумина в сыворотке крови, IgG в ЦСЖ. Различия в лабораторных показателях у этих детей, возможно, обусловлены обследованием в разные периоды заболевания. Очевидно, спустя 2 года у первого больного сформировалось устойчивое патологическое состояние без признаков нарушения проницаемости ГЭБ, тогда как у больной 11 лет имеются признаки пролонгированного интратекального воспаления, сопровождающегося нарушением проницаемости ГЭБ и синтезом иммуноглобулина G.

### 5.2.2 Клинико-лабораторные показатели при диссеминированном энцефаломиелите

Благодаря проведенному исследованию, установлено, что при ДЭМ у детей при обострении отсутствуют выраженные отклонения от нормы стандартных ликворологических показателей, концентраций альбумина и Ig G в сыворотке крови при увеличении концентрации Ig G в ЦСЖ и

иммуноглобулинового индекса (таблица 48). ИИС IgG у 5 детей (45%) не превышал норму, у остальных 6 (55%) имел различную степень увеличения.

У детей подгруппы «1», не выявлено значимых нарушений проницаемости ГЭБ (альбуминовый индекс в норме, или незначительно увеличен). В ЦСЖ уровень IgG был ниже нормы у 3-х больных, в пределах нормы - у 2-х. Заболевание у всех детей этой подгруппы развивалось остро в течение 4-7 дней на фоне субфебрильной температуры, непостоянной головной боли с развитием судорожно-коматозного статуса, появления выраженной полиморфной симптоматики в виде атаксии, сочетанных пирамидных церебральных и спинальных парезов, вплоть до параличей, бульбарных парезов, симптоматической эпилепсии. По тяжести состояния пациенты этой подгруппы получали пульс-терапию гормонами №3-5, плазмаферез №3, внутривенные иммуноглобулины, антиконвульсанты. У всех детей имели место множественные очаги измененного сигнала (3-8 очагов в головном и спинном мозге). Дети этой группы имели медленную обратную динамику очаговых симптомов в течение 4-5 месяцев с неблагоприятным исходом, выраженным двигательным дефицитом, инвалидизирующим пациента.

Выявлено, что у двоих детей значение ИИС Ig G было в диапазоне 1,0-2,0 («2» подгруппа), у 4-х – превышало 2 («3» подгруппа). Заболевание у детей в этих подгруппах имело сходное течение: манифестировало умеренными общемозговыми симптомами в виде головной боли, рвоты, нарушения сознания до уровня сомноленции. У пациентов второй подгруппы обнаружено также увеличение концентрации IgG в ЦСЖ и иммуноглобулинового индекса. У одного ребенка 2-й подгруппы, преобладали чувствительные и пирамидные церебральные расстройства, поражение глазодвигательных нервов (III, IV, VI пары). На МРТ фиксировали по одному очагу перивентрикулярно и субкортикально и на уровне С<sub>2</sub>-С<sub>3</sub>. У другого ребенка исследование ИИС IgG проведено через 3 месяца после острого периода, когда у больного после регресса симптомов выявлен новый один очаг демиелинизации 1×1 см в белом веществе без клинических симптомов и ухудшения состояния, ИИС IgG составил 1,5.

Больному проведен курс противовирусной терапии в сочетании с холиномиметиком центрального действия (холин альфосцерат), на фоне лечения отмечена клиничко-нейровизуализационная положительная динамика с нормализацией МРТ картины ЦНС. Для пациентов 3-ей подгруппы также было характерно увеличение уровня IgG в ЦСЖ и иммуноглобулинового индекса, в отдельных случаях многократное (от 9 до 14 раз по сравнению с нормой). У 2-х детей этой подгруппы имело место острое начало с преобладанием общеинфекционных, менингеальных, общемозговых симптомов и нарушением сознания до уровня оглушенности. В очаговой симптоматике преобладали пирамидные расстройства, имеющие рефлекторный характер, мозжечковые нарушения и нарушение функции черепно-мозговых нервов. Гормональную терапию эти дети не получали. В обоих случаях подтверждена интратекальная активация сочетанной герпесвирусной инфекции (ВЭБ+ВВЗ и ВЭБ+ВГЧ-6). Течение заболевания было благоприятным с регрессом симптоматики в течение 2-х месяцев. У 1 ребенка имело место наличие умеренных общеинфекционных проявлений в течение 10 дней в виде субфебрильной температуры, головной боли, головокружения, затем появления очаговой симптоматики в виде пирамидных церебральных и спинальных парезов, мозжечковых нарушений, поражения глазодвигательных нервов (III, IV, VI пары). Заболевание имело быструю обратную динамику в течение 4-х недель. В одном случае заболевание манифестировало с клиники ретробульбарного неврита в виде боли в области глазного яблока слева с преходящим снижением остроты зрения с появлением чувствительных нарушений на фоне субфебрильной температуры и умеренно выраженных общемозговых симптомов в виде головной боли и повторной рвоты. На МРТ обнаружено наличие 2-х очагов демиелинизации (1×1,5 см и 1,0×2,0 см) в белом веществе головного мозга. Больная получила внутривенный иммуноглобулин G в течение 3-х дней и 2 сеанса плазмафереза. Течение заболевания было благоприятным с регрессом симптомов в течение 3-х недель.

В ходе проведенного исследования в динамике заболевания выявлено, что у трех детей в стадии ремиссии через 1 год после острого периода ДЭМ на фоне

выраженных инвалидизирующих последствий в виде двигательных нарушений, симптоматической эпилепсии, глазодвигательных расстройств (косоглазие), содержание IgG в ЦСЖ у двоих – было ниже нормы, у 1-го – незначительно увеличено, параллельно с увеличением иммуноглобулинового индекса. Ни у одного из 3-х обследованных больных не обнаружено превышения показателей «нормы» при расчете ИИС IgG. Следует отметить, что в этот период течения ДЭМ дети получали противосудорожную терапию, ноотропы и препараты с противовирусным действием.

### 5.2.3. Клинико-лабораторные показатели при рассеянном склерозе

Анализ лабораторных данных у детей с РС как при обострении, так и ремиссии, показал, что концентрации альбумина и иммуноглобулина G в сыворотке крови в среднем не имели достоверных отличий от «нормы», превышая её лишь в части случаев (таблица 52). Не отличался от «нормы» и альбуминовый индекс, что свидетельствовало об отсутствии увеличения проницаемости ГЭБ при РС у детей. В то же время при обострении РС у большинства обследованных детей обнаружено увеличение в ЦСЖ концентрации IgG и усиление интратекального синтеза IgG. У детей в стадии ремиссии достоверных отличий от «нормы» этих показателей не выявлено.

При клинико-лабораторном анализе в зависимости от уровня ИИС IgG обнаружено, что лишь у пяти детей (26%) при обострении РС ИИС IgG не превышал 1 (подгруппа «1»). Уровень IgG в сыворотке крови у этих детей был увеличен в 80% случаев, что свидетельствовало о напряжении системного гуморального иммунного ответа. Концентрация IgG в ЦСЖ и иммуноглобулиновый индекс были в норме у 2-х детей, незначительно увеличены у 2-х пациентов, снижены у одного ребёнка. Оценка по шкале EDSS у детей этой подгруппы была  $7,8 \pm 0,9$  баллов, т.е. дети на момент обострения имели тяжелые инвалидизирующие проявления, частые (4-5) обострения, длительность

заболевания была 3-5 лет. При МРТ головного мозга новых очагов не отмечено ни в одном случае, хотя обращало на себя внимание наличие множественных (13-18) очагов, не накапливающих контраст, расположенных и инфратенториально, и перивентрикулярно, и в мозолистом теле, и в спинном мозге в грудном отделе. Не выявлено значимых отклонений от нормы стандартных ликворологических показателей. 2 ребенка из этой группы получали интерфероны как препараты I линии для лечения РС. Нельзя исключить, что у пациентов этой группы дегенеративный процесс был основным в течении РС, поскольку выраженными были и тяжелые инвалидизирующие проявления, и множественные очаги измененного сигнала, не накапливающие контраст, что коррелировало с отсутствием увеличения ИИС IgG.

При анализе показателей у 8-и детей с РС (42%) 2-й подгруппы (значение ИИС IgG 1,0-2,0), установлено, что содержание IgG в сыворотке крови в 75% случаев превышало норму в 1,3-1,5 раза, в норме было лишь у 25% пациентов. Содержание IgG в ЦСЖ, иммуноглобулиновый индекс были выше нормальных значений у всех больных. Альбуминовый индекс при этом превышал нормальный диапазон только у 1-го больного. Длительность заболевания у детей этой группы составила 2-3 года, чаще с 2-3 обострениями, реже с 4-5. Оценка по шкале EDSS составила  $7,3 \pm 0,9$  баллов. У 3-х детей этой группы на период обследования имело место клиничко-нейровизуализационное обострение: нарастала прежняя симптоматика, появилась новая в виде императивных позывов, выраженное одностороннее снижение остроты зрения, нарушение глубокой чувствительности. При МРТ головного мозга выявлено увеличение размеров старых очагов и появление новых с признаками воспаления. Стандартные ликворологические показатели не были изменены. У 5-и детей этой группы на момент обострения была диагностирована реактивация хронической сочетанной (ВПГ+ВЭБ+ВГЧ-6) герпесвирусной инфекции, лимфопролиферативный синдром. У этих пациентов в клинической картине имело место нарастание прежней симптоматики в виде преходящего нарушения поверхностной и глубокой чувствительности, пареза глазодвигательных нервов, пирамидных спинальных и церебральных парезов. На

МРТ наблюдались одновременно очаги накапливающие и не накапливающие контраст, что указывает на сохраняющееся воспаление в очагах. У 3-х детей из этой группы, заболевание которых в момент дебюта манифестировало в виде ДЭМ, в последующем имела место трансформация ДЭМ в РС на протяжении 1-3 лет, о чем свидетельствовали клиничко-нейровизуализационные данные. Следует отметить, что у 3-х пациентов данной группы как в момент дебюта, так и в динамике показатели ИИС IgG были стабильно умеренно увеличены 1,1; 1,7; 1,9 соответственно.

Выраженное увеличение ИИС IgG (больше 2,0) выявлено у 6-и детей с РС. Только в двух случаях отмечено увеличение альбуминового индекса. Концентрация IgG в сыворотке крови была увеличена только у 3-х детей, тогда как уровень IgG в ЦСЖ, иммуноглобулиновый индекс превышали показатели контрольной группы в 100% случаев. У одного ребенка имело место максимальное увеличение IgG в ЦСЖ (в 8 раз), увеличение иммуноглобулинового индекса в 16 раз, ИИС IgG в 9,4 раза, что коррелировало с выраженностью клинических проявлений в виде атаксии, нарушения поверхностной и глубокой чувствительности, пареза глазодвигательных нервов, пирамидных спинальных и церебральных парезов. Оценка по шкале EDSS в период обострения у этих детей составила в среднем  $6,4 \pm 0,6$  баллов. Для детей этой группы, поступивших в период обострения, характерным было наличие плеоцитоза в ЦСЖ до  $50,7 \pm 10,2 \cdot 10^6$  /л при нормальном или незначительно увеличенном содержании общего белка –  $0,33 \pm 0,28$  г/л. При МРТ исследовании обнаружено появление новых очагов измененного сигнала перивентрикулярно, субкортикально и в спинном мозге. Общее количество очагов достигало 12-ти, из них 5-6 новых, половина из них накапливала контраст. Вероятно, у детей этой группы преобладал воспалительно-демиелинизирующий процесс, а дегенеративный - был в периоде относительной ремиссии. У 3-х пациентов на момент обострения была диагностирована реактивация сочетанной (ВЭБ+ВГЧ6 типа) инфекции. Все дети этой группы в период обострения получали внутривенное введение IgG №3, 3 сеанса плазмафереза, трое детей с

диагностированной у них реактивацией хронической сочетанной герпесвирусной инфекции получали внутривенные инфузии ацикловира в течение 2-х недель, на фоне которой имела место отчетливая положительная динамика с существенным регрессом неврологических проявлений и стабилизацией состояния.

В стадии ремиссии РС обнаружено, что у 3-х детей ИИС IgG был в пределах нормы (подгруппа «1»), незначительно увеличен у 5 больных («2» подгруппа), значительно – у одного ребенка (2,96). Альбуминовый индекс не превышал норму у большинства обследованных детей (8 из 9). Содержание IgG в ЦСЖ было снижено у 2-х детей подгруппы «1». У больных подгруппы «1», заболевание имело рецидивирующе-ремиттирующий характер. Эти пациенты были тяжелыми по основному заболеванию, по шкале EDSS около 7,5 баллов. На МРТ определялось 11-14 очагов в головном и спинном мозге, не накапливающих контраст. Стандартные ликворологические показатели не были изменены. Заболевание протекало с частыми обострениями 3-5 раз в год. У этих детей не определялась активация хронической инфекции. У детей 2-й подгруппы концентрация IgG в ЦСЖ была увеличена и составила в среднем  $6,4 \pm 0,87$  мг/дл, ИИС IgG  $1,67 \pm 0,13$ . Дети второй подгруппы также поступили для профилактического лечения. Обращает на себя внимание, что у 3-х пациентов из этой группы имела место трансформация ДЭМ в РС в течение 2-3 лет. Эти пациенты по шкале EDSS  $7,2 \pm 0,8$  балла на момент обследования имели на МРТ от 9 до 14 очагов в головном и спинном мозге, во всех случаях 1/3 очагов накапливала контрастное вещество. Стандартные показатели ЦСЖ были в норме. У 3-х пациентов выявлена активация хронической сочетанной герпесвирусной инфекции, по поводу чего они получали противовирусную терапию. У одного больного с высоким уровнем ИИС IgG имела место трансформация ДЭМ в РС, давность заболевания составила 2 года, у двух других давность заболевания составила около 3 лет. У всех больных установлена хроническая персистирующая сочетанная герпесвирусная инфекция (ВЭБ+ВГЧ-6+ВВЗ и ВЭБ+ВГЧ-6). На момент обследования по шкале EDSS -  $5,5 \pm 0,1$  балла, в анамнезе 3-5 обострений. Больные поступили для профилактического лечения (плазмаферез,



цитокиноterapia). При МРТ обследовании, проведенном накануне поступления, выявлены от 11 до 15 очагов измененного сигнала в головном мозге, половина из которых накапливала контраст. Нарастала и неврологическая симптоматика в виде снижения зрения на один глаз, расстройство чувствительности и координации, правосторонний гемипарез. Следует отметить, что ликворологические показатели были в норме. Не исключено, что в данных случаях преобладающим был воспалительно-демиелинизирующий характер интратекального процесса.

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 ГЭБ, активации системного и локального гуморального иммунного ответа, интратекальном 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 клинико-нейровизуализационных проявлений при увеличении концентрации иммуноглобулина IgG в ЦСЖ и усилении его интратекального синтеза. Характер и выраженность интратекального процесса зависел от особенностей терапии: применение кортикостероидов и противосудорожных препаратов, а также интратекальная активация герпесвирусной инфекции препятствовали интратекальному синтезу IgG, что являлось неблагоприятным фактором в формировании исходов заболевания, тогда как своевременное применение этиотропной терапии (противовирусной) и внутривенного IgG способствовало активации интратекального синтеза IgG, что коррелировало с благоприятным

течением ЭФ и ДЭМ, несмотря на тяжесть заболевания. Тогда как, при РС у детей выявлялись особенности патобиохимических изменений вне зависимости от периода заболевания: обострения и ремиссии. Как в период обострения, так и ремиссии нормальные показатели плеоцитоза 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, и выраженными инвалидизирующими проявлениями по шкале EDSS -  $7,8 \pm 0,9$ , что, вероятно, является отражением интратекального дегенеративного процесса. С другой стороны, в период обострения и ремиссии повышение плеоцитоза и содержания в ЦСЖ IgG, иммуноглобулинового индекса и ИИС IgG, при нормальной проницаемости ГЭБ, наличие множественных очагов на МРТ, как накапливающих, так и не накапливающих контраст, наличие реактивации хронической сочетанной инфекции (ВЭБ, ВПГ, ВГЧ-6), вероятно, указывающих на текущий воспалительно-демиелинизирующий характер интратекального патологического процесса, на активность и течение которого оказывало существенное влияние применение внутривенных иммуноглобулинов, противовирусных препаратов и проведение плазмафереза как в период обострения, так и в период ремиссии. Выявлено, что в случае обострения РС, ассоциированного с реактивацией хронической герпесвирусной инфекцией, ИИС IgG нарастал, что, вероятно, обусловлено дополнительной активацией гуморального иммунного ответа.

Все вышесказанное свидетельствует о разнонаправленных механизмах интратекальных патобиохимических изменений у детей, зависящих как от характера и периода заболевания, так и от наличия хронической инфекции, особенностей этио-патогенетической терапии, что определяет дифференцированный подход к тактике ведения с учетом состояния проницаемости ГЭБ и интратекального синтеза Ig.

### 5.3 Повреждение эндотелия сосудов, ассоциированное хронической инфекцией, в патогенезе демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей

Ранее в нашем центре Егоровой Е.С. (2010) было доказано, что у детей при ЭФ имеет место генерализованный васкулит, наиболее выраженный при герпесвирусной этиологии заболевания (ВВЗ и ВПГ), и определена его роль в развитии и продолжительности клинических проявлений. В данном исследовании подтверждено значение повреждения сосудов, в том числе и церебральных, в формировании тяжести и исходов ЭФ. Представляем клинические наблюдения, подтверждающие развитие инфекционных васкулитов в генезе ЭФ.

#### Клиническое наблюдение.

Больной С., 8 лет, диагноз окончательный: острый менингоэнцефалит, вызванный ВВЗ. Госпитализация в ДНКЦИБ 19.12.2016 г., летальный исход 28.12.2016 г. История болезни № 14014. Из анамнеза жизни известно, что мальчик от 1-й беременности и срочных родов путем кесарева сечения из-за слабости родовой деятельности. На 4-е сутки после рождения был переведен в ДГБ №1 для лечения гипоксически-ишемического поражения ЦНС и геморрагической болезни новорожденных. В связи с данным заболеванием пациент находился в стационаре в течение 3-х недель. Дальнейшее развитие - по возрасту. Простудные заболевания - 3-4 раза в год. В июне 2006 г. в виду осложненного течения 1-й ревакцинации против туберкулеза (свищевая форма холодного абсцесса) получал лечение в ДИБ №3. 02.12.2016 г. (в инкубационном периоде ветряной оспы) был привит против гепатита В. Заболел ребенок ветряной оспой 11.12.2016 г. (подъем температуры до 37,5°C, необильная ветряночная сыпь на туловище). В дебюте заболевания ветряной оспой пациент имел контакт в семье по острой респираторно-вирусной инфекции. До 15.12.2016 г. у больного ежедневно появлялись «новые» элементы сыпи на фоне субфебрилитета. С 16.12 по 17.12.16 - улучшение самочувствия. 18.12.2016 г. (7 сутки заболевания) наблюдалось ухудшение состояния, что проявилось подъемом температуры до 39,3°C, повторными рвотами, головной болью, и больной госпитализируется в ДНКЦИБ

19.12. в 2 часа ночи с диагнозом: ветряночный энцефалит (?). Острая респираторно-вирусная инфекция с менингеальными явлениями (?). Состояние при поступлении в приемном покое расценивается как среднетяжелое за счет симптомов интоксикации (температура 38°C) и синдрома внутричерепной гипертензии (положительные менингеальные симптомы, головная боль, многократные рвоты). С поступления ставится диагноз ветряночный энцефалит, и больному назначается ацикловир, диуретики. В связи с необходимостью изоляции больной направляется в отдельный бокс реанимационного отделения. На следующие сутки (19.12.2016г.), несмотря на начатую терапию, у больного появляется очаговая (мозжечковая) неврологическая симптоматика в виде нистагма, статической и динамической атаксии. Исследование ЦСЖ выявляет симптомы серозного менингита (смешанный характер цитоза - 333/3: моноцитов - 123, нейтрофилов - 138, макрофагов - 2), нормальное содержание белка - 0,253 г/л. В клиническом анализе крови (19.12.16) определяется лейкоцитоз до  $19,4 \times 10^9$  с нейтрофилезом (палочки - 11%, сегменты - 69%), лейкопения - 17%, ускоренное скорости оседания эритроцитов - 22 мм в час. 19.12.2016 г. в 21 час 30 мин. у больного развиваются тонико-клонические судороги длительностью 5 минут, купированные введением антиконвульсанта. Назначается противосудорожная, антибактериальная стероидная терапия. 20.12.2016 г. состояние больного расценивается как тяжелое: продолжает лихорадить на фебрильных цифрах (38,5-39°C), сохраняются менингеальные и очаговые симптомы. В клиническом анализе крови от 20.12.16 наблюдается нарастание воспалительных изменений: лейкоцитоза до  $20,7 \times 10^9$ , ускоренная скорость оседания эритроцитов до 50 мм в час, при сохранении нейтрофилеза и лимфопении (палочки - 11%, сегменты - 66%, лимфоциты - 23%). В анализе крови методом ИФА от 20.12.2016. г. выявляются антитела IgM (+), IgG (+) к вирусу ветряной оспы. 21.12.2016 нарастают симптомы отека головного мозга - периодически появляется возбуждение, сменяющееся периодами сонливости, развивается двусторонняя пирамидная симптоматика - двусторонний симптом Бабинского. Усиливается дегидратационная терапия, гормональная терапия и противовирусная терапия.

Несмотря на изменения терапевтической тактики 22.12.16 в 9 часов усилились симптомы отека головного мозга и развились повторные судороги, в связи с чем больной был переведен на искусственную вентиляцию легких. В терапии проводится увеличение дозы ацикловира из расчета 15 мг/кг 3 раза в день. 23.12.16 появились симптомы височно-тенториального вклинения в виде анизокории (больше слева). С 24.12.16 состояния больного крайне тяжелое – кома 3 (зрачки широкие, реакции на свет отсутствуют, арефлексия, гипотония, полиурия, электролитные нарушения (гипернатриемия) в виду неадекватной секреции антидиуретического гормона, гипотермия. Дуплексное сканирование сосудов головного мозга от 24.12.16 выявило снижение кровотока по среднемозговым артериям с обеих сторон. С 25.12, 26.12, 27.12.2016 состояние прежнее, нарастали явления нарушения гемодинамики, 28.12.16 в 10 часов 30 минут на фоне прогрессирующей недостаточности кровообращения (брадикардия, гипотензия) констатирована биологическая смерть.

При патологоанатомическом исследовании в головном мозге был выявлен выраженный отек с височно-тенториальным вклинением (слева) и вклинением миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. Визуализируется дряблая ткань моста и продолговатого мозга, на разрезе серо-белая с мелкими очагами кровоизлияний, блестящие оболочки мозга. Очаговые кровоизлияния, переходящие на паренхиму – в глубине отдельных борозд. При микроскопическом исследовании обнаружены явления васкулита в основном мелких сосудов (артериол, венул) с преимущественным поражением продолговатого мозга и моста. В оболочках полушарий мозга и мозжечка, а также в белом веществе больших полушарий выявлены небольшие очаги васкулита. Воспалительные изменения определялись в оболочках и верхних сегментах спинного мозга. Инфильтраты представленные, в основном, лимфоцитами и моноцитами, располагались вокруг сосудов и образовывали муфты (рисунок 62). Очаги полного и неполного некроза, сетчатый отек, дегенерация аксонов с образованием аксональных шаров, пролиферация астроцитов и микроглиоцитов определялись в окружающем веществе мозга.

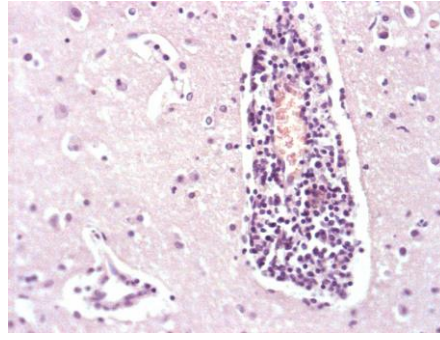


Рисунок 62. – Периваскулярная «муфта» в веществе головного мозга у пациента С., 8 лет. Диагноз острый менингоэнцефаломиелит, вызванным ВВЗ. Окраска гематоксилином и эозином. × 400

Нейроны ядер ствола головного мозга и коры с выраженным ишемическим изменениями и участками выпадения и появления клеток-теней (рисунок 63). Клетки эпендимы имели ацидофильную дегенерацию.

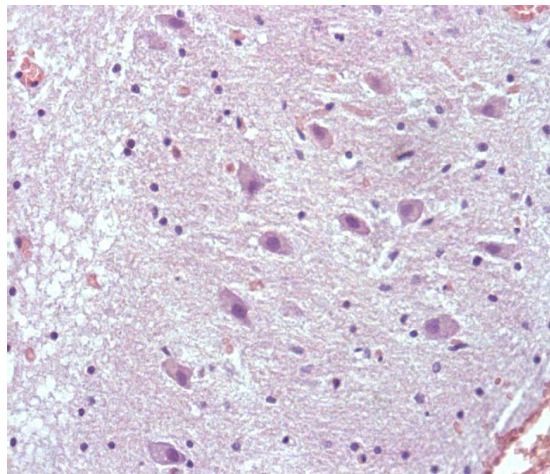


Рисунок 63. – Дистрофические изменения в нейронах продолговатого мозга ребенка С., 8 лет с острым менингоэнцефаломиелитом, вызванным ВВЗ. Окраска гематоксилином и эозином. × 400

В легких определялась очаговая десквамативная, а, местами, катарально-десквамативная пневмония вирусно-бактериальной этиологии. В бронхах выявлялись выраженные поражения, типичные для парагриппа. В сердце - интерстициальный миокардит, в почках – интерстициальный нефрит, в печени - лимфо-моноцитарная инфильтрация по ходу портальных трактов с тяжелыми перипортальными поражениями ядер гепатоцитов с их пузырьковидным

набуханием и конденсацией хроматина на периферии ядер. Отмечался одинаковый клеточный состав инфильтратов в головном мозге и внутренних органах, причем с тенденцией их концентрации вокруг мелких сосудов и последующим распространением в интерстициальной ткани. При посмертном исследовании крови реакция торможения гемагглютинации к парагриппу – 1:80, ИФА – IgG к герпесу 1 типа – 1,501 единиц, IgG к ЦМВ – 1,942 единиц. При иммуногистохимическом исследовании мазков с поверхности разреза легких выявлена выраженная экспрессия антигенов ВПГ 1 типа и ЦМВ. Полученные данные свидетельствуют о генерализованной ветряной оспой с тремя вирусными инфекциями: ВПГ 1 типа, ЦМВ и вируса парагриппа. Без сомнения, воспалительный процесс в ЦНС и внутренних органах происходит на фоне приобретенной иммунной недостаточности - это подтверждается акцидентальной трансформацией тимуса 4-й степени, убылью лимфоцитов в Т- и В- зависимых зонах селезенки и лимфоузлов с опустошением реактивных центров фолликулов. Смешанная генерализованная вирусная инфекция явилась фоновым заболеванием, усугубившим течение ветряной оспы и его ведущего осложнения – менингоэнцефаломиелита. Смерть ребенка наступила от поражения жизненно важных центров ствола головного мозга вследствие менингоэнцефаломиелита и последующего отека мозга и его вклинения в большое затылочное отверстие.

Особенностью представленного случая является наличие генерализованного поражения внутренних органов вирусного характера – сердца, легких, печени, почек, надпочечников, слюнных желез, помимо ветряной оспы у больного, что, по морфологическим данным и результатам вирусологического и серологического исследований, можно квалифицировать как сочетанное поражение вирусами парагриппа, ВПГ 1 типа и ЦМВ. Другой особенностью данного случая является вовлечение в патологический процесс мелких сосудов мозга (до артериол и венул), что соответствует второму типу изменений при ЭФ, вызванных ВВЗ, по классификации Kleinschmidt-deMasters В.К. et al. (2005) и почти всегда встречается у иммунокомпromетированных больных (Kleinschmidt-DeMasters В.К., Gilden D.H., 2010; Kleinschmidt-DeMasters В.К., Amlie-Lefond С., Gilden

Д.Н., 2005). В настоящее время летальные исходы развиваются при менингоэнцефалите, вызванном ВВЗ, на фоне аутоиммунного заболевания, тогда как раньше смертельные исходы при ветряной оспе наблюдались, преимущественно, при выраженной генерализации процесса с поражением внутренних органов или при присоединении тяжелой бактериальной инфекции. (Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В., 2013; Скрипченко Н.В. с соавт., 2017) или, как в данном случае, на фоне генерализации нескольких вирусных инфекций, как реактивации хронической (ВПГ 1 типа, ЦМВ), так и присоединения острой, такой как парагрипп, развившейся параллельно с ветряной оспой. На течение ЭФ, вызванного ВВЗ, у данного пациента также отразилась и несостоятельность его иммунологического статуса, проявляющаяся недостаточностью преимущественно клеточного Т2-хелперного иммунного ответа, являющегося основным в защите при данной инфекции. Об этом факте свидетельствует развитие в анамнезе холодного абсцесса на 1-ю ревакцинацию против туберкулеза и изменения со стороны тимуса, выявленные постмортально, в виде акцидентальной трансформации 4 степени, а также сохраняющаяся лимфопения в клинических анализах крови. Дополнительную иммунологическую нагрузку вызвала также вакцинация против гепатита В, проведенная в инкубационном периоде ветряной оспы. Следует учесть, что стандартная терапия с использованием ацикловира в отдельных случаях может быть неэффективной, что, вероятно, обусловлено, с одной стороны, резистентностью «мутантных» штаммов вируса ветряной оспы, в связи с отсутствием или незначительной активностью у них тимидинкиназы (Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В., 2013). С другой стороны, специфическая противогерпетическая терапия не оказывает влияния на другие не герпесвирусные возбудители, что и имело место у данного пациента, вследствие активации сопутствующей, параллельно развивающейся инфекции.

Помимо этого, нами выявлена значимая роль вирусной инфекции в формировании расстройств микроциркуляции и очаговых повреждениях головного мозга, что представлено на рисунке 64.



Следует отметить, что сочетанная герпесвирусная инфекция при ЭФ всегда является фактором, осложняющим течение заболевания, в том числе и за счет развития церебральных васкулитов, что подтверждает следующее клиническое наблюдение.

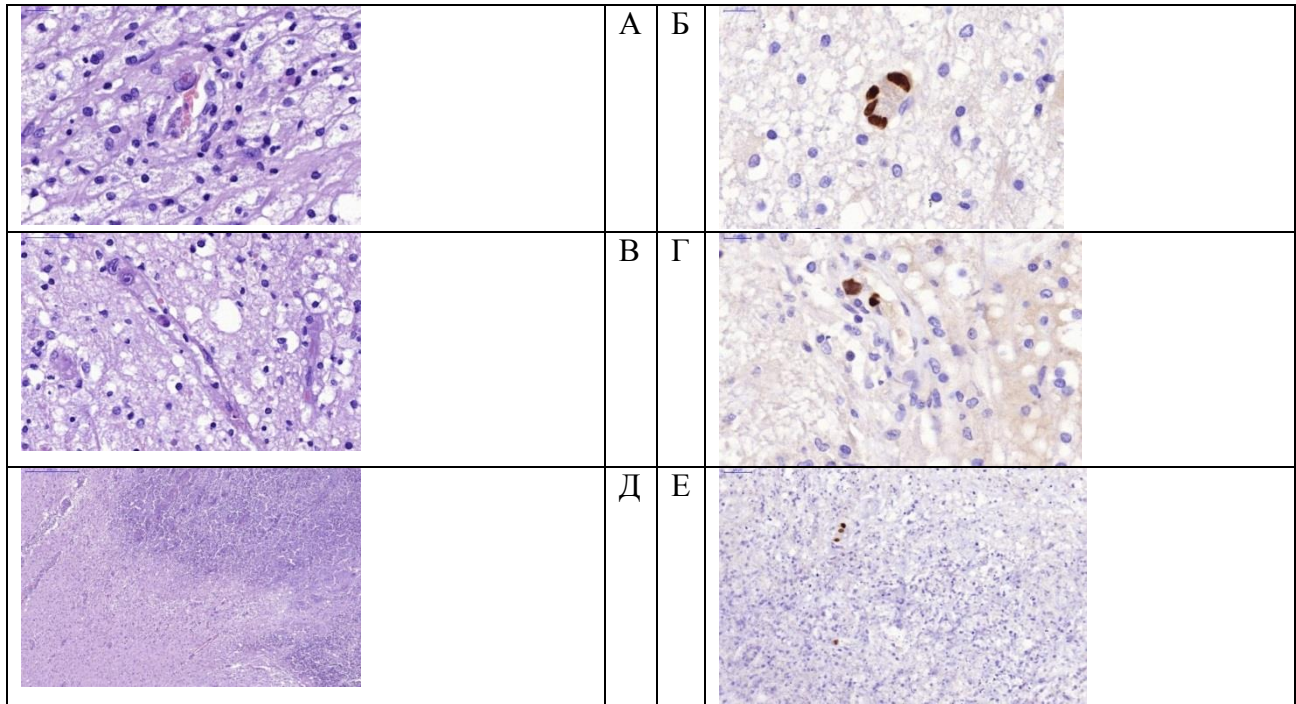


Рисунок 64. – Патоморфологическое исследование. Пациент М., 10 лет. История болезни № 5642, 2015 г. Цитомегаловирусный некротический энцефалит с летальным исходом. А, В, Д – окраска гематоксилином и эозином; Б, Г, Е – иммуногистохимический метод, экспрессия антигенов ЦМВ (коричневое окрашивание). А,Б,В,Г – цитомегаловирусная трансформация (цитопатический эффект) эндотелиальных клеток сосудов микроциркуляторного русла в субкортикальных отделах головного мозга (А,Б – поперечные срезы сосудов; В,Г – тангенциальные срезы сосудов). Д – крупноочаговый некротический энцефалит. Е – экспрессия антигенов ЦМВ в эндотелиальных клетках сосудов микроциркуляторного русла в зоне некроза

#### Клиническое наблюдение.

Больной И., 5 лет. История болезни № 655. Диагноз основной: Церебральный васкулит, сочетанной (ВВЗ + ВЭБ + ВГЧ-6) этиологии. Осложнение: Острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне средней мозговой артерии слева, геморрагический инсульт. Поступил в отделение

нейроинфекций ДНКЦИБ 03.02.2014 г. Выписан домой 28.02.2014 г. Проведено в отделении 25 койко-дней. Анамнез заболевания: Заболел остро 03.02.2014 г. - на фоне полного здоровья ребенок пожаловался на боль в животе, одновременно развился правосторонний гемипарез, нарушение речи по типу дизартрии («каша во рту»). В течение часа частично восстановились движения в конечностях, улучшилась речь. Через 1 час - нарастание симптоматики, углубление гемипареза, усиление дизартрии. Госпитализация в клинику ДНКЦИБ 3.02.2014 г. с диагнозом: энцефалит? 18-24 января 2014 г. - перенес острую респираторную инфекцию среднетяжелую форму. Лечился дома симптоматическими средствами. Накануне 25 декабря 2014 г. перенес ветряную оспу средне-тяжелое течение. Анамнез жизни: От II беременности, протекавшей без особенностей, II срочных родов. Вес при рождении 3000г, оценка по Апгар 7/8 баллов. Ранний период без особенностей. На грудном вскармливании до 4 месяцев. На диспансерном учете не состоит. Профилактические прививки по возрасту. Редкие простудные заболевания. В 3 года — обструктивный бронхит. При поступлении в ДНКЦИБ 3.02.2014 г. состояние тяжелое по неврологическому статусу. Температура 36,6°C, соматический статус без особенностей. В неврологическом статусе: сознание ясное, контактный, поведение адекватное. По черепно-мозговым нервам: негрубая дизартрия, бульбарных нарушений нет правосторонний гемипарез, мышечная сила справа 4 балла, асимметрия сухожильных рефлексов – выше слева, симптом Бабинского справа. Чувствительных, координаторных нарушений не выявлено. Менингеальные симптомы отрицательные. Лабораторное обследование: Анализ крови: гемоглобин 124 г/л эритроциты 4,1 лейкоциты 7,8 скорость оседания эритроцитов 25 мм/ч, палочкоядерные- 7, сегментоядерные- 60, лимфоциты 27, моноциты 3, эозинофилы 3; Анализ мочи, копрограмма – без патологии; Биохимия крови: аланинаминотрансфераза 13,0 ед аспартатаминотрансфераза 21,4 ед; калий 4,7; натрий 141; мочевины 6,5 ммоль/л креатинин 58 мкмоль/л, глюкоза 4,67 ммоль/л, в крови повышено содержание ДЦЭЦ до 7 кл/мкл и Д-димера - до 1250 мг/л. На основании комплексного верного вирусологического обследования подтверждена текущая ВВЗ+ВЭБ инфекция и реактивация ВГЧ-6.

На МРТ головного мозга, проведенного на 10-й день от момента поступления ребенка диагностированы признаки острого нарушения мозгового кровообращения в области подкорковых ядер слева с накоплением контраста, что отражает повышенную проницаемость ГЭБ и текущий воспалительный процесс (рисунок 65, 66).

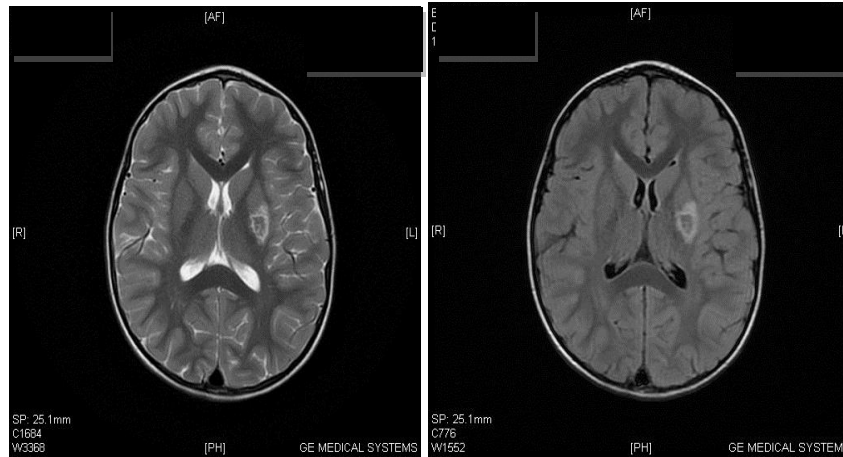


Рисунок 65. — МТР головного мозга пациента И., 5 лет. 10 день болезни. МР-признаки острого нарушения мозгового кровообращения в области подкорковых ядер слева (бассейне левой СМА). Т2-ВИ и Т1- ВИ

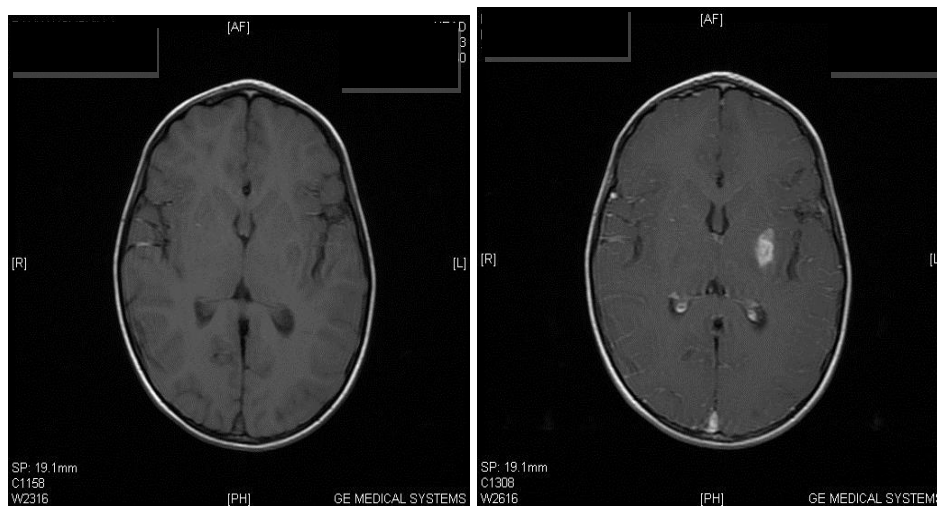


Рисунок 66. — МТР головного мозга с контрастированием пациента И., 5 лет. 10 день болезни. Накопление контрастного вещества в зоне нарушения мозгового кровообращения

При электроэнцефалографическом обследовании от 6.02.14 выявлена генерализованная склонность к пароксизмальности без эпилептиформной активности. Ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов: 6.02.2014 -

Признаки дистонии по средней мозговой артерии 5% (больше справа), по передней мозговой артерии 10% (больше справа). Электрокардиограмма, Эхокардиограмма 7.02.14 - без значимой патологии. Получал этиопатогенетическое лечение, включающее инфузионную терапию (цитофлавин) 3-7.02.2014; комплексную противовирусную терапию: Виферон по 500 МЕ 2 раза в день в свечах+ ацикловир внутривенно капельно в дозе по 10 мг/кг 3 раза в день, 14 дней, ибупрофен, фенибут, диакарб. В динамике заболевания на 3-й день терапии общее самочувствие восстановилось, 9-й - речь нормализовалась, на 15-й - симптоматика правостороннего гемипареза регрессировала. Выписан домой с выздоровлением 28.02.2014 г. Катамнез (через 2 месяца) - жалоб нет.

Данное клиническое наблюдение подтверждает значение герпесвирусной инфекции в развитии инфекционных генерализованных васкулитов, в том числе и церебральных. Острая ВВЗ инфекция является, с одной стороны, неблагоприятным преморбидным фоном, приводящим к иммуносупрессии, на фоне которой реактивируются персистирующие герпесвирусы, с другой, приводит к выраженным сосудистым повреждениям. Этиологическая верификация патологического процесса и комплексная этио-патогенетическая терапия позволяют добиться выздоровления больного, что подтверждает данное клиническое наблюдение.

В ходе данного исследования также уточнено значение повреждения сосудистой стенки в развитии демиелинизирующих заболеваний ЦНС. Под наблюдением находились 57 детей в возрасте от 5 до 17 лет, в том числе с ДЭМ (n=37), с РС - 20 детей. У 20-и пациентов с ДЭМ имело место острое течение, у 13-и – затяжное и у 4-х – хроническое, тогда как у всех пациентов с РС (n=20) заболевание имело только хроническое течение. При остром течении ДЭМ нарастание клинической симптоматики было в пределах 2-х недель (в среднем составило  $7,4 \pm 2,5$  суток). Затяжное течение чаще характеризовалось повторными волнами в течение 3-х месяцев, реже - медленным прогрессированием с нарастанием или сохранением клинических симптомов без изменений - длительностью более - 3-4-х недель, в среднем -  $4,3 \pm 0,8$  недель. Хроническое течение ДЭМ чаще встречалось у пациентов с РС, имевших в

анамнезе, в среднем,  $3,4 \pm 1,1$  обострения и давность заболевания -  $1,5 \pm 0,8$  лет. При хроническом течении ДЭМ продолжительность заболевания была более 6 месяцев, но совокупность клинико-нейровизуализационных параметров не позволяли поставить диагноз РС. Дети с ДЭМ были младше, чем больные с РС. Средний возраст детей с ДЭМ составил  $9,7 \pm 1,1$ , тогда как с РС -  $13,5 \pm 1,9$ . Головная боль до развития симптоматики и/или на момент её появления отмечалась у большинства (79%) пациентов. Тошнота и рвота встречались реже и были связаны, как с внутричерепной гипертензией, так и с локализацией очагов в области рвотного центра в продолговатом мозге (таблица 49).

Таблица 49. – Клинико-нейровизуализационная характеристика ДЭМ и РС у детей (n/%)

Характеристики	РС, n=20	ДЭМ, n=37
Средний возраст (лет)	$13,5 \pm 1,9$	$9,7 \pm 1,1$
Головная боль (n/%)	15/75%	30/81%
Рвота, тошнота (n/%)	2/10%	8/21,6%
Очаговая церебральная симптоматика полушарная (n/%)*	18/90%	35/94,5%
Очаговая мозжечковая симптоматика (n/%)	15/75%	18/48,6%
Очаговая стволовая симптоматика (n/%)	9/45%	12/32,4%
Очаговая спинальная симптоматика (n/%)	10/50%	8/21,6%
Нарушение сознания (n/%)	0/0%	14/37,8%
Нарушение зрения (ретробульбарный неврит одно- и двусторонний) (n/%)	14/70%	6/16,2%
Эпилептические приступы	0/0%	6/16,2%
Плеоцитоз в ЦСЖ (M±m, клеток в мкл)	$35 \pm 10$	$108 \pm 22$
Очаги на T2-ВИ (или FLAIR) в головном мозге (n/%)	20/100%	34/91,7%
Очаги на T2-ВИ в спинном мозге (n/%)	18/90%	10/27%
Число пациентов, имеющих очаги в головном и/или спинном мозге в T2-ВИ размерами >2 см	3/15%	27/73%
Очаги на T1-ВИ гипоинтенсивные (n/%)	19/95%	21/56,7%
Геморрагические очаги на SWI или T1-ВИ (n/%)	0/0%	4/21,6%
Очаги в веществе головного и/или спинного мозга, накапливающие контрастирующее вещество на T1-ВИ (n/%)	20/100%	30/81%

Примечание: \*- очаговая неврологическая симптоматика, связанная с поражением полушарий большого мозга, глубинных и/или поверхностных отделов.

Нарушение сознания в виде угнетения (сомноленции, сопора) или возбуждения (делирий) наблюдалось у пациентов с ДЭМ при наличии крупных очагов с отеком в области коры и/или подкорковых областей, а также в случаях диффузного поражения белого вещества. Очаговая симптоматика со стороны полушарий большого мозга, включающая нарушения чувствительности по гемитипу, гемипарезы, патологические рефлексы, а также мозжечковые расстройства, наблюдалась у большинства пациентов. Спинальные симптомы имели различную степень выраженности, от легкого парапареза до нижней параплегии, с проводниковыми и сегментарными расстройствами чувствительности и задержкой мочеиспускания. Спинальные нарушения тяжелой степени чаще встречались при РС, чем при ДЭМ. Нарушения сознания и эпилептические приступы наблюдались нечасто, в основном – при ДЭМ, а ретробульбарный неврит – чаще при РС. Плеоциоз до 100 клеток в 1 мкл отмечался у большинства пациентов, а более высокие показатели – при ДЭМ, (сравнению с РС,  $p=0,002$ ). Очаги в спинном мозге на T2-ВИ, а также гипоинтенсивные очаги в T1-ВИ чаще наблюдались у пациентов с РС. Геморрагический компонент воспаления встречался в отдельных случаях при ДЭМ. Большинство пациентов во всех группах имели очаги, накапливающие контрастное вещество при его внутривенном введении. У пациентов с ДЭМ в 1/2 случаев визуализировались множественные участки накопления контраста неправильной формы и различного диаметра. При этом нарушение гематоэнцефалического барьера и накопление контраста в паренхиме мозга нередко наблюдалось у одного и того же пациента не во всех очагах демиелинизации, что позволяет заключить, что наиболее поврежденные сосуды проницаемы для контраста, а менее поврежденные - только для плазмы и клеток крови (рисунок 67А, Б; рисунок 68А, Б).

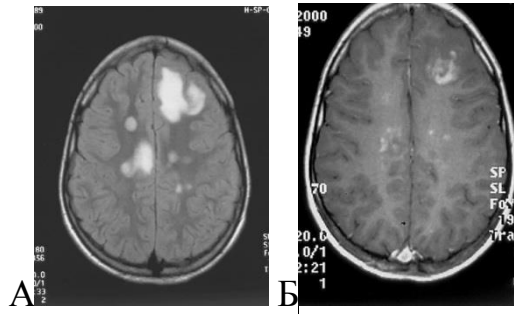


Рисунок 67. – МРТ пациента Ш., 10 лет. История болезни № 3161, 2015 г. Диагноз: Диссеминированный энцефаломиелит, вызванный ВВЗ. А) FLAIR-ИП, аксиальный плоскость. Диффузные сливные очаги демиелинизации разных размеров в белом веществе обоих полушарий головного мозга. Б) T1-ВИ с в/в контрастированием. Множественные очаги накопления контраста в перивентрикулярных отделах, крупный очаг в виде полукольца в белом веществе левой лобной доли

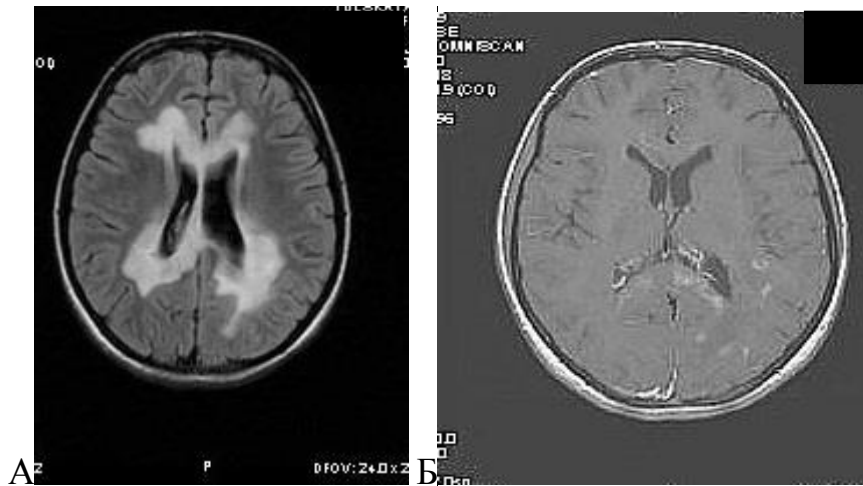


Рисунок 68. – МРТ больной Т., 11 лет. История болезни № 4624, 2014 г. Диагноз: Диссеминированный энцефаломиелит, боррелиозной этиологии. А) FLAIR-ИП, аксиальный плоскость. Диффузные сливные очаги демиелинизации в белом веществе перивентрикулярных отделов обоих полушарий. Б) T1-ВИ с в/в контрастированием, аксиальная плоскость. Множественные участки накопления контраста в области заднего рога бокового желудочка левого полушария

При РС были характерны участки контрастирования правильной округлой формы (в виде полукольца и кольца, а также сплошного окрашивания) (рисунок 69).

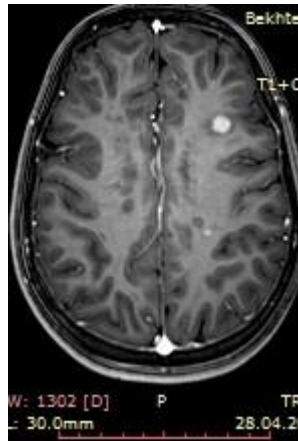


Рисунок 69. – МРТ головного мозга с контрастированием пациентки Д., 13 лет. История болезни № 3089, 2015 г. Диагноз: Рассеянный склероз, рецидивирующе-ремиттирующее течение. Хроническая сочетанная герпесвирусная инфекция (ВГЧ-6 и ВЭБ). T1- ВИ с в/в контрастированием 2 очага накопления контрастного вещества округлой формы в очагах демиелинизации в левом полушарии

Как при ДЭМ, так и при РС, области накопления контрастного вещества соответствовали очагам демиелинизации. Обращала на себя внимание большая площадь контрастирования при ДЭМ, чем у детей с РС, что ассоциировалось и с большей частотой выявления крупных очагов демиелинизации, имеющих максимальный диаметр более 2 см, как в головном, так и в спинном мозге.

Частота выявления инфекционных агентов у детей с ДЭМ составила 94,6%, при РС - 75%. Среди 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. Установлено, что среди детей, взятых в исследование, при ДЭМ самым частым возбудителем был ВВЗ (38,5%), при РС - ВЭБ и ВГЧ-6. Титры специфических IgG увеличивались в 3-4 раза при повторном обследовании в случаях развития или нарастания неврологической симптоматики.

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 с повышением Д-димера наблюдались у пациентов с ДЭМ при остром течении, а средние показатели при ДЭМ были достоверно выше, чем при РС (таблица 50).



Таблица 50. – Динамика показателей десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов (ДЦЭЦ, клеток/мкл) и Д-димера (ДД, мкг/мл) в сыворотке крови при ДЭМ и РС у детей,  $M \pm m$

Формы ДЗ	1 обсл.*		2 обсл.*		3 обсл.*		4 обсл.*	
	ДЦЭЦ	ДД	ДЦЭЦ	ДД	ДЦЭЦ	ДД	ДЦЭЦ	ДД
ДЭМ <sup>1</sup> , n=24	11,9± 2,5	1307± 220	10± 2,2	645± 102	6,6± 1,3	502± 98	3,2± 0,4	449± 40
РС <sup>2</sup> , n=18	6,4± 0,5	825± 150	6± 1,6	616± 180	7± 1,4	583± 122	6,1± 1,9	560± 48
Норма	2-4	<550	2-4	<550	2-4	<550	2-4	<550
P <sup>1</sup> -P <sup>2</sup>	0,002	0,004	0,001	>0,05	>0,05	>0,05	0,005	0,01

Примечание: \*1– при поступлении, 2-е - 30 сутки терапии, 3 –е - через 3 месяца, 4-е - через 6 месяцев

После терапии отмечалось более быстрое снижение показателей в группе ДЭМ. Так, Д-димер снижался в среднем ~ в 2 раза на 30 сутки и не превышал норму при последующих обследованиях через 3 и 6 месяцев. В отличие от Д-димера, ДЦЭЦ у больных ДЭМ восстанавливались медленнее, снижаясь ~ на 16% к 30 суткам и ~ на 44,5% через 3 месяца, достигнув нормы к 6 месяцу. У пациентов с РС показатели имели тенденцию к снижению при повторных обследованиях, но нормализовались только у 33% больных. У 4-х пациентов, развивших новые клинико-нейровизуализационные обострения через 3 месяца, наблюдалось повторное повышение как Д-димера, так и ДЦЭЦ. У остальных детей с РС, не имевших в периоде наблюдения обострений, параметры оставались умеренно повышенными. При анализе содержания Д-димера и ДЦЭЦ в зависимости от течения заболевания, было установлено, что остром течении ДЭМ показатели Д-димера в среднем составили  $1358,3 \pm 356,5$  мкг/мл, а ДЦЭЦ -  $12,2 \pm 2,5$  кл/мкл, в 82% сохранялись на высоких цифрах к 30 суткам и снижались до нормы через 3 месяца. При затяжном течении выявлялось более продолжительное восстановление показателей к 6-му месяцу. При

хроническом течении ДЭМ и РС имело место незначительное повышение Д-димера и ДЦЭЦ (в среднем  $825 \pm 188$  мкг/мл и  $6,4 \pm 0,5$  кл/мкл).

В ходе данного исследования проведено сравнение показателей эндотелиальной дисфункции и тромбообразования в 2-х группах, различающихся динамикой инфекционного процесса. Группу 1 составили 10 пациентов (4 ребенка с хроническим течением ДЭМ и 6 – с РС), у которых сохранялись положительные результаты ПЦР и/или иммуноцитохимии в крови и/или ЦСЖ, ИФА на инфекционные возбудители после курса терапии (таблица 51).

Таблица 51. – Динамика показателей ДЦЭЦ (клеток/мкл) и Д-димера (мкг/мл) при ДЭМ и РС у детей в 2 группах, различающихся результатами детекции возбудителей методами ПЦР и/или иммуноцитохимии в крови и/или ЦСЖ, ИФА после курса терапии ( $M \pm m$ )

Группы пациентов	2 обл. (30 сутки)		3 обл. (через 3 мес.)		4 обл.(через 6 мес)	
	ДЦЭЦ	ДД	ДЦЭЦ	ДД	ДЦЭЦ	ДД
1 гр. - больные с (+) результатом (n=10)*	$7,2 \pm 1$	$756 \pm 146$	$6,1 \pm 1,4$	$590 \pm 189$	$7,1 \pm 2,0$	$506 \pm 111$
2 гр. - больные с (-) результатом (n=30)**	$6,2 \pm 1,5$	$656 \pm 155$	$5,1 \pm 1,7$	$460 \pm 123$	$3,5 \pm 0,9$	$408 \pm 109$
Норма	2-4	<550	2-4	<550	2-4	<550
P1-P2	>0,05	>0,05	>0,05	0,02	0,002	0,04

Примечание: \* В 1 группы были включены пациенты, имеющие (+) результаты на 1 или более инфекционный агент в крови и/или ЦСЖ в течение всех обследований после курса терапии. \*\*2 группу составили пациенты, имевшие (-) результат на инфекционные агенты в крови и/или ЦСЖ при всех повторных обследованиях после терапии

Все 10 пациентов имели хроническую герпесвирусную инфекцию, в том числе, 8 детей (80%) - ВЭБ+ВГЧ-6, а у 2-х пациентов (20%) - ВЭБ+ВВЗ+ВПГ. Во 2 группу вошли пациенты с ДЭМ и РС, у которых при обследовании на 30 сутки, через 3 и 6 месяцев после терапии маркеры инфекционных агентов не определялись, а также наблюдалось снижение титра специфических антител в крови. Анализ показал, что на 30-е сутки показатель Д-димера был выше нормы у 1/2 пациентов 2 группы и у всех пациентов 1 группы, а средние параметры оказались выше нормы в обеих группах. При обследовании через 3 месяца содержание Д-димера во 2 группе достигло нормы, а тенденция к нормализации ДЦЭЦ имела место в 73,3% случаев (n=22), но средние показатели ДЦЭЦ остались выше нормы ~ на 27,5%. Выявлена зависимость между повышением содержания десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови через 6 месяцев и хроническим течением сочетанной герпесвирусной инфекции. Так, у пациентов 1 группы количество ДЦЭЦ через 6 месяцев увеличивалось по сравнению с обследованием через 3 месяца, а у пациентов 2 группы – снизилось до нормальных показателей, что позволяет заключить, что как при ДЭМ, так и при РС имеет место хроническая эндотелиальная дисфункция, ассоциированная с хроническим течением герпесвирусной инфекции.

Вышеизложенное подтверждают следующие клинические примеры.

Клиническое наблюдение.

Больная Д., 7 лет. История болезни № 71. Находилась на отделении нейроинфекций и органической патологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с 15.01.16 по 21.02.16 с диагнозом: Диссеминированный энцефаломиелит сочетанной этиологии (ВВЗ+ВЭБ+ВПГ), хроническое рецидивирующее течение. Церебральный васкулит.

Анамнез заболевания: заболела в 2012 году. Имели место жалобы на субфебрильную температуру тела, периодические головные боли, преимущественно в утренние часы, тошноту, эмоциональную лабильность. Лечилась амбулаторно. 29.12.12, появилась фебрильная лихорадка, рвота, головная боль, вялость. Лечилась амбулаторно, без эффекта. поступила в ДГБ№22, где находилась с 14.01.13 по 21.01.13 с диагнозом «абсцесс головного

мозга?». Переведена в ДГБ№5 15.01.13 с жалобами на субфебрильную температуру, периодические головные боли преимущественно в утренние часы, купирующиеся самостоятельно или анальгетиками, тошноту, эмоциональную лабильность. Предварительный диагноз: острый менингоэнцефалит неуточненной этиологии. Синдром внутричерепной гипертензии. Инфекционный васкулит. В неврологическом статусе отмечались признаки внутричерепной гипертензии, положительные менингеальные знаки. Особенностью течения заболевания являлась стойкая фебрильная лихорадка, купированная кортикостероидной терапией. С поступления было проведена компьютерная томография головного мозга: умеренное расширение желудочковой системы. Признаки отека головного мозга. Синдром внутричерепной гипертензии. Проведено МРТ головного мозга от 28.01.13: в наружной капсуле и чечевицеобразном ядре левой гемисферы большого мозга выявляется патологическая зона, обладающая гиперинтенсивным сигналом на T2-ВИ и FLAIR-ИП, гипоинтенсивным сигналом на T1-ВИ без четких границ и признаков объемного воздействия на прилежащие структуры мозга. Размеры зоны патологической интенсивности сигнала составляют 1,4x0,3x1,35 см, ее продольная ось ориентирована в сагиттальной плоскости. Локальное утолщение твердой мозговой оболочки над конвекситальной поверхностью левой лобной доли. Была осмотрена окулистом: застойный диск зрительного нерва 1 (справа) – 2 (слева) степени. Астигматизм. К выписке – явлений застоя нет. 29.01.13 – проведена люмбальная пункция – ЦСЖ вытекала под высоким давлением, струей, плеоцитоз –  $9 \times 10^9$ /л, белок – 0,25 г/л. В анализах крови отмечалось увеличение скорости оседания эритроцитов 20-37 мм (к выписке нормализовалась). В крови методом ПЦР, ИФА, иммуноцитохимии подтверждена реактивация хронической герпесвирусной инфекции ВПГ 1,2 типа, ВЭБ и ВВЗ. Повторно проведено МРТ головного мозга 4.03.2016 очагов патологической интенсивности не выявлено. Получала лечение: антибактериальную, противовирусную, гормональную (преднизолон 1,5 мг/кг – 20 мг/сут) и симптоматическую терапию. На фоне лечения отмечался регресс неврологической симптоматики. Нормализация температуры с 19.02.13 (2-й день

приема преднизолона). При выписке рекомендован прием преднизолона. В течение 2-х лет обострений не было. Переносила острые респираторно-вирусные инфекции 3-4 раза в год с подъемами температуры до 37,5°C-38,0°C.

За год до поступления (2015г) в ДНКЦИБ девочка экстренно поступила в ДГБ№2 с жалобами на субфебрильную температуру (37,2°C-37,5°C), нарушение вкуса, чувствительности, двоение в глазах, головные боли, преимущественно в утренние часы. В крови - лейкоцитоз  $15-17 \times 10^9/\text{л}$ , увеличение скорости оседания эритроцитов 11-35-15-21-10-21 мм/час. В терапии увеличена доза преднизолона. Получала сочетанную антибактериальную терапию. Выписана по просьбе матери 28.12.15. На МРТ от 17.12.15: В белом веществе лобно-теменной области субкортикально и паравентрикулярно определяются множественные очаги сливающегося характера, характеризующиеся гиперинтенсивным сигналом на T2-ВИ, FLAIR-ИП и изо-гипоинтенсивным сигналом на T1-ВИ. В субкортикальных отделах правой лобной доли определяются аналогичные очаги, но в значительно меньшем количестве. Также очаги гиперинтенсивного сигнала определяются в переднем и заднем бедре внутренней капсулы и наружной капсуле слева; в заднем бедре капсулы справа; в мозолистом теле. В среднем мозге отмечается зона гиперинтенсивного МР сигнала. После введения контрастного вещества усиление интенсивности МР сигнала от очага расположенного в пластинке четверохолмия. На уровне базальных ядер и семиовальных центров определяются расширенные периваскулярные пространства по ходу пенетрирующих сосудов. S-образная извитость правой и левой внутренней сонной артерии. Калибр правой позвоночной артерии меньше левой. За период с конца декабря по середину января (до поступления в ДНКЦИБ) периодически отмечались подъемы температуры до фебрильных-субфебрильных цифр, головная боль, преимущественно в утренние часы, тошнота, эмоциональная лабильность. При поступлении в ДНКЦИБ: состояние по заболеванию средней тяжести. Лихорадит до 37,8°C. Жалуется на головную боль. В неврологическом статусе: легкое недомогание глазных яблок кнаружи, больше справа. Сглаженность правой носогубной складки. Снижение мышечного тонуса слева, больше в верхних

конечностях. Менингеальные симптомы – отрицательные. В клиническом анализе крови: лейкоцитоз  $16,9 \times 10^9/\text{л}$ , умеренный нейтрофилез (палочкоядерные 5%, сегментоядерные – 63%). 21.01.16: протромбин-100%, фибриноген-2,22 г/л. Коагулологическое исследование крови: 16.01.16: Д-димер - 600 мкг/л, ДЦЭЦ – более 5 клеток. Дуплексное сканирование сосудов головного мозга: 16.01.16: признаки выраженного снижения кровотока в бассейне передней мозговой артерии с 2-х сторон больше слева, снижения кровотока по средней мозговой артерии справа. Извитость левой позвоночной артерии. Повторное исследование от 28.01.16: Признаки умеренного снижения кровотока в бассейне средней и задней мозговых артерий с 2-х сторон больше слева. Извитость левой позвоночной артерии. Исследование цереброваскулярной реактивности позволило выявить выраженное снижение резервов вазодилатации при пробе с задержкой дыхания, при гипервентиляции – реакция парадоксальная. По сравнению с 16.01.16: положительная динамика в виде нормализации линейной скорости кровотока по передней мозговой артерии, средней мозговой артерии. По задней мозговой артерии – выявляется снижение линейной скорости кровотока преимущественно справа.

МРТ головного и спинного мозга от 18.02.16: многоочаговое поражение головного мозга и единичный очаг в области С6. МРТ картина активного процесса. Появились очаги в хвостатом ядре, во внутренней капсуле, в субортикальных отделах правой гемисферы большого мозга, накопление контрастного вещества в очагах, расположенных субэпендимально у IV желудочка (рисунок 70).

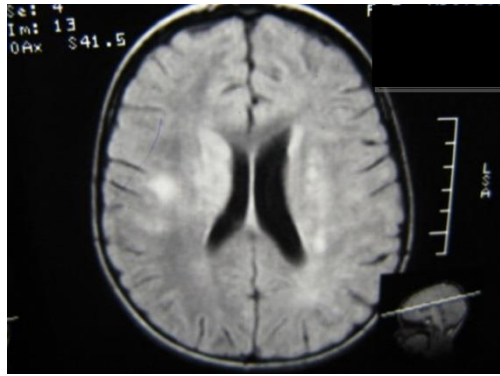


Рисунок 70. – МРТ головного мозга пациента Д., 7 лет, с диагнозом диссеминированный энцефаломиелит. Многоочаговое поражение головного мозга. Очаги в хвостатом ядре, во внутренней капсуле, в субкортикальных отделах правой гемисферы большого мозга. FLAIR-ИП

Проведено лечение: стероидная, противовирусная терапия, сосудистые препараты иммуноглобулины №3, нейрометаболические препараты.

На фоне проводимого лечения и отмены гормонов сохранялась субфебрильная температура, максимально до  $37,5^{\circ}\text{C}$ , при этом самочувствие не страдало. Уменьшились головные боли. 13.02.16 – подъем температуры до  $38,2^{\circ}\text{C}$ , при этом отмечались повторные многократные рвоты с желчью, тошнота, появился горизонтальный нистагм, ригидность затылочных мышц. Накануне отмечались головокружения. В терапию был добавлен внутривенный иммуноглобулин. С 14.02.16 – самочувствие значительно лучше. Рвоты не повторялись, температура нормальная. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Менингеальные симптомы – отрицательные. Исследование 4.02.16: Д-димер – 450 мкг/л, ДЦЭЦ – 3 кл/мкл.

Ребенок выписан с улучшением на 37-й день. При выписке состояние удовлетворительное. В неврологическом статусе – без грубой очаговой симптоматики. По внутренним органам – без особенностей.

Данный клинический пример подтверждает значимость своевременной и адекватной этиотропной терапии, поскольку отсутствие таковой способствует хроническому течению ДЭМ с периодами обострения. Совершенно очевидно, что обострение хронической герпесвирусной инфекции приводит к развитию хронической эндотелиальной дисфункции, что подтверждается увеличением

содержания Д-димера и циркулирующих эндотелиоцитов в крови во время обострения, а также появлением новых ишемических очагов в веществе головного мозга. Это коррелировало с нарастанием очаговой симптоматики. Вероятно, исход заболевания у данного пациента был благоприятный за счет адекватной этио-патогенетической терапии.

С целью подтверждения полученных результатов проведен анализ состояния показателей эндотелиальной дисфункции (ДЦЭЦ) и тромбообразования (Д-димер) у пациентов с ДЭМ в зависимости от параметров МРТ головного мозга (таблица 52).

Таблица 52.– Характеристика показателей ДЦЭЦ и Д-димера у детей с ДЭМ при поступлении в стационар в 4 группах, различающихся параметрами МРТ

Группы пациентов	Д-димер (мкг/мл)	ДЦЭЦ (клеток/мкл)
1 гр. - с множественными очагами контрастирования, n=15	1341±176	14,3±2,5
2 гр. - с 1-2 очагами контрастирования, n=9	1136±207	9,4±1,8
3 гр. - с наличием очагов с геморрагическим компонентом, n=6	1690± 296	12,2±1,9
4 гр. - с отсутствием очагов контрастирования, n=7	1061±139	11,2±1,6
P1-P2	0,01	0,002
P1-P3	0,02	>0,05
P1-P4	0,03	0,04
P2-P3	0,005	0,002
P2-P4	>0,05	0,003
P3-P4	0,001	>0,05

Максимальное повышение Д-димера имело место в группе детей с наличием геморрагического компонента в очагах, а достоверно меньшее значение получено в группе, не имевших контраст-накапливающих очагов. Наиболее высокий средний показатель десквамированных эндотелиоцитов был в группе с множественными очагами накопления контраста. Наименьшее количество ДЦЭЦ отмечалось у пациентов с небольшим числом очагов контрастирования и при их отсутствии.

Проведенное исследование показало, что у 94% детей с воспалительными демиелинизирующими заболеваниями ЦНС (ДЭМ и РС) имеет место повышение десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера. Наиболее 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. Частота выявления инфекционных агентов у детей с ДЭМ составила 94,6%, при РС - 75%. Среди 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. Установлено, что среди детей, взятых в исследование, при ДЭМ самым частым возбудителем был ВВЗ (38,5%), при РС - ВЭБ и ВГЧ-6. Титры специфических IgG увеличивались в 3-4 раза при повторном обследовании в случаях развития или нарастания неврологической симптоматики. Выявлена зависимость между повышением содержания десквамированных эндотелиоцитов 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, со степенью 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, тогда как отрицательные результаты детекции возбудителей после терапии – с восстановлением нормальных параметров ДЦЭЦ и Д-димера, а также, с 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 -  $1690 \pm 296$  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.

#### 5.4 Морфологическая характеристика поражения головного мозга при различных воспалительных заболеваниях ЦНС у детей (на основании аутопсийного материала)

Объектом исследования был аутопсийный материал вещества головного мозга 4-х пациентов, из них у 2-х пациентов постмортально, наблюдавшихся с неуточненным диагнозом: ЭФ? ДЭМ? Гистиоцитоз? Объемное образование головного мозга?, из которых у одного только постмортально была подтверждена глиобластома (описание см. главу 3), у другого – гистиоцитоз (описание см. главу 3), а также у 2-х детей с неуточненным диагнозом: ЭФ? ДЭМ? РС? прижизненно исследована ткань головного мозга, полученная при диагностической стереотаксической биопсии (руководитель – д.м.н. профессор Хачатрян В.А.).

Исследование ткани головного мозга с помощью стереотаксической биопсии проведено у пациентки Р., 15 лет (история болезни № 2346), которая находилась в клинике ДНКЦИБ с мая по июль 2017 года с неуточненным диагнозом: хроническое течение ДЭМ или РС? (подробное описание случая представлено в главе 3).

МРТ головного мозга пациентки Р., 15 лет (рисунок 71, 72), 14.03.2017 (32 день от начала заболевания). Рабочий диагноз: ДЭМ? РС?



Рисунок 71.– МРТ головного мозга пациентки Р., 15 лет от 14.03.2017 г. Множественные, разнокалиберные очаги, диаметром от 0,5 до 1,8 см. (А, В). Отмечается накопление контраста отдельными участками очагов (С)

МРТ головного и спинного мозга пациентки Р., 15 лет от 05.06.2017 г .  
(рабочий диагноз: РС? ДЭМ, хроническое течение?) (рисунок 72).

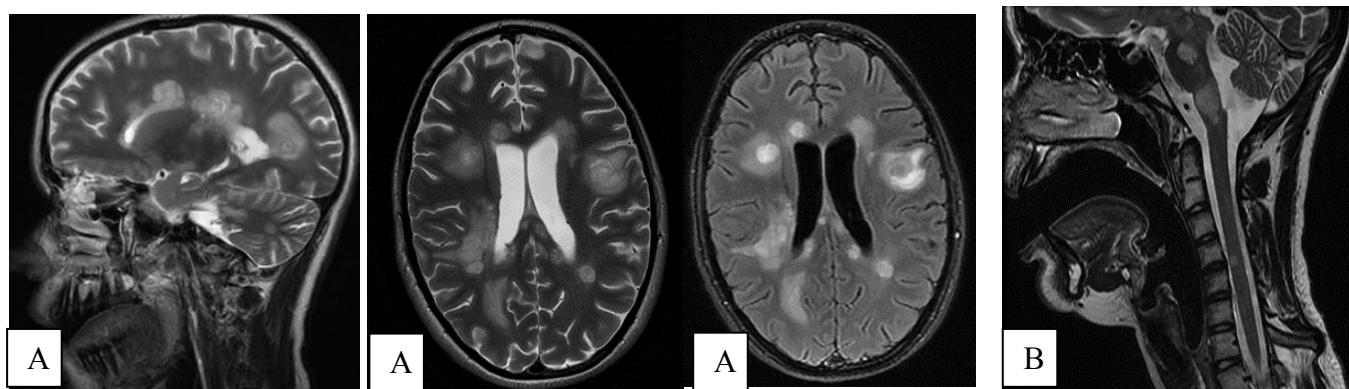


Рисунок 72. – МРТ головного (А) и шейного отдела спинного мозга (В) пациентки Р., 15 лет от 05.06.2017 г. Динамика в сравнении с 21.04.2017 года сохраняется многоочаговое поражение ЦНС, часть очагов коптит контрастное вещество, очаги приобрели более отчетливую округлую форму

На основании результатов анализа биопсийного материала выставлен диагноз: РС. При морфологическом исследовании биоптата головного мозга проведено изучение структурных изменений. Выявлено, что у ребенка при РС 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 73). Отмечалось неравномерное разряжение нейропиля (рисунок 73а), здесь же располагались бесструктурные мелкогранулярные скопления миелина (рисунок 73б), астроциты утрачивали отростки (рисунок 73в), отмечалось значительное снижение содержания S100-позитивных элементов глии (рисунок 73 г), реакция микроглии была минимально выраженной (рисунок 73д). При этом отмечалось значительное увеличение содержания глиальных элементов в мозговой ткани, экспрессирующих Caspase3, то есть находящихся в состоянии апоптоза (рисунок 73е) при отсутствии их пролиферативной активности (по экспрессии Ki67). Процесс ремиелинизации, характеризующийся наличием отростков олигодендроцитов, экспрессирующих CNPase в этой зоне выражен не

был (рисунок 73ж). 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 73з) 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. Выраженное сужение просвета сосудов (рисунок 73и).

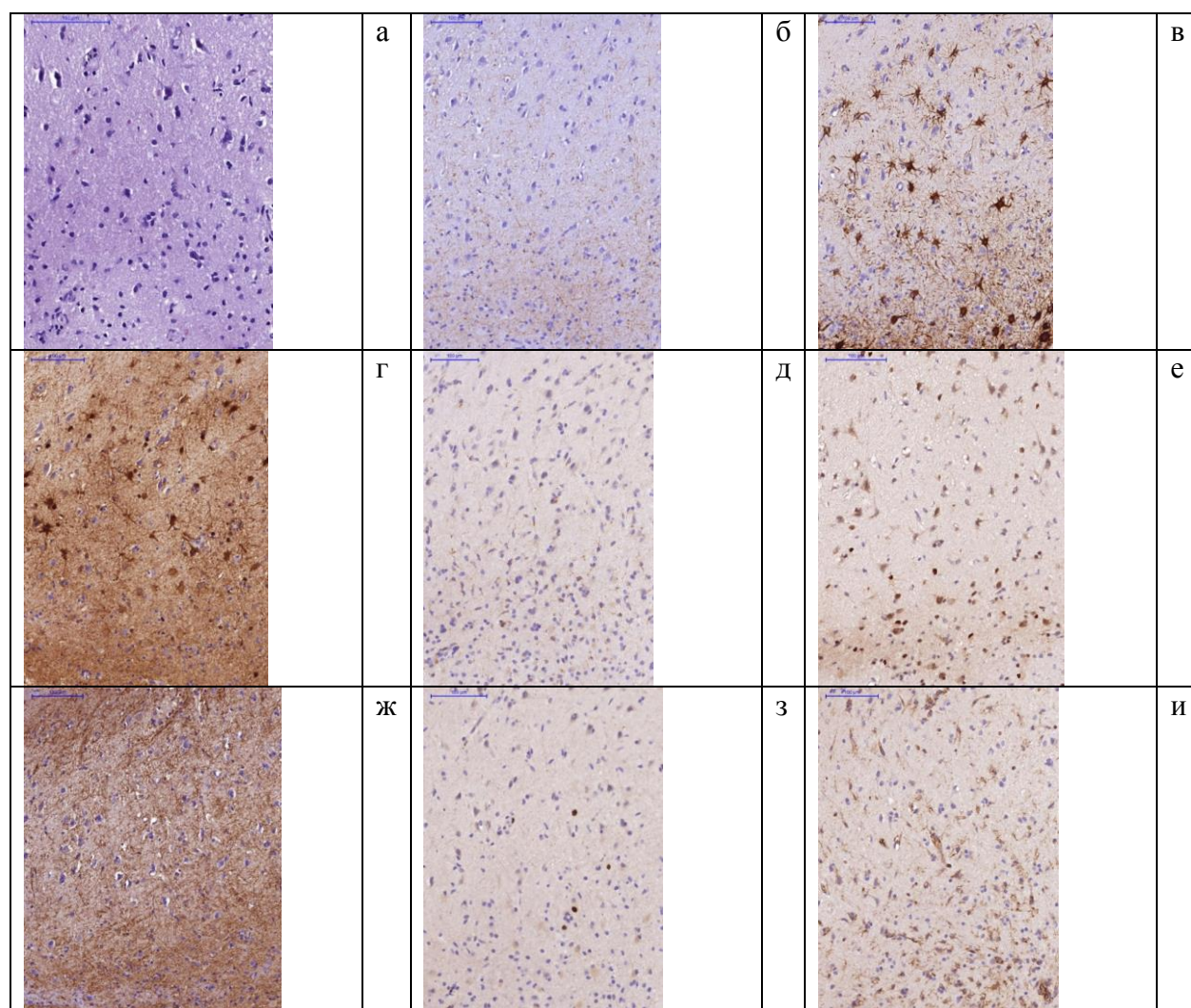


Рисунок 73. – структурные патологические изменения в периферических отделах бляшки (нижняя часть изображений) на границе с интактными отделами ткани глубоких отделов коры головного мозга (верхняя часть изображений) – а – окраска гематоксилином и эозином, б-и – метод иммуногистохимии, DAB: б – MBP, в – GFAP, г – S100, д – CD68, е – Caspase3, ж – CNPase, з – CD3, и – CD31. Морфологический препарат вещества головного мозга пациентки Р., 15 лет (история болезни № 2346, 2017г)

Клетки эндотелиальной выстилки сосудов микроциркуляторного русла в зоне текущей демиелинизации характеризуются полиморфизмом, увеличением ядер с выраженным сужением просвета сосудов (рисунок 73и), которые могут являться морфологическим субстратом снижения гемоперфузии.

Патологические изменения, имеющиеся в толще бляшки, представлены как отеком и очаговым разряжением нейропиля, эксудативными васкулитами, так и неравномерным увеличением клеточных элементов в мозговой ткани (рисунок 74а). 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 (рисунок 74б). Избыточно содержащиеся в ткани глиальные клеточные элементы (рисунок 74в) представлены измененными – как гипертрофированными, так и дегенеративно измененными астроцитами (рисунок 74г) и многочисленными CD68-позитивными макрофагами (рисунок 74д), большая часть которых являются клетками микроглии (и имеет иммунофенотип CD68+CD163-). Экспрессия CNPase (рисунок 74 ж), 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 74з). 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 74и, 74л), а также циркулирующими

моноцитами (CD68+CD163+), свидетельствует о сохраняющемся нарушении гемато-энцефалического 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 59и, 59л), CD3+CD4+ Т-лимфоцитами (рисунок 74и, 74л), CD20+ В-лимфоцитами (рисунок 74л) и моноцитами (рисунок 74д), приводящая к значительному сужению просвета сосуда и реактивным изменениям клеток эндотелиальной выстилки (рисунок 74е).

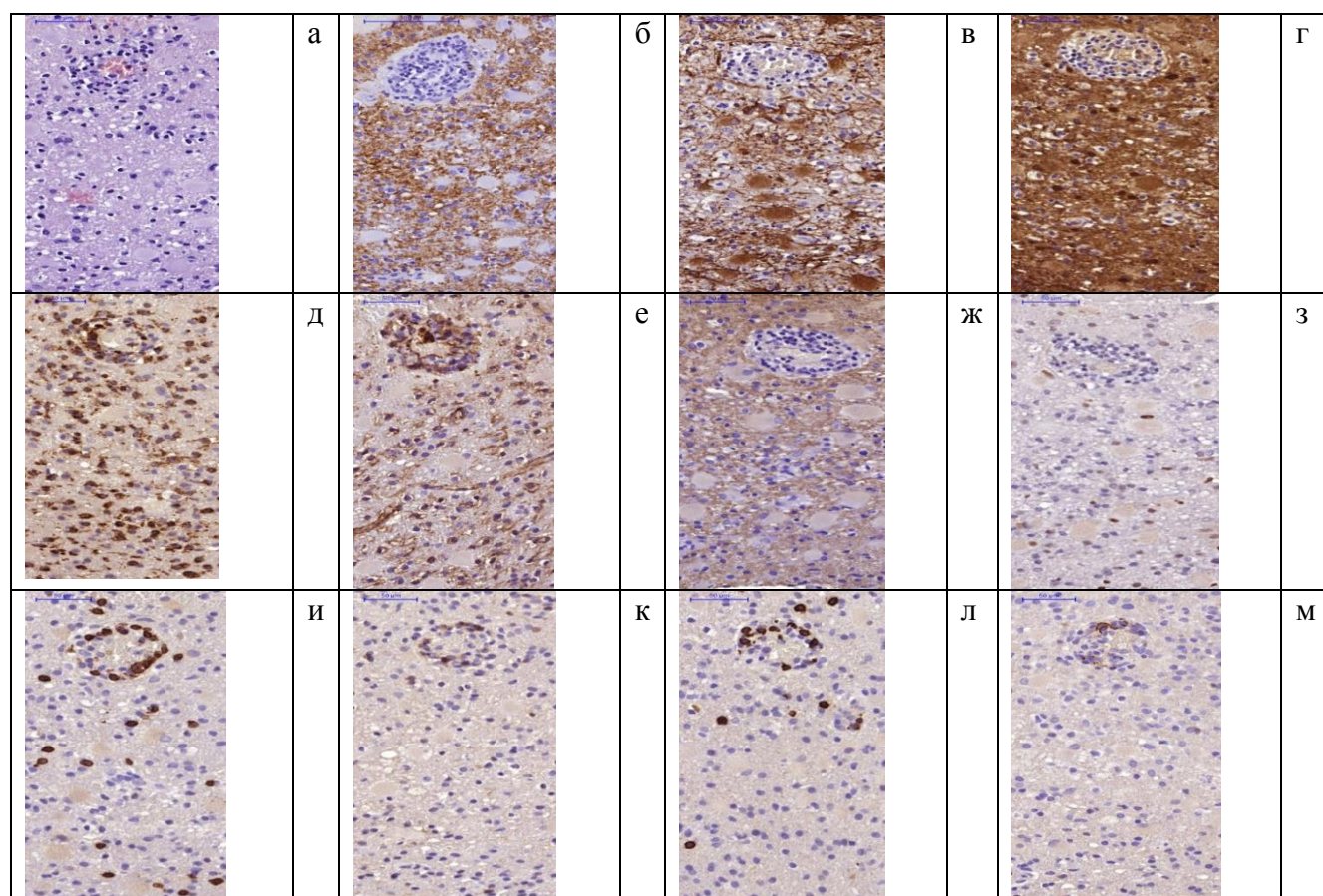


Рисунок 74. - структурные патологические изменения в глубоких отделах бляшки – а – окраска гематоксилином и эозином, б-м – иммуногистохимический метод, DAB: б – MBP, в – GFAP, г – S100, д – CD68, е – CD31, ж – CNPase, з – Caspase3, и – CD3, к – CD4, л – CD8, м – CD20. Морфологический препарат вещества головного мозга пациентки Р., 15 лет (история болезни № 2346, 2017г)

Кортикальные отделы головного мозга, расположенные в непосредственной близости (над) крупным очагом демиелинизации демонстрировали нормальное строение (Рисунок 75а). Количество миелиновых волокон (рисунок 75б) соответствовало числу и расположению отростков олигодендроцитов (рисунок 75в), астроциты были представлены в небольшом количестве, не имели признаков активации (рисунок 75г). Выраженных патологических изменений клеток микроглии также не было выражено, перицитарная реакция была слабо выраженной (рисунок 75д). S-100-позитивные клетки были представлены в небольшом количестве и расположены равномерно (рисунок 75е). Немногочисленные клетки глиии находились в состоянии апоптоза (рисунок 73ж). Сосуды микроциркуляторного русла расположены равномерно и не имели грубых структурных изменений (рисунок 75з). Патологической лимфоцитарной Т-клеточной инфильтрации не было (рисунок 75е).

По результатам исследования биоптата было установлено сочетание дегенеративных изменений, особенно элементов астроцитарного звена глиии, и выраженных ее реактивных изменений в виде гипертрофии части астроцитов с резким преобладанием пролиферации микроглиии с выраженной макрофагальной реакцией, а также наличие признаков текущего клеточно-опосредованного иммунного повреждения и характера 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 этом заболевании, причина которого остается дискуссионной. Возможно, избирательность клеточно-опосредованного иммунного поражения, лежащего в основе тяжелого прогрессирующего многоочагового демиелинизирующего процесса тканей 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.

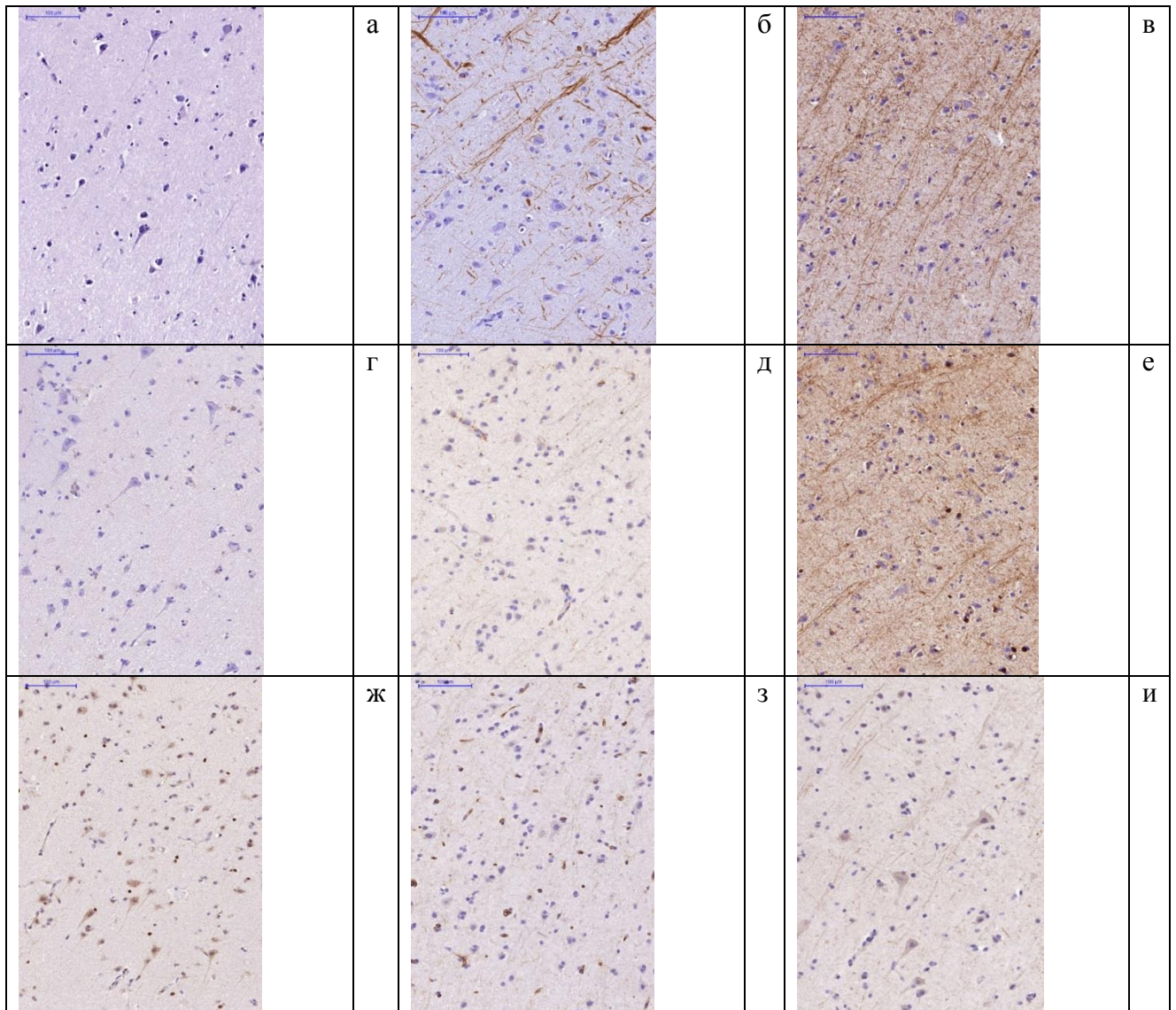


Рисунок 75. – структура кортикальных отделов головного мозга пациентки Р., 15 лет в непосредственной близости от очага демиелинизации – а – окраска гематоксилином и эозином, б-и – иммуногистохимический метод, DAB: б – MBP, в – CNPase, г – GFAP, д – CD68, е – S100 структура кортикальных отделов головного мозга в непосредственной близости от очага демиелинизации – ж – Caspase3, з – CD31, и – CD3. Морфологический препарат вещества головного мозга пациентки Р., 15 лет (история болезни № 2346, 2017г).

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, экспрессия антигенов ВПГ 1 и 2 типов, ЦМВ, ВВЗ, токсоплазм не выявлена. Однако, установлена необильная



гранулярная экспрессия антигенов ВЭБ, в основном, в эндотелиальных клетках и клеточных элементах микроглии (рисунок 76, 77).

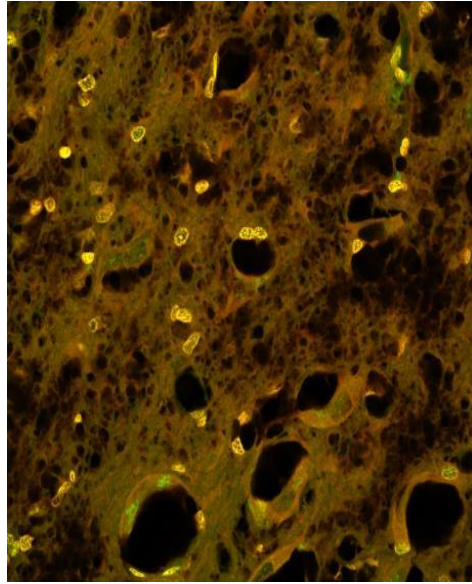


Рисунок 76. – Экспрессия антигенов вируса Эпштейна-Барр в эндотелиальных клетках (зеленое окрашивание); морфологический препарат вещества головного мозга пациентки Р., 15 лет

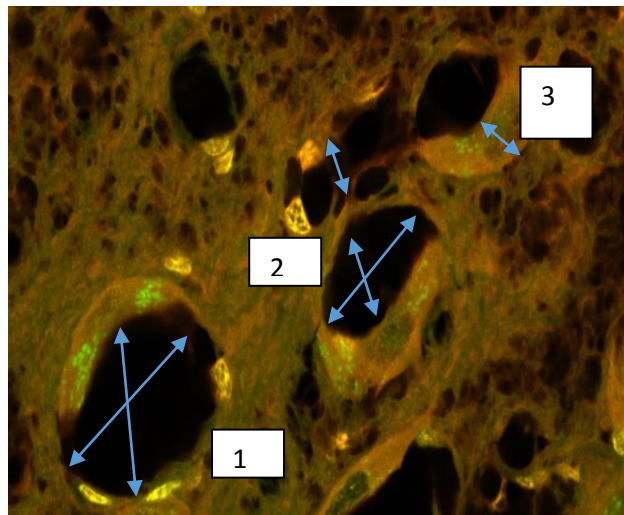


Рисунок 77. – 1-редукция микроциркуляторного русла 2-десквамация части эндотелиальных клеток сосудов интракраниального микроциркуляторного русла 3- набухание сохранных эндотелиальных клеток. Морфологический препарат вещества головного мозга пациентки Р., 15 лет

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 проводимой эмпирически противовирусной терапии у данного пациента, указывал на несомненное значение инфекционного фактора в триггерном развитии заболевания, несмотря на отрицательные результаты этиологической верификации.

Благодаря проведенному исследованию установлено, что демиелинизация нервной ткани может наблюдаться при поражениях центральной нервной системы разной этиологии, однако распространенность этого процесса зависит от этиологии и характера поражения. Так, некротические поражения головного мозга, как, например при прогрессировании туберкулезного энцефалита, протекают с формированием крупных очагов демиелинизации в очагах казеозного некроза, фрагментированный миелин расположен перифокально, частично фагоцитирован раздраженными клетками астроцитарной глии и макрофагами (рисунок 78 а,б,в). Опухолевые поражения центральной нервной системы, как например, при гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе с многоочаговым поражением головного мозга (клиническое наблюдение представлено в Главе 3), также сопровождаются фокальным разрушением миелиновых волокон в очагах клеточной инфильтрации (гистиоцитами и лимфоцитами), раздражением и реактивными разрастаниями астроцитарной глии (рисунок 78 г,д,е). Значительно менее выраженные явления демиелинизации наблюдаются при энтеровирусных поражениях головного мозга, преимущественно периваскулярно отмечаются изменения нормальной структуры миелиновых волокон, при этом реактивные изменения астроцитарной глии носят фокальный периваскулярный характер, а реакция микроглии не выражена (рисунок 78 ж,з,и).

В этой связи, принимая во внимание типовой характер патологических процессов, высокое значение клеточно-опосредованного иммунного повреждения нервной ткани при инфекционных поражениях с ее демиелинизацией, научно-обоснованным является пересмотр и существенное расширение показаний для прижизненного морфологического исследования биоптатов головного мозга в

сложных клинических наблюдениях, требующих тщательной клинко-морфологической дифференциальной диагностики.

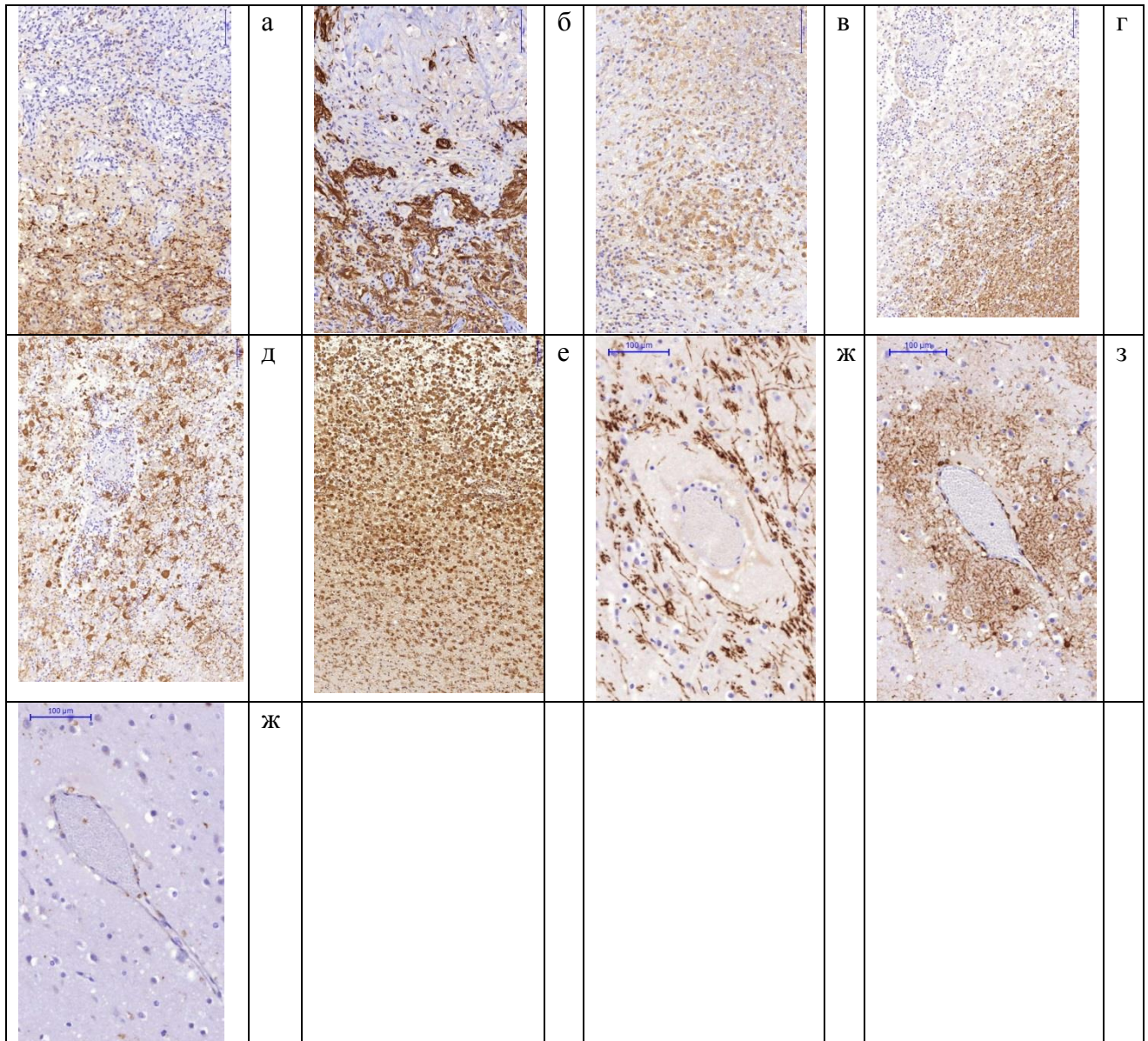


Рисунок 78. – Очаги демиелинизации в ткани головного мозга у больных туберкулезным энцефалитом (а-в) , история болезни № 5123, 2013г., гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (г-е), история болезни 612, 2014 г., и энтеровирусным менингоэнцефалитом (ж-и) история болезни 8215, 2016 г., иммуногистохимический метод, DAB: – а, г, ж – MBP, б,д,з – GFAP, в,е,и – CD68.

Таким образом, представленные материалы прижизненной биопсии головного мозга подтверждают факт выраженных патологических изменений микроциркуляторного русла головного мозга при детском РС, обусловленного

хронической персистенцией герпесвирусов в эндотелии сосудов. Не исключено, что при РС избирательный характер поражения ткани головного мозга обусловлен повреждением тех участков, в которых имеет место персистенция нейротропных вирусов в эндотелии, поскольку клеточно-опосредованный механизм является общим как для демиелинизирующего, так и инфекционного патологического процесса. Полученные данные могут являться научным обоснованием для расширения показаний для биопсии головного мозга у детей в диагностически трудных случаях с комплексным исследованием биоптата.

#### 5.5 Характеристика генетических мутаций у детей с ЭФ, имеющих хроническую вирусную инфекцию

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 среди часто и длительно болеющих детей составила 5% (n=6), из них у 3 детей (2,7%) с поражением нервной системы - у 2-х с ЭФ (№1, №2) и у ребенка с повторными фебрильными судорогами (№3) (таблица 52).

Таблица 52. – Клинико-анамнестические данные детей с выявленной мутацией в гене TNFRSF13B.

№ пациента / № истории болезни)	1 / 71	2 / 567	3 / 11257	4 / 5621	5 / 462	6 / 1289
Пол	жен	жен	муж	муж	муж	жен
Возраст на момент исследования	10 мес	2 года	9 л	10 л	10 л	16 л
Течение беременности	норма	норма	Угроза до 12 недель	норма	На фоне угроз	На фоне угроз
Психо-моторное развитие	Норма до 8 мес	Норма до 8 мес	норма	норма	Задержка (врожденный гипотиреоз)	норма
Возраст, начала частых острых респираторных заболеваний	С 1 мес	С 1 мес	С 4 мес.	С 7 лет	С 1 мес	С 1 года
Этиология затяжных или хронических инфекций	ЦМВ, ВПГ 1	ВГЧ-6	ЦМВ, ВГЧ-6, стрептококковая с 5 лет	ВЭБ, стрептококковая, микоплазменная	ЦМВ бронхолит и поражение кишечника (ДНК+ в биоптате) стрептококковая	ЦМВ, ВГЧ-6 (синдром хронической усталости)
Пневмония в анамнезе	В 8 мес	нет	в 1,5 г	нет	нет	в 15 лет
Инфекции в тяжелой форме	Энцефалит (ЦМВ+ВПГ1), осложненный пневмонией в 8 мес.	Менингоэнцефалит в 8 месяцев и менингоэнцефалит в 2 года Дизентерия	Повторные фебрильные судороги при ОРЗ на 1-м году жизни	нет	нет	нет
Частота антибактериальной терапии в год	6-7 внутримышечно, внутривенно	6-7 внутрь, внутримышечно, внутривенно	6 раз 2 раза внутривенно, в 5 лет курс бициллина 6 мес	3 курса в 7 лет, затем курс бициллина 6 мес, с 8 лет - редко	До 5 лет часто, в 9 лет – бициллино-профилактика	3-4 в год внутрь

№ пациента	1	2	3	4	5	6
Хроническая соматическая патология	Последствия энцефалита, левосторонний гемипарез, задержка психомоторного развития, симптоматическая эпилепсия	Последствия менингоэнцефалита, двухсторонняя пирамидная и экстрапирамидная недостаточность, задержка психомоторного развития, симптоматическая эпилепсия	Болезнь Крона Хр. тонзиллит, хр. аденоидит, Пароксизмальная тахикардия	Хронический Фаринготонзиллит	Болезнь Крона Хронический гастродуоденит Рецидивир. панкреатит (токсический, на азатиоприн, метотрексат). Первичный гипотиреоз (с 1 года). Хронический тонзиллит	Аномалия развития почек и ЦНС (гипоплазия прав почки, ангиолиптома почки, синдром Арнольда-Киари).
Результаты генетического исследования	TNFRSF13B c.542C>A (p.Ala181Glu)	TNFRSF13B c.310T>C (p.Cys104Arg)	TNFRSF13B c.310T>C (p.Cys104Arg) NOD2 c.2372G>A (p.Arg791Gln) CARD11 c.2483A>G (p.Asp828Gly)	TNFRSF13B c.542C>A (p.Ala181Glu)	TNFRSF13B c.605G>A (p.Arg202His) NOD2c.3019dupC (p.Leu1007fs)	TNFRSF13B c.659T>C (p.Val220Ala)

При детальном анализе клинико-лабораторных данных у детей с вовлечением в патологический процесс нервной системы (пациенты №1,2,3), выявлено, что все дети были рождены в срок, в одном случае имела место избыточная масса тела при рождении и этот ребенок был рожден с высокой массой тела. У всех 3-х пациентов частые (как правило, ежемесячные) респираторные заболевания отмечались уже на первом году жизни, причем у пациента №1 и 2 с 1 месяца жизни. Задержка психомоторного развития имела место в двух случаях (№1 и №2) с 8 месяцев жизни после перенесенных ЭФ. Из оппортунистических инфекций в хронической форме в двух случаях имела ВГЧ-6 (№2 и №3), в двух – ЦМВ (№1 и №3), причем только в одном случае (№2) выявлена моноинфекция ВГЧ-6. Именно у этого пациента имел место рецидивирующий менингоэнцефалит. У пациента №3 в возрасте до года на каждый подъем температуры отмечались фебрильные судороги (4 раза). У данного ребенка причиной затяжных и частых заболеваний была сочетанная инфекция (ЦМВ+ВГЧ-6). Все дети не были привиты. Все получали многократные курсы антибактериальной терапии парентерально. Все пациенты обследованы на вирус иммунодефицита человека. Аллергические заболевания отмечались у 1 ребенка (№3) в форме аллергического ринита, атопического дерматита и конъюнктивита. У двух детей (№1 и №2) имела место симптоматическая эпилепсия (как тяжелая соматическая патология), а у ребенка №3 диагностирована болезнь Крона (через 1,5 года от начала заболевания) на основании эндоскопического исследования с биопсией. У последнего больного помимо мутации в гене TNFRSF13B выявлены варианты гена NOD2, описанные в литературе как факторы риска развития болезни Крона (Vignal C. et al., 2007). Болезнь у данного ребенка протекала с особенностями - без параклинической активности (нормальные уровни скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка, отсутствие признаков воспаления в клинических анализах крови). У данного пациента был обнаружен редкий гетерозиготный вариант CARD11, клиническая значимость которого неизвестна. Гетерозиготные мутации CARD11 могут приводить к синдрому BENTA (B-cell expansion with NFkB and T-cell

anergy), а также иммунодефициту типа 11В с атопическим дерматитом (Djelilovic-Vranic J., Alajbegovic A., 2012). Протеин CARD11 участвует в сигнальном пути активации транскрипционного фактора NF-κB (nuclearfactor-kappa-B), контролирующего экспрессию генов как иммунного ответа, так и апоптоза, и клеточного цикла. Нарушение регуляции фактора NF-κB вызывает не только воспаление и аутоиммунные заболевания, но и развитие вирусных инфекций и опухолей. Углубленное иммунологическое обследование было проведено у пациента №3 с диагностированными мутациями в генах TNFRSF13B, NOD2 и CARD11 в лаборатории НИИЭМ им. Пастера (руководитель – академик РАН Тотолян А.А.) (таблицы 53 и 54).

Таблица 53.– Характеристика иммунологических показателей пациента 9 лет (№3) с диагностированными мутациями в генах TNFRSF13B, NOD2, CARD11 (субпопуляции лимфоцитов)

Фенотипирование лимфоцитов на проточном цитофлюориметре FACSCantoII				
Субпопуляции	Относительное число (%)		Абсолютное число (x10 <sup>9</sup> /л)	
		норма		норма
Лимфоциты(CD45+CD3+)	42,5	36,0-43,0	1,49	2,0-2,7
Т-лимфоциты (CD45+CD3+CD4+)	65,7	66,0-76,0	0,979	1,32-2,52
Т-хелперы (CD45+CD3+CD8+)	29,2	33,0-41,0	0,435	0,60-1,10
Т-цитотоксические (CD45+CD3+CD4+CD8+)	25,2	23,0-40,0	0,375	0,45-1,08
Дубль позитивные Т-клетки (CD45+CD3+CD4+)	0,5	0,1-1,5	0,008	0,002-0,041
Соотношение CD4/CD8	1,2	1,0-1,4		
НК-клетки (CD45+CD3-CD16+CD56+)	17,0	9,0-16,0	0,254	0,180-0,432
НК-клетки цитолитические (CD45+CD3-CD16+CD56dim)	15,5	7,8-17,0	0,231	0,120-0,347
НК-клетки цитокин-продуцирующие (CD45+CD3-CD16-(orlow)CD56bright)	1,5	0,2-1,0	0,023	0,003-0,022
ТНК-клетки (CD45+CD3+ CD16-CD56+))	2,5	0,1-8,0	0,037	0,002-0,216



Продолжение таблицы 58.

Фенотипирование лимфоцитов на проточном цитофлюориметре FACSCantoII				
В-лимфоциты(CD45+CD19+)	12,5	12,0-22,0	0,186	0,240-0,595
В1-клетки (CD45+CD19+CD5+CD27-)	3,2	0,5-2,1	0,048	0,022-0,115
В2-клетки (CD45+CD19+CD5-CD27-)	7,0	6,5-14,9	0,104	0,081-0,323
В-клетки памяти (CD45+CD4+CD5-CD27+)	2,3	1,8-6,8	0,034	0,012-0,040
Т-хелперы активированные/памяти (CD45+CD4+CD45RO+CD45RA-)	17,7	5,0-25,0	0,264	0,068-0,702
Т-хелперы наивные (CD45+CD4+CD45RO-CD45RA+)	11,4	20,0-40,0	<u>0,170</u>	0,272-1,123
$\alpha\beta$ Т-клетки (CD45+CD3+ $\alpha\beta$ TcR+)	52,7	60,0-80,0	<u>0,785</u>	0,925-1,965
$\gamma\delta$ Т-клетки (CD45+CD3+ $\gamma\delta$ TcR+)	12,3	2,0-7,0	<u>0,183</u>	0,020-0,115
Регуляторные Т-клетки (CD45+CD4+CD25+CD127-)	2,3	0,3-10,0	0,034	0,004-0,110
CD25 позитивные лимфоциты (рецептор ИЛ-2) (CD45+CD25+)	4,5	1,5-6,0	0,067	0,030-0,160
HLA-DR позитивные лимфоциты (CD45+ HLA-DR+)	21,1	12,0-24,0	0,314	0,240-0,650
Наивные В-клетки (CD19+IgM+IgD+D27-)	57,8	62,0-94,0	0,108	0,070-0,63
В-клетки памяти (CD19+CD27+)	29,9	22,8-39,7	<u>0,056</u>	0,012-0,040
В-клетки памяти маргинальной зоны (CD19+IgM+IgD+CD27+)	13,1	4,0-24,0	0,024	0,0077-0,086
Изотип переключенные В-клетки памяти (CD19+IgM-IgD-CD27+)	10,3	3,0-18,0	0,01916	0,007-0,051
Транзиторные В-лимфоциты (CD19+CD38 <sup>high</sup> +IgM <sup>high</sup> +)	10,7	2,0-30,0	0,020	0,0085-0,073
CD21 <sup>low</sup> В-лимфоциты (CD19+CD21 <sup>low</sup> CD38 <sup>low</sup> )	3,6	1,0-17,0	0,007	0,0059-0,036
Плазмобласты(CD38+++IgM-)	1,4	0,1-3,0	0,00261	0,0007-0,0057

Примечание: подчеркнутые цифры – достоверные изменения показателя по сравнению с нормой

Таблица 54. – Характеристика иммунологических показателей пациента 9 лет (№3) с диагностированными мутациями в генах TNFRSF13B, NOD2, CARD11. Определение сывороточных иммуноглобулинов методом иммунотурбидиметрии на анализаторе «Daytona», г/л

Классы иммуноглобулинов	Показатель	Норма
Иммуноглобулины класса А (IgA)	1,226	0,7-2,2
Иммуноглобулины класса М (IgM)	<u>0,546</u>	0,8-1,5
Классы иммуноглобулинов	Показатель	Норма
Иммуноглобулины класса G (IgG)	9,46	7,3-13,5
Иммуноглобулины подкласса G1 (IgG1)	5,030	3,0-12,0
Иммуноглобулины подкласса G2 (IgG2)	2,930	1,0-7,5
Иммуноглобулины подкласса G3 (IgG3)	0,665	0,2-1,8
Иммуноглобулины подкласса G4 (IgG4)	0,524	0,1-1,2
Определение компонентов системы комплемента методом иммунотурбидиметрии на анализаторе «Daytona» г/л		
Компонент С3 комплемента (С3)	1,24	0,75-1,35
Компонент С4 комплемента (С4)	0,285	0,09-0,36
Тест восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) %		
базальный НСТ-тест	24	8-12
стимулированный НСТ-тест	60	30-80
Определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), единицы		
ЦИК	43	До 120

Примечание: подчеркнутая цифра – достоверные изменения показателя по сравнению с нормой

В ходе исследования выявлено незначительное снижение общего IgM (0,7 г/л в 1-м исследовании и 0,546 г/л во втором, при норме от 0,8) (Таблица 54, 5.14). При фенотипировании лимфоцитов за счет постоянной лейкопении ( $3,5 \times 10^9/\text{л}$ ) установлено снижение абсолютного числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов (CD45+CD3+), Т-хелперов (CD45+CD3+CD4+), В-лимфоцитов (CD45+ CD19+). По совокупности клинических и лабораторных данных в результате 2-летнего наблюдения данному пациенту был поставлен диагноз общей вариабельной иммунной недостаточности.

Таким образом, представленные результаты свидетельствуют о нередкой встречаемости мутаций в гене TNFRSF13B среди часто и длительно болеющих детей (5%), особенно протекающих с заинтересованностью нервной системы (из 112 чел – 3 ребенка, 2,7%). Поскольку известно, что мутации в гене TNFRSF13B являются фактором, предрасполагающим к иммунологической недостаточности противoinфекционного иммунитета, следствием чего, вероятно, являются хронические персистирующие сочетанные, преимущественно, герпесвирусные инфекции. В этой связи, не исключено, что наличие подобной мутации у детей с поражением ЦНС может приводить к тяжелому поражению головного мозга. Не исключено, что рецидивирующие менингоэнцефалиты, ассоциированные с ВГЧ-6, являются следствием общей вариабельной иммунной недостаточности, тип которой требует дальнейшего изучения. Возможно, повторные фебрильные судороги у пациентов с мутациями в генах TNFRSF13B, NOD2, CARD11 и постоянной лейкопенией, являются типом общей вариабельной иммунной недостаточности, ассоциированным с хронической сочетанной герпесвирусной инфекцией, что требует дальнейшего изучения.

Помимо этого, в ходе данного исследования, с помощью молекулярно-генетического исследования (высокопроизводительное мультигенное секвенирование) и проведение таргетного обогащения по последовательностям 302 генов, связанных с развитием первичных иммунодефицитов, 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 наличии моногенной генетической предрасположенности к герпетическому энцефалиту.

Вышеизложенное подтверждает следующее клиническое наблюдение.

Больная Д., 3,5 месяца, поступила в ДНКЦИБ 12.10.16 с диагнозом: Менингоэнцефалит, судорожный синдром. История болезни № 9827.

Анамнез жизни. Родилась от 1-й беременности, протекавший на фоне угрозы прерывания (2 эпизода гриппоподобного состояния у матери в 1-м и 3-м триместрах). Родилась на 41 неделе, на фоне преэклампсия умеренной степени, маловодия, родостимуляции в связи со слабостью родовой деятельности. Вес при рождении 3420 г. В связи с развитием интранатальной гипоксии, асфиксии проводилась вспомогательная-искусственная вентиляция легких – 30 секунд (отсутствие крика и нерегулярное дыхание при рождении). Кефалогематома правой теменной области (без признаков костных повреждений), при нейросонографии выявлены признаки вентрикулодилатации. Плацента имела признаки преждевременного старения – множественные кальцинаты. Привита против туберкулеза. Была выписана из родильного дома на 4-й день жизни. Находилась на грудном вскармливании до 1 месяца. До 3 месяцев психомоторное и физическое развитие соответствовало возрасту. Аллергические реакции не отмечались. Из семейного анамнеза – имел место случай смерти от менингита в грудном возрасте (брат бабушки по материнской линии).

Из анамнеза болезни известно, что с 26 сентября отмечались явления ринофарингита. ЛОР-врачом исключен отит. Получала симптоматическое лечение. С 9 октября беспокоила лихорадка до 39°С, невыраженный катаральный синдром. 10 октября лихорадка сохранялась, купировалась антиперетиками, причем, вне лихорадки, по словам матери, девочка вела себя адекватно, аппетит не нарушался, рвоты не было. Пациентка была направлена в стационар, где при осмотре была исключена ЛОР-патология. От дальнейшей госпитализации родители отказались. 11 октября сохранялась лихорадка, девочка стала более вялой, сонливой, госпитализирована, в связи с выявленной лейкоцитурией в анализе мочи, проведенном амбулаторно, в нефрологическое отделение с диагнозом «инфекция мочевыводящих путей». В отделении ребенок был вялым, стала хуже фиксировать взгляд, реагировать на окружающее, отмечались эпизоды напряжения и подергивания в ручках. 12 октября с 5 часов утра – периодические тонические подергивания в левой ручке, эпизоды нарушения сознания. В 07:45

ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии, где на фоне температуры 38°C сохранялись многократные эпизоды нарушения сознания с адверсией головы и глаз вправо, напряжением конечностей, сопровождавшиеся выраженной вегетативной реакцией. С диагностической целью проведена спинномозговая пункция, получена прозрачная ЦСЖ, цитоз 315/3, смешанного характера с преобладанием нейтрофилов, белок 0,4, глюкоза 3,69 ммоль/л. На МРТ головного мозга выявлены изменения в лобно-теменных областях больше справа, расцененные как проявления демиелинизации (и/или ишемии). На электроэнцефалограмме были выявлены изменения биоэлектрической активности головного мозга, эпиактивность в правых лобно-центральных отведениях. В отделении реанимации и интенсивной терапии начата антибактериальная, противосудорожная, стероидная терапия, назначены диуретики.

В крайне тяжелом состоянии 14.10.16 пациентка переведена в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. При поступлении кожные покровы бледные с сероватым оттенком. Сознание на уровне 9-10 баллов по шкале комы Глазго, постоянные эпилептические приступы в виде подергиваний вначале, в левой руке, затем в ноге, сопровождающиеся поворотом головы влево, затем подергиваниями в правой ноге. Эпизоды непрерывно повторялись без восстановления сознания между ними. Большой родничок 1,5x1,5 см, пульсация не фиксировалась. Зрачки узкие со сниженной реакцией на свет. Лицо без явной асимметрии. Тонус мышц выше справа, глубокие рефлексы выше слева, спонтанный 2-х сторонний симптом Бабинского. На момент поступления церебральные проявления были расценены как эпилептический статус у ребенка с острым менингоэнцефалитом на фоне отека головного мозга. Учитывая особенности клинико-anamnestических данных предполагалась либо активация врожденной инфекции (группы герпес-вирусов) либо развитие острого вирусного менингоэнцефалита. С поступления ребенок переведен на искусственную вентиляцию легких, была начата этиопатогенетическая терапия: ацикловир; метилпреднизолон, иммуноглобулин №3, противосудорожная терапия, цитокины, диуретики, антиоксидантная

терапия. Течение заболевания осложнилось развитием тромбоза верхней полой вены слева, вентилятор-ассоциированной пневмонией, реактивным экссудативным плевритом. С учетом особенностей течения заболевания, ребенку проводились курсы массивной антибактериальной, антифунгальной терапии, гепаринотерапия. На фоне лечения отмечалась постепенная стабилизация состояния. Данные лабораторных и инструментальных исследований представлены в таблице 55.

Таблица 55.- Характеристика результатов лабораторных и инструментальных исследований пациентки Д., 3,5 месяца

Показатель/дата	12.10.	22.10	11.11	18.11.
	Клинический анализ крови			
Гемоглобин (г/л)	114	100	96	110
Эритроциты ( $\times 10^{12}/л$ )	4,1	3,8	3,6	4,2
Тромбоциты ( $\times 10^9/л$ )	399	170	315	450
Лейкоциты ( $\times 10^9/л$ )	8,5	15,4	12,8	9,9
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	13	13	1	3
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	60	40	38	21
Лимфоциты (%)	23	34	44	61
Моноциты (%)	4	8	13	7
Эозинофилы (%)	0	5	4	8
Скорость оседания эритроцитов (мм/ч)	5	27	35	27
	Биохимический анализ крови			
Общий белок (г/л)	59	36	53	
Альбумин (г/л)	39	22	31	
Мочевина (ммоль/л)	3,7	6,6	1,2	
Креатинин (мкмоль/л)	45	29	39	
Глюкоза (моль/л)	4,7	4,0	4,33	
Аспаратаминотрансфераза (Ед/л)	50	50	51	
Аланинаминотрансфераза (Ед/л)	28	8	30	
С-реактивный белок (мг/л)	12,2	75	1,0	
Прокальцитонин (нг/мл)	0,05	<0,5		
Вальпроевая кислота (мкг/мл)			96	
Нейросонография от 19.11.16: В динамике имеет место медленное нарастание размеров передних рогов боковых желудочков, вероятнее всего за счет атрофии. Размеры третьего желудочка увеличились на 1 мм. Эхоархитектоника паренхимы височных долей изменена. Сохраняется гиперэхогенный очаг в проекции правого таламуса.				
Электроэнцефалография от 03.11.16: Наличие эпилептиформной активности в лобно-височных отделах мозга с двух сторон в виде регистрации одиночных острых волн с частотой 8-10 пароксизмов в 60 минут. Онтогенетическое формирование ритмов соответствует возрасту (частота доминирующего ритма – 3 Гц при должной 3-4 Гц).				

Этиология вирусного энцефалита была подтверждена выделением ДНК вируса простого герпеса из цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) от 12.10. В крови ДНК вируса простого герпеса не выявлена. Анализ ПЦР на вирусы: ВЭБ, ВГЧ-6, ЦМВ, энтеровирус и парвовирус В19 при исследовании крови и ЦСЖ дал отрицательный результат. Были выявлены высокоавидные IgG антитела к ВПГ и IgG антитела к капсидному антигену (VCA) ВЭБ. При повторном исследовании крови от 18.11.16 методом ПЦР на герпесвирусы, энтеровирус и парвовирус В19 снова получен отрицательный результат. Исследование крови методом ИФА на антитела класса IgM и IgG к ЦМВ, ВЭБ и вирусу простого герпеса дало прежний результат – высокоавидные антитела IgG к ВПГ и капсидному антигену ВЭБ. Проведенный иммуноблот выявил положительный отклик IgG антител только к специфическому гликопротеину вируса герпеса первого типа (gG-1). Кроме того, были выявлены антитела класса IgG к капсидному антигену (VCA) ВЭБ, которые были подтверждены в иммуноблоте как положительные отклики IgG антител в области специфического белка p19. Учитывая возраст ребенка, выявление высокоавидных IgG к ВПГ и ВЭБ расценено как носительство материнских антител. Результаты этиологической диагностики ребенка в острый период заболевания представлены в таблице 56.

Таблица 56. – Результаты этиологической диагностики пациентки Д., 3,5 месяцев в острый период заболевания

Вирус/ методы	ИФА		Авидность IgG, (ИФА)	ПЦР	Иммуноблот
	IgM	IgG			
ВПГ 1,2	отрицат	положит	Высокоавидные ИА>60%	положит (ЦСЖ)	положит (слабый отклик gG-1)
ВЭБ	отрицат	положит (VCA)	-	отрицат (кровь)	положит p 19

Параллельно была обследована мать, 23 года (таблица 57). Мать страдает кожным герпесом, частыми тонзиллитами с детства. В крови пациентки обнаруживались IgG антитела к ВПГ 1,2, однако их синтез был направлен уже к двум специфическим гликопротеинам вируса gG-1, gC-1, что не совпадало с данными, полученными у ребенка. В крови вирус отсутствовал. Мать была инфицирована также ВЭБ, так как были обнаружены IgG антитела к капсидному (VCA) и ядерному (NA) вируса, подтверждая давнее инфицирование. При проведении иммуноблота у матери была дополнительно отмечалась положительная реактивность IgG антител в области ранних белков ВЭБ (EA-D (p 43, p 45), указывающих на периоды реактивации вируса.

По совокупности анамнестических и лабораторных данных у ребенка была диагностирована первичная приобретенная инфекция, вызванная ВПГ 1 типа, с поражением ЦНС в форме менингоэнцефалита. Окончательный диагноз: менингоэнцефалит, вызванный ВПГ 1 типа. Осложнение. Симптоматическая эпилепсия, спастический тетрапарез. Сопутствующий диагноз: врожденное инфекционное заболевание неуточненной этиологии.

Таблица 57. – Результаты обследования матери пациентки Д., 3,5 месяцев на ВПГ 1,2 типа и ВЭБ

Вирус/ методы	ИФА		Авидность IgG, (ИФА)	ПЦР	Иммуноблот
	IgM	IgG			
ВПГ 1,2	отриц	положит	-	отриц	положит. gG-1, gC-1
ВЭБ	отриц	положит (NA, VCA)	-	отриц	положит. EBNA-1 (p 79); EA-D (p 43, p 45); VCA (p 40, 41,42); p 33, p 22

Ребенок выписан 20.11.16 на 55 день болезни, по соматическому статусу, в удовлетворительном состоянии. Не лихорадила. Кожа, слизистые обычных окрасок, чистые, тоны сердца ясные, дыхание проводилось во все отделы без



хрипов, живот мягкий, печень выступала 2,5 см из-под реберной дуги, селезенка не пальпировалась, стул без патологических примесей, диурез был адекватным. В неврологическом статусе отмечался выполненность большого родничка, отчетливой пульсацией; удовлетворительное зрительное, слуховое сосредоточение, непостоянно расходящееся косоглазие за счет левого глаза, сглаженность правой носогубной складки. На фоне умеренной мышечной гипотонии, тонус в левых конечностях выше, отмечается гиперрефлексия. В вертикальном положении голову удерживает плохо, на животе защитные рефлексы положительные, опора снижена, гиперрефлексия выше справа, менингеальные симптомы отрицательные. Сохраняется положительный рефлекс Моро.

При дальнейшем наблюдении у ребенка диагностировано грубое органическое поражение головного мозга (кистозно-атрофические изменения больших полушарий, смешанная заместительная гидроцефалия), спастический тетрапарез, симптоматическая эпилепсия. Через 6 месяцев, при обследовании, сохранялась судорожная активность (на электроэнцефалограмме регистрировалась выраженная эпилептическая активность), продолжался подбор противосудорожной терапии. Благодаря серологическому исследованию крови методом ИФА, выявлены низкоавидные (37%) антитела класса IgG к вирусу простого герпеса, IgM – отрицательный результат. Антитела к ВЭБ не определялись в крови, также как и ДНК ВЭБ методом ПЦР. Данные результаты подтверждают перенесенную инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса.

С учетом тяжести заболевания, неблагоприятного течения, для исключения первичного иммунодефицита, ребенку было проведено молекулярно-генетическое исследование - мультигенное таргетное секвенирование, в результате которого выявлен редкий вариант Toll-подобного рецептора 3 – с.889C>G (p.Leu297Val; rs35311343). Мутации в этом гене ассоциированы с риском развития энцефалита, вызываемого вирусом простого герпеса. Было доказано, что рецидивы энцефалита возникают у пациентов с дефектом Toll-

подобного рецептора 3 значительно чаще, чем обычно (Lim H.K. et al, 2014; Scheld W., Whitley R.J., Marra C.M., 2014). Данных о функциональной значимости выявленного варианта нет, однако, *in silico* предиктивные программы (PolyPhen2, SIFT, MutationTaster) расценивают его как патогенный.

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.

## ГЛАВА 6. ПОЭТАПНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭНЦЕФАЛИТОВ, ДИССЕМНИРОВАННЫХ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТОВ И РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ

Одной из задач исследования стал многомерный математико-статистический анализ и моделирование основных характеристик и особенностей течения различных форм поражения центральной нервной системы: ЭФ, ДЭМ и РС.

При разработке моделей использовался методологический подход, предложенный профессором Григорьевым С.Г. (2003) и представленный на рисунке 79.



Рисунок 79. - Алгоритм разработки комплекса прогностических моделей

Задачей анализа и моделирования явилось определение основных дифференциально-диагностических детерминант ЭФ, ДЭМ и РС из числа данных анамнеза, объективного, МРТ обследования и лабораторных данных. В последующем они использовались в качестве предикторов для разработки математико-статистических моделей дифференциальной диагностики ЭФ, ДЭМ и РС. При этом модели разрабатывались для их использования 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, в которых имеются возможности использования дополнительных современных лабораторных, инструментальных и аппаратных методов исследования. Прогнозируемым показателем были формы органического поражения ЦНС: ЭФ, ДЭМ и РС.

В качестве инструмента однофакторного математико-статистического анализа избраны методы одномерной статистики: построение таблиц сопряженности, расчет показателей оценки связи  $\chi^2$  Пирсона. Для многофакторного моделирования использовался дискриминантный анализ, позволяющий выявить основные статистически значимые детерминирующие признаки отнесения единиц наблюдения к одной из форм поражения ЦНС. На основе выявленных детерминант разрабатывается модель прогноза в форме линейных дискриминантных функций, число которых равно числу классифицируемых групп.

На первом этапе в матрицу обучающей информации были включены признаки анамнеза, общесоматического и неврологического статуса – всего более 50 показателей, которые, по нашему мнению, могли быть детерминантами изучаемых форм поражения ЦНС. Также в эту матрицу включен показатель отклик – формы поражения ЦНС: ЭФ, ДЭМ и РС. На основе полученных данных сформирована электронно-читаемая таблица в среде табличного редактора Excel.

С целью первичного сжатия исходной информации произведен расчет таблиц сопряженности форм поражения ЦНС с предиктными признаками и

оценки их связи с помощью непараметрического критерия  $\chi^2$  Пирсона и коэффициента корреляции Спирмена  $\rho$ . В итоговую матрицу (Таблица 58) оказались включенными только те предикторы, которые показали сильную или близкую к сильной ( $\rho > 0,5$ ) статистически значимую ( $p < 0,001$ ) связь с формами поражения ЦНС.

Таблица 58.– Распределение пациентов в зависимости от проявления изучаемого показателя при различных формах поражения

Показатель и его градации		ЭФ (n=120)		ДЭМ (n=100)		РС (n=80)		$\chi^2$ Пирсона	Уровень значимости р
		абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Возраст дебюта	1-6 лет	85	70,8	29	29,0	0	0	136	0,000
	7-12 лет	13	10,8	46	46,0	22	27,5		
	13-17 лет	22	18,3	25	25,0	58	72,5		
Температура	субфебрильная	7	5,8	50	50,0	80	100,0	294,8	0,000
	фебрильная	113	94,2	50	50,0	0	0		
Менингеальные симптомы		87	72,5	50	50,0	0	0	102,8	0,02
Нарушение сознания		105	87,5	26	26,0	0	0	170,2	0,000
Общемозговые симптомы		96	80,0	50	50,0	11	13,8	84,8	0,000
Центральные парезы		56	46,7	13	13,0	11	13,8	40,9	0,000
Нарушения рефлексов		11	9,2	14	14,0	31	38,8	29,8	0,000
Когнитивные расстройства		56	46,7	28	28,0	18	22,5	14,9	0,000
Судорожный синдром		93	77,5	24	24,0	0	0	132,6	0,000

Связь формы поражения с некоторыми предиктивными показателями говорит о том, что наиболее часто заболевают ЭФ дети в возрасте 1-6 лет (в 70,8% случаев); ДЭМ – 7-12 лет (46,0%); РС – 13-17 лет (72,5%). Температурная реакция оказалась наиболее выраженной у больных с ЭФ, у которых фебрильная лихорадка наблюдалась в 94,2% случаев. Наличие менингеальных симптомов наиболее характерно для ЭФ (72,5% случаев), тогда как при ДЭМ они встречались у половины пациентов (50%). Нарушение сознания является

патогномоничным для детей с ЭФ – 87,5%. Общемозговая симптоматика имела место у 80% пациентов с ЭФ и у 50% – с ДЭМ, тогда как у пациентов с РС отсутствовала. Наличие центральных парезов у детей с ЭФ было выявлено в 46,7%, а при ДЭМ – в 13,0%, РС – в 13,8%. Когнитивные расстройства имели место у 46,7% детей с ЭФ, у 28,0% – с ДЭМ и у 22,5% – детей с РС. Судорожный синдром был наиболее характерен для ЭФ – 77,5%, тогда как не встречался при РС.

Именно описанные признаки видятся как основные детерминирующие показатели дифференциальной диагностики ЭФ, ДЭМ и РС и которые будут исследованы с помощью дискриминантного анализа с целью построения многофакторной математической модели дифференциальной диагностики и определения диагностической значимости каждого из признаков.

В результате пошагового отбора наиболее значимых признаков, нами получена статистически значимая ( $p < 0,001$ ) модель с общей классификационной способностью 91,7%. Перечень основных детерминант, обеспечивающих дифференциальную диагностику ЭФ, ДЭМ и РС, их коды, коэффициенты и уровень значимости коэффициентов, приведен в таблице 59. Признаки в таблице представлены в порядке убывания их диагностической значимости. При этом следует оговориться, что значимость и весомость признаков и симптомов, включенных в модель, имеет правомерность только в приведенном комплексе детерминант.

Таблица 59. – Перечень клинических признаков, включенных в модель дифференциальной диагностики ЭФ, ДЭМ и РС

Признаки и их градации	Код	Функции и их коэффициенты			Уровень значимости, Р
		ЛДФ <sub>1</sub> (ЭФ)	ЛДФ <sub>2</sub> (ДЭМ)	ЛДФ <sub>3</sub> (РС)	
1	2	3	4	5	6
Возраст дебюта: 1-6 лет – 1;	X <sub>1</sub>	27,4	30,8	26,8	0,000

Продолжение таблицы 59

1	2	3	4	5	6
7-12 лет – 2; 13-17 лет – 3.					
Температура: 1. субфебрильная – 1 2. фебрильная – 2 3. нормальная – 3	X <sub>2</sub>	49,0	21,3	43,3	0,000
Менингеальные симптомы: нет – 0; да – 1.	X <sub>3</sub>	3,9	4,0	6,3	0,02
Нарушение сознания: нет – 0; да – 1.	X <sub>4</sub>	-8,9	-9,2	-15,0	0,000
Общемозговые симптомы: нет – 0; да – 1.	X <sub>5</sub>	-21,2	2,6	-17,2	0,000
Центральные парезы: нет – 0; да – 1.	X <sub>6</sub>	15,0	7,5	8,5	0,000
Нарушения рефлексов: нет – 0; да – 1.	X <sub>7</sub>	5,7	10,8	5,4	0,000
Когнитивные расстройства: нет – 0; да – 1.	X <sub>8</sub>	-11,5	3,6	-4,1	0,000
Судорожный синдром: да – 0; нет – 1.	X <sub>9</sub>	41,9	28,0	37,4	0,000
Constant		-99,1	-59,3	-81,7	

Примечание: ЛДФ – линейные дискриминантные функции

Итоговая модель первого этапа имеет вид:

$$\text{ЛДФ}_1 (\text{ЭФ}) = -99,1 + 27,4 \times X_1 + 49,0 \times X_2 + 3,9 \times X_3 - 8,9 \times X_4 - 1,2 \times X_5 + 15,0 \times X_6 + \\ + 5,7 \times X_7 - 11,5 \times X_8 + 41,9 \times X_9;$$

$$\text{ЛДФ}_2 (\text{ДЭМ}) = -59,3 + 30,8 \times X_1 + 21,3 \times X_2 + 4,0 \times X_3 - 9,2 \times X_4 + 2,6 \times X_5 + 7,5 \times X_6 + \\ + 10,8 \times X_7 + 3,6 \times X_8 + 28,0 \times X_9;$$

$$\text{ЛДФ}_3 (\text{РС}) = -81,7 + 26,8 \times X_1 + 43,3 \times X_2 + 6,3 \times X_3 - 15,0 \times X_4 - 17,2 \times X_5 + 8,5 \times X_6 + \\ + 5,5 \times X_7 - 4,1 \times X_8 + 37,4 \times X_9.$$

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.

Классификационная способность модели проверялась на данных матрицы обучающей информации. Соответствие классификации по диагнозам в исходных данных и классификации, полученной с помощью решающих правил, приведено в таблице 60, из данных которой следует, что общая диагностическая способность модели составила 91,7%. При этом наибольшая чувствительность оказалась в отношении диагностики ЭФ, которая оказалась равной 94,2% (113 человек из 120). На втором месте чувствительность к РС = 93,8% (75 человек из 80). Чувствительность к ДЭМ составила 87,0% (87 человек из 100). где сноска

Таблица 60. – Оценка диагностической способности модели.

Диагнозы в опыте	Процент совпадения	Диагнозы по модели			Всего
		ЭФ	ДЭМ	РС	
ЭФ	94,2	113	5	2	120
ДЭМ	93,8	0	5	75	100
РС	87,0	13	87	0	80
Всего	91,7	126	97	77	

Распределение трех групп больных в координатах первых двух канонических переменных приведено на рисунке 80, который наглядно демонстрирует дифференциально-диагностическую способность линейных дискриминантных функций.



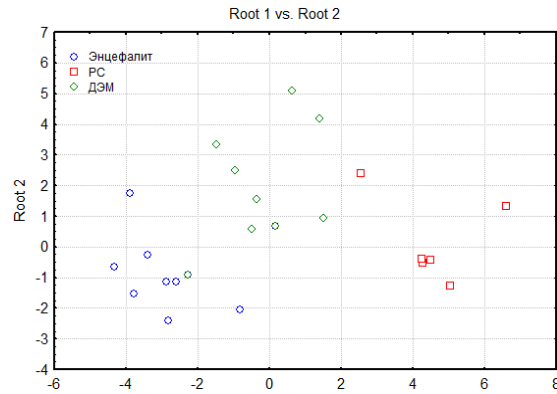


Рисунок 80. – Положение больных трех форм поражения ЦНС в координатах первой и второй канонической ЛДФ

В ходе данного исследования, используя созданную дискриминантную модель, разработан вариант расчета линейных дискриминантных функций в среде Excel. Для достижения результата следует задать значения признаков, включенных в модель и определенных у конкретного больного. Система произведет расчет и выдаст итог. Решение принимается по значениям ЛДФ и у тестируемого больного с наибольшей вероятностью следует установить диагноз, значение ЛДФ которого окажется наибольшим с учетом знака. Так, в приведенном примере (таблица 61) наибольшее значение ЛДФ оказалось для ДЭМ равное 51,4, ЛДФ для РС равное 12,6 и ЛДФ для ЭФ равное 3,8. Наиболее вероятный диагноз соответствует максимальному значению ЛДФ то есть и это будет ДЭМ.

Таблица 61. – Пример расчета по модели дифференциальной диагностики ЭФ, ДЭМ и РС на основании клиническо-неврологического мониторинга

Больной Иванов Петр Петрович	Значения признака	ЭФ		ДЭМ		РС	
		Коэфф.	расчет	Коэфф.	расчет	Коэфф.	расчет
Возраст дебюта: 1-6 лет – 1; 7-12 лет – 2; 13-17 лет – 3.	3	27,4	82,2	30,8	92,4	26,8	80,4
Температура субфебрильная – 1; фебрильная – 2; нормальная – 3.	0	49	0	21,3	0	43,3	0
Менингеальные симптомы: нет – 0; да – 1.	0	3,9	0	4	0	6,3	0
Нарушение сознания: нет – 0; да – 1.	0	-8,9	0	-9,2	0	-15	0
Общемозговые симптомы: нет – 0; да – 1.	0	-21,2	0	2,6	0	-17,2	0
Центральные парезы: нет – 0; да – 1.	1	15	15	7,5	7,5	8,5	8,5
Нарушения рефлексов: нет – 0; да – 1.	1	5,7	5,7	10,8	10,8	5,4	5,4
Когнитивные расстройства нет-0, да-1	0	-11,5	0	3,6	0	-4,1	0
Судорожный синдром: да-0, нет-1.	0	41,9	0	28	0	37,4	0
Constant			-99,1		-59,3		-81,7
Значение ЛДФ			3,8		51,4		12,6

Диагностическая способность модели подтверждается следующими клиническими наблюдениями.

Клиническое наблюдение 1.

Больной А., 5 лет. ( $X_1$ ). История болезни № 11606. Заболел остро 6.08.15 – с подъема температуры до  $38,0^{\circ}\text{C}$  ( $X_2$ ), тошноты, рвоты ( $X_5$ ). В последующие дни температура до  $39,6^{\circ}\text{C}$ , головная боль, сохранялась тошнота. 10.08.15 – на фоне температуры  $39,5^{\circ}\text{C}$ , нарушение сознания ( $X_4$ ), приступ тонико-клонических судорог в течение 2-х минут ( $X_9$ ), купировался самостоятельно, симптом Бабинского справа ( $X_7$ ). Была вызвана неотложная помощь, с диагнозом гастроэнтерит ребенок был госпитализирован на дифференциально-диагностическое отделение ДНКЦИБ.

При поступлении в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с 11.08.15 по 1.09.15: состояние тяжелое. Сознание ясное. Жалобы на боли в животе, головную боль. Ребенок осмотрен неврологом. В неврологическом статусе – слабо положительные менингеальные симптомы ( $X_3$ ), когнитивные расстройства ( $X_8$ ) и центральные парезы ( $X_6$ ) отсутствовали. Диагноз гастроэнтерит отменен.

При поступлении получены клинико-анамнестические данные, значение которых подставлено в уравнение и получено следующее решение:

$$\text{ЛДФ}_1 (\text{ЭФ}) = -99,1 + 27,4 \times 1 + 49,0 \times 2 + 3,9 \times 0 - 8,9 \times 1 - 21,2 \times 1 + 15,0 \times 0 + 5,7 \times 0 - \\ 11,5 \times 0 + 41,9 \times 1 = 38,1;$$

$$\text{ЛДФ}_2 (\text{ДЭМ}) = -59,3 + 30,8 \times 1 + 21,3 \times 2 + 4,0 \times 0 - \\ 9,2 \times 1 + 2,6 \times 1 + 7,5 \times 0 + 10,8 \times 0 + 3,6 \times 0 + 28,0 \times 1 = 35,5;$$

$$\text{ЛДФ}_3 (\text{РС}) = -81,7 + 26,8 \times 1 + 43,3 \times 2 + 6,3 \times 0 - 15,0 \times 1 - 17,2 \times 1 + 8,5 \times 0 + 5,4 \times 0 - \\ 4,1 \times 0 + 37,4 \times 1 = 36,9,$$

что соответствует критериям постановки диагноза «Энцефалит» ( $\text{ЛДФ}_1 (\text{ЭФ}) = 38,1$ ).

В дальнейшем по совокупности клинико-лабораторных данных у ребенка диагностирован герпетический менингоэнцефалит (ДНК ВПГ 1, 2 типа в ликворе положительная от 16.08.15).

## Клинический пример 2.

Больная М., 9 лет. ( $X_1$ ). История болезни № 5959. Больна с мая 2016г., когда наблюдался подъем температуры до 38-39°C ( $X_2$ ), возникло головокружение, тошнота, головная боль, повторная рвота ( $X_5$ ). Через 2 дня развилась слабость в левой руке и ноге ( $X_6$ ). Участковым врачом была госпитализирована в ДГБ№3, где в течение 14 дней получала лечение по поводу гастроэнтерита. На неврологические жалобы врачи не обратили внимание. К моменту выписки состояние пациентки полностью восстановилось. Однако подобные состояния стали возникать с периодичностью в 2-3 месяца. Так, в августе, ноябре 2016г и в январе 2017г. вновь стали периодически появляться головокружения, тошнота, иногда параллельно развивалась слабость в левой руке, нарушение мочеиспускания. Судорожный синдром исключен ( $X_9$ ). Продолжительность и выраженность этих приступов была не выражена, и родители рассматривали их как общее недомогание. В марте 2017г, когда на фоне очередного приступа вновь развилась головокружение, головная боль, повторные рвоты и слабость в левой руке обратилась к неврологу поликлиники. На осмотре было выявлено: ориентирована во времени и пространстве ( $X_8$ ), сознание ясное ( $X_4$ ), высокие сухожильные рефлексы ( $X_7$ ) в левых конечностях с расширением рефлексогенных зон; менингеальные симптомы отрицательны ( $X_3$ ).

При поступлении был проведен анализ клинико-анамнестических данных. На полученных данных осуществлено решение задачи дифференциальной диагностики по модели, в результате которого наибольшее значение оказалось в  $ЛДФ_2 = 65,8$ , что позволило уточнить диагноз ДЭМ.

$$ЛДФ_1 (ЭФ) = -99,1 + 27,4 \times 2 + 49,0 \times 2 + 3,9 \times 0 - 8,9 \times 0 - 1,2 \times 1 + 15,0 \times 1 + 5,7 \times 1 - \\ 11,5 \times 0 + 41,9 \times 0 = 53,2;$$

$$ЛДФ_2 (ДЭМ) = -59,3 + 30,8 \times 2 + 21,3 \times 2 + 4,0 \times 0 - \\ 9,2 \times 0 + 2,6 \times 1 + 7,5 \times 1 + 10,8 \times 1 + 3,6 \times 0 + 28,0 \times 0 = 65,8;$$

$$\text{ЛДФ}_3(\text{РС}) = -81,7 + 26,8 \times 2 + 43,3 \times 1 + 6,3 \times 0 - 15,0 \times 0 - 17,2 \times 1 + 8,5 \times 1 + 5,4 \times 1 - 4,1 \times 0 + 37,4 \times 0 = 55,2.$$

В дальнейшем, на основании лабораторно-инструментальных данных был выставлен окончательный диагноз: ДЭМ, вызванный вирусом Эпштейна-Барр, хроническое рецидивирующее течение.

Клинический пример 3.

Больная Е., 13 лет ( $X_1$ ). История болезни № 13889. обратилась в детскую поликлинику к неврологу 20.10.15. Из анамнеза: Ребенок от 3 беременности на фоне преэклампсии, хронического пиелонефрита, 1 родов. Масса – 3500 г, длина – 50 см, Апгар – 7/8 баллов, выписана на 8 сутки. До 1 года наблюдалась неврологом с диагнозом: перинатальное поражение ЦНС. В 10 лет перенесла ветрянку, в 12 лет инфекционный мононуклеоз. Острыми респираторными заболеваниями болела 4-5 раз в год. Привита по возрасту.

С середины сентября стала отмечать онемение и слабость мышц правой стопы ( $X_6$ ) с распространением на голень, эпизодически возникала боль в спине. Температура тела в дебюте заболевания – до  $37,2^\circ\text{C}$  ( $X_2$ ). Незначительные когнитивные расстройства ( $X_8$ ), общемозговая симптоматика ( $X_5$ ) и усиление сухожильных рефлексов ( $X_7$ ). Менингеальные симптомы ( $X_3$ ), нарушения сознания ( $X_4$ ), и судороги ( $X_9$ ) отсутствовали. Обратилась к неврологу по месту жительства. Получала амбулаторно сосудистую, ноотропную терапию - без динамики. С конца октября отмечается снижение остроты зрения левого глаза, боль при движении левого глазного яблока, онемение правой нижней конечности. Госпитализирована в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России для дообследования. При поступлении был проведен анализ клинико-anamnestических данных. На основании модели было получено следующее значение:

$$\text{ЛДФ}_1(\text{ЭФ}) = -99,1 + 27,4 \times 3 + 49,0 \times 3 + 3,9 \times 0 - 8,9 \times 0 - 21,2 \times 1 + 15,0 \times 1 + 5,7 \times 0 - 11,5 \times 1 + 41,9 \times 0 = 112,4;$$

$$\text{ЛДФ}_2(\text{ДЭМ}) = -59,3 + 30,8 \times 3 + 21,3 \times 3 + 4,0 \times 0 - 9,2 \times 0 + 2,6 \times 1 + 7,5 \times 1 + 10,8 \times 0 + 3,6 \times 1 + 28,0 \times 0 = 110,7;$$

$$\text{ЛДФ}_3(\text{РС}) = -81,7 + 26,8 \times 3 + 43,3 \times 3 + 6,3 \times 0 - 15,0 \times 0 - 17,2 \times 1 + 8,5 \times 1 + 5,4 \times 0 - \\ 4,1 \times 1 + 37,4 \times 0 = 115,8,$$

что соответствовало диагнозу РС ( $\text{ЛДФ}_3(\text{РС}) = 115,8$ ).

При углубленной диагностике пациентке был выставлен окончательный диагноз: РС, рецидивирующе-ремиттирующее течение. Ретробульбарный неврит слева.

По данным статус метрических признаков поражения ЦНС, выявляемых с помощью МРТ, рассчитаны таблицы их сопряженности с тремя формами поражения: ЭФ, ДЭМ и РС. На основе таблиц сопряженности с использованием критериев  $\rho$  Спирмена и  $\chi^2$  Пирсона оценена сила и значимость связи форм поражения с признаками поражения (таблица 67).

С помощью МРТ исследования изучались наличие, размеры очагов поражения головного мозга, наличие масс-эффектов вокруг очагов поражения, локализация накопления контраста в очагах их форма и другие признаки.

У 8,3% больных с ЭФ признаков очагового поражения мозга по данным МРТ не обнаружено, а у 91,7% встречались единичные очаги от 1 до 5. При ДЭМ имело место преимущественное преобладание больных с числом очагов от 1 до 5 – 87,0%. Из числа больных РС у четверти (25,0%) встречалось от 6 до 9 очагов, а почти у двух третей (67,5%) – 10 очагов и более. При этом у больных ДЭМ и РС преобладали мелкие очаги размером от 3 до 20 мм – в 63,0% и 90,0% случаев соответственно, а у 46,7% больных с ЭФ очаги крупные – более 30 мм.

При ЭФ в 46,7% контраст накапливался в центре очага, при РС в 72,5% – в виде кольца. ДЭМ характеризовалась тем, что в 71,0% очаг был не правильной формы. При РС в 70,0% очагов оказались правильной формы. Пальцы Доусона при ЭФ не встречались вовсе, при ДЭМ – в 10,0% случаев, а при РС – в 50,0%. Признаки, продемонстрировавшие сильную и близкую к сильной ( $\rho > 0,5$ ) статистически значимую ( $p < 0,001$ ) связь с формами поражения ЦНС, стали основой матрицы обучающей информации для разработки диагностической математико-статистической модели. Отбор в модель статистически значимых

признаков осуществлялся с использованием процедуры пошагового отбора признаков метода дискриминантного анализа. Перечень признаков, включенных в модель, представлен в таблице 62.

Таблица 62. – Характеристика пациентов в зависимости от проявления изучаемого показателя при ЭФ, ДЭМ и РС у детей

Показатель и его градации		ЭФ (n=120)		ДЭМ (n=100)		РС (n=80)		$\chi^2$ Пирсона	Уровень значимости, p
		абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Наличие очагов поражения на МРТ	нет	10	8,3	3	3,0	0	0,0	232	<0,001
	1-5	110	91,7	87	87,0	6	7,5		
	6-9	0	0,0	5	5,0	20	25,0		
	> 10	0	0,0	5	5,0	54	67,5		
Размер очагов	3-20 мм	17	14,2	72	72,0	72	90,0	136	>0,05
	21-30 мм	36	30,0	8	8,0	8	10,0		
	> 30 мм	56	46,7	0	0,0	0	0,0		
Локализация накопления контраста	в центре очага	56	46,7	30	30,0	10	12,5	50,5	<0,001
	в виде кольца	0	0,0	20	20,0	24	30,0		
Масс-эффекты вокруг очагов на МРТ		87	72,5	50	50,0	10	12,5	69,2	0,2
Форма очага на МРТ	правильная	9	7,5	25	25,0	56	70,0	185	<0,001
	неправильная	50	41,7	71	71,0	24	30,0		
Пальцы Доусона на МРТ		0	0,0	10	10,0	40	50,0	91,2	<0,001
Геморрагии в очагах		25	20,8	5	5,0	0	0,0	27,3	<0,001

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.

Таблица 63. – Перечень признаков, включенных в модель дифференциальной диагностики ЭФ, ДЭМ и РС в амбулаторно-поликлинических организациях

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

Модель расчета прогнозируемых форм поражения ЦНС имеет вид:

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



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

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

Классификационная способность модели проверялась на данных матрицы обучающей информации. Соответствие классификации по диагнозам в исходных данных и классификации полученной с помощью решающих правил приведено в таблице 64.

Таблица 64. – Оценка диагностической способности модели дифференциальной диагностики ЭФ, ДЭМ и РС по данным МРТ

Диагнозы в опыте	Процент совпадения	Диагнозы по модели			Всего
		ЭФ	ДЭМ	РС	
ЭФ	100	120	0	0	120
ДЭМ	92,0	3	92	5	100
РС	92,5	0	6	74	80
Всего	95,3	123	98	79	

Из данных таблицы 64 следует, что общая диагностическая способность модели составила 95,3%. При этом большая чувствительность оказалась в отношении диагностики ЭФ, которая оказалась равной 100%. Распределение трех групп больных в координатах первых двух канонических переменных приведено на рисунке 81, который демонстрирует дифференциально-диагностическую способность линейных дискриминантных функций.

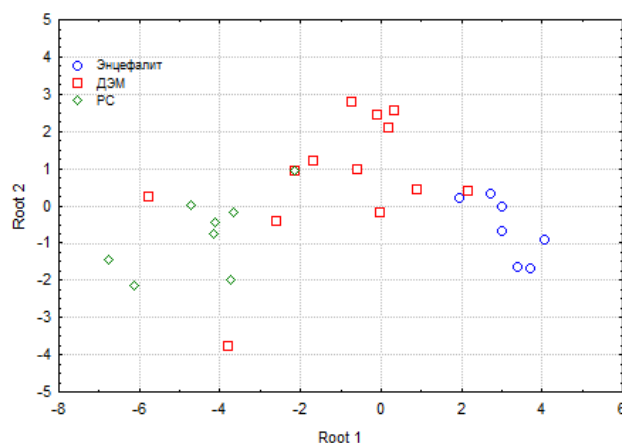


Рисунок 81. - Положение больных с ЭФ, ДЭМ и РС в координатах первой и второй канонической ЛДФ

В подтверждение вышесказанному приводим следующие клинические примеры.

#### Клинический пример 1.

Больной А., 5 лет. История болезни № 11606. Заболел остро 6.08.15 – с подъема температуры до  $38,0^{\circ}\text{C}$ , тошноты, рвоты. В последующие дни температура до  $39,6^{\circ}\text{C}$ , головная боль, сохранялась тошнота. 10.08.15 – на фоне температуры  $39,5^{\circ}\text{C}$ , нарушение сознания, приступ тонико-клонических судорог в течение 2-х минут, купировался самостоятельно, симптом Бабинского справа. Была вызвана неотложная помощь, с диагнозом гастроэнтерит ребенок был госпитализирован на дифференциально-диагностическое отделение ДНКЦИБ.

При поступлении в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с 11.08.15 по 1.09.15 находился в тяжелом состоянии. Сознание ясное. Имели место жалобы на боли в животе, головную боль. В соматическом статусе обращала на себя внимание: умеренная гиперемия зева, сухие губы. Ребенок осмотрен неврологом: очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Менингеальные симптомы – слабо положительные. Диагноз гастроэнтерит отменен. Установлен рабочий диагноз «энцефалит?».

Выполнено МРТ головного мозга от 12.08.15: МРТ картина 5 очагов измененного сигнала в белом веществе головного мозга ( $X_1$ ) воспалительного характера, размер очагов до 20 мм ( $X_2$ ) без признаков кровоизлияния ( $X_7$ ),

правильной формы ( $X_5$ ). Признаки масс-эффекта отсутствуют ( $X_4$ ). Пальцы Доусона не визуализируются ( $X_6$ ). Накопление контраста – в виде кольца ( $X_3$ ). В медиобазальных отделах левой височной области, в проекции гиппокампа умеренно гипоинтенсивная зона, размерами  $30,5 \times 21,5$  мм (рисунок 82). Отмечается умеренное неравномерное повышение интенсивности МР-сигнала, по форме повторяя извилины левой височной доли, левого островка (рисунок 83).

На основании полученных результатов МРТ обследования была построена модель и получено следующее значение:

$$\text{ЛДФ}_1 (\text{ЭФ}) = -9,2 + 1,8 \times 1 + 5,0 \times 2 + 1,6 \times 2 + 3,4 \times 1 - 0,2 \times 1 - 1,6 \times 0 + 5,2 \times 0 = 9,0;$$

$$\text{ЛДФ}_2 (\text{ДЭМ}) = -11,8 + 4,6 \times 1 + 1,2 \times 2 - 0,1 \times 2 + 2,3 \times 1 + 7,7 \times 1 + 9,0 \times 0 - 4,0 \times 0 = 5,0;$$

$$\text{ЛДФ}_3 (\text{РС}) = -30,8 + 16,6 \times 1 - 2,8 \times 2 - 0,6 \times 2 + 1,0 \times 1 + 7,0 \times 1 + 20,6 \times 0 - 10,2 \times 0 = -13,0.$$

На основании результата модели и по совокупности клиничко-анамнестических данных был установлен диагноз энцефалит.

В дальнейшем по совокупности клиничко-лабораторных данных у ребенка диагностирован герпетический менингоэнцефалит (ДНК ВПГ 1,2 типа в ликворе положительная от 16.08.15).

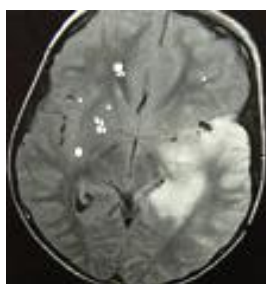


Рисунок 82. – МРТ пациента А., 5 лет, с диагнозом герпетический менингоэнцефалит. FLAIR-ИП

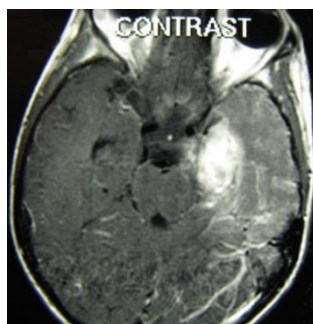


Рисунок 83. – МРТ пациента А., 5 лет, с диагнозом герпетический менингоэнцефалит. T1-ВИ. Постконтрастное изображение

### Клинический пример 2.

Больная М., 9 лет. История болезни № 5959. Больна с мая 2016 г., когда наблюдался подъем температуры до 38-39°C, возникло головокружение, головная боль, повторная рвота. Через 2 дня развилась слабость в левой руке и ноге. Участковым врачом была госпитализирована в ДГБ№3, где в течение 14 дней получала лечение по поводу гастроэнтерита. На неврологические жалобы врачи не обратили внимание. К моменту выписки состояние пациентки полностью восстановилось. Однако подобные состояния стали возникать с периодичностью в 2-3 месяца. Так, в августе, ноябре 2016 и в январе 2017 г. вновь стали периодически появляться головокружения, тошнота, иногда параллельно развивалась слабость в левой руке, нарушение мочеиспускания. Судорожный синдром исключен. Продолжительность и выраженность этих приступов была не выражена, и родители рассматривали их как общее недомогание. В марте 2017 г., когда на фоне очередного приступа вновь развилась головокружение, головная боль, повторные рвоты и слабость в левой руке обратилась к неврологу поликлиники. На осмотре было выявлено: ориентация во времени и пространстве не нарушена, сознание ясное, высокие сухожильные рефлексы в левых конечностях с расширением рефлексогенных зон; менингеальные симптомы отрицательны. С предварительным диагнозом «ДЭМ» пациентка была переведена в ФГБУ ДНК ЦИБ ФМБА России. Проведено дообследование – выполнено МРТ головного мозга. На МРТ выявлены 7 очагов (X1), неправильной формы (X5),

размером 22 мм (X2), некоторые центрально накапливают контраст (X3), с масс-эффектом (X4). Геморрагии очагов (X7) и пальцы Доусона (X6) не визуализировались. Очаги измененного сигнала пери- и паравентрикулярные, неправильной формы (рисунок 84), центральное накопление контрастного вещества очагом (рисунок 85).

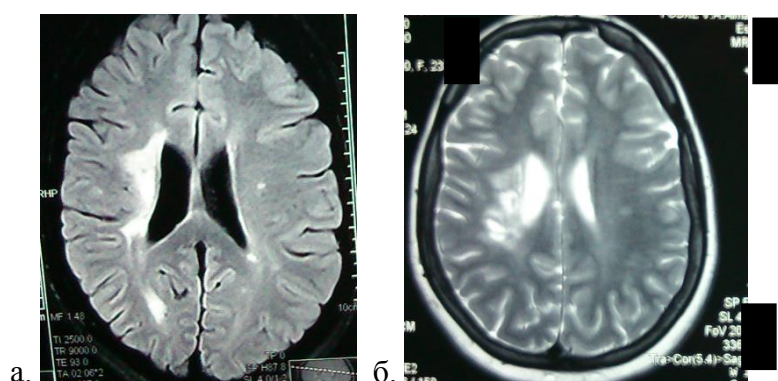


Рисунок 84. – МРТ больной М., 9 лет, с диагнозом ДЭМ. а. T1-ВИ; б. T2-ВИ.

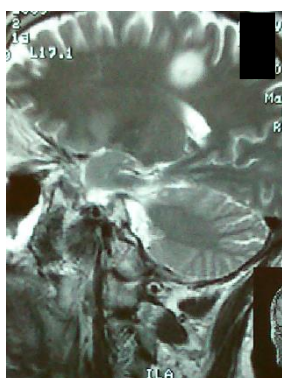


Рисунок 85. – МРТ больной М., 9 лет, с диагнозом ДЭМ. FLAIR-ИП

При поступлении был проведен анализ клинико-анамнестических данных. На основании модели было получено следующее максимальное значение:

$$\text{ЛДФ}_1 (\text{ЭФ}) = -9,2 + 1,8 \times 2 + 5,0 \times 2 + 1,6 \times 1 + 3,4 \times 1 - 0,2 \times 1 - 1,6 \times 0 + 5,2 \times 0 = 9,0;$$

$$\text{ЛДФ}_2 (\text{ДЭМ}) = -11,8 + 4,6 \times 2 + 1,2 \times 2 - 0,1 \times 1 + 2,3 \times 1 + 7,7 \times 1 + 9,0 \times 0 - 4,0 \times 0 = 17,4;$$

$$\text{ЛДФ}_3 (\text{РС}) = -30,8 + 16,6 \times 2 - 2,8 \times 2 - 0,6 \times 1 + 1,0 \times 1 + 7,0 \times 1 + 20,6 \times 0 - 10,2 \times 0 = 11,2,$$

что соответствовало диагнозу ДЭМ.

В дальнейшем, на основании лабораторно-инструментальных данных был выставлен окончательный диагноз: ДЭМ, вызванный вирусом Эпштейна-Барр, хроническое рецидивирующее течение.

### Клинический пример 3.

Больная Е., 12 лет. История болезни № 13889. Обратилась в детскую поликлинику к неврологу 20.10.15 Из анамнеза: Ребенок от 3 беременности на фоне преэклампсии, хронического пиелонефрита, 1 родов. Масса - 3500 г, длина - 50 см, Апгар - 7/8 баллов, выписана на 8 сутки. До 1 года наблюдалась неврологом с диагнозом: перинатальное поражение ЦНС. В 10 лет перенесла ветряную оспу, в 12 лет инфекционный мононуклеоз. Острые респираторные заболевания переносила 4-5 раз в год. Привита по возрасту. С середины сентября стала отмечать онемение и слабость мышц правой стопы с распространением на голень, эпизодически возникала боль в спине. Температура тела в дебюте заболевания до 37,2°C. Нарушения сознания, общемозговая симптоматика, когнитивные расстройства и судороги отсутствовали. Обратилась к неврологу по месту жительства. В неврологическом статусе дополнительно выявлено: увеличение сухожильных рефлексов. Менингеальные симптомы не выявлены. Получала амбулаторно сосудистую, ноотропную терапию - без динамики. С конца октября отмечается снижение остроты зрения левого глаза, боль при движении левого глаза, онемение правой нижней конечности. Госпитализирована в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России для дообследования. Проведено дообследование – МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием. Выявлены 6 очага (X<sub>1</sub>) правильной формы (X<sub>5</sub>), размером 7-15 мм (X<sub>2</sub>), накапливающие контрастное вещество в виде кольца (рисунок 86) (X<sub>3</sub>), без масс-эффекта (X<sub>4</sub>). Геморрагии в очагах отсутствовали (X<sub>7</sub>). Пальцы Доусона визуализировались (X<sub>6</sub>) (рисунок 86).

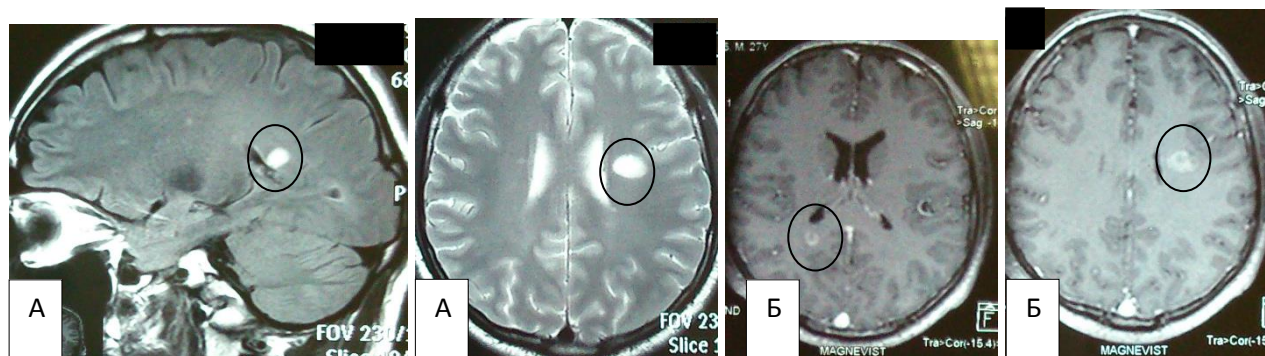


Рисунок 86. – МРТ головного мозга пациентки Е., 14 лет. А-очаги измененного сигнала (обозначены кругом), Б-накопление контрастного вещества в виде кольца (обозначен кругом).

На основании модели было получено следующее значение:

$$\text{ЛДФ}_1 (\text{ЭФ}) = -9,2 + 1,8 \times 2 + 5,0 \times 1 + 1,6 \times 2 + 3,4 \times 0 - 0,2 \times 1 - 1,6 \times 1 + 5,2 \times 0 = 0,8;$$

$$\text{ЛДФ}_2 (\text{ДЭМ}) = -11,8 + 4,6 \times 2 + 1,2 \times 1 - 0,1 \times 2 + 2,3 \times 0 + 7,7 \times 1 + 9,0 \times 1 - 4,0 \times 0 = 15,1;$$

$$\text{ЛДФ}_3 (\text{РС}) = -30,8 + 16,6 \times 2 - 2,8 \times 1 - 0,6 \times 2 + 1,0 \times 0 + 7,0 \times 1 + 20,6 \times 1 - 10,2 \times 0 = 26,0,$$

что соответствовало диагнозу РС.

При углубленной диагностике пациентке был выставлен окончательный диагноз: РС, рецидивирующе-ремиттирующее течение. Ретробульбарный неврит слева.

Очередной группой анализируемых показателей стали результаты лабораторных исследований: этиологических, биохимических и иммунологических. Результаты этиологической диагностики приведены в таблице 65.

Анализ герпесвирусной инфекции у детей с ЭФ, ДЭМ и РС позволил установить, что среди моноинфекции при ЭФ преобладал ВВЗ (11,7%), ВПГ 1,2 (9,2%), тогда как при ДЭМ - ВЭБ до 9%, а при РС частота моно-ВЭБ достигала 16,3%. Следует отметить, что при РС среди сочетанной инфекции на долю ВЭБ+ВГЧ-6 приходилось 33,8%, тогда как при ЭФ - ЦМВ+герпес-вирусы составили 23,3%, а при ДЭМ - ВПГ 1,2+герпес-вирусы и ВВЗ - до 12% в равной степени имели значение различные герпес-вирусы (таблица 65). В итоге

выявлена статистически значимая связь формы поражения ЦНС с вирусологическим спектром в ЦСЖ ( $\chi^2 = 116$ ,  $p < 0,001$ ).

Таблица 65. – Характеристика герпес-вирусов у детей с ЭФ, ДЭМ и РС (n/%).

Этиология	ЭФ(n=120)	ДЭМ(n=100)	РС(n=80)
ВВЗ	14/11,7	7/7	0/0
ВЭБ	4/4,3	9/9	13/16,3
ВПГ 1,2	11/9,2	3/3	4/5,0
ВГЧ-6	0/0	0/0	6/7,5
ВЭБ+ВГЧ-6	6/5,0	9/9	27/33,8
ЦМВ+герпес-вирусы	28/23,3	8/8	2/2,5
ВПГ1,2+Герпес-вирусы	5/4,2	7/7	13/16,3
ВВЗ+Герпес-вирусы	8/6,7	5/5	5/6,3

Другие показатели продемонстрировали привязку интервалов, в пределах которых они измерялись и группировались, к конкретным нозологическим формам (таблица 66). Так, значение основного белка миелина в 100% определяло нозологическую форму. Признаки, продемонстрировавшие сильную и близкую к сильной ( $p > 0,5$ ) статистически значимую ( $p < 0,001$ ) связь с формами поражения ЦНС, стали основой матрицы обучающей информации для разработки диагностической математико-статистической модели.

Модель расчета прогнозируемых форм поражения ЦНС имеет вид:

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

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

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



Таблица 66. – Характеристика лабораторных показателей у больных с ЭФ, ДЭМ и РС

Показатели и их группировка	ЭФ (n=120)		ДЭМ (n=100)		РС (n=80)		$\chi^2$ Пирсона	Уровень значимости, р
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Основной белок миелина (нг/мл):							600	0,000
0,2-0,4	120	100	0	0,0	0	0,0		
1,5-2,1	0	0,0	100	100	0	0,0		
5,3-6,2	0	0,0	0	0,0	80	100		
ИИС IgG							347,8	0,000
0,3-0,4	101	84,2	9	9,0	2	2,5		
1,5-1,8	10	8,3	78	78,0	5	6,3		
3,7-4,7	9	7,5	13	13,0	73	91,3		
Плецитоз ( $\times 10^6/\text{л}$ ):							240,6	0,000
3-7	11	9,2	8	8,0	52	65,0		
43-72	25	20,8	90	90,0	17	21,3		
95-150	84	70,0	2	2,0	11	13,8		
Общий белок в ЦСЖ (г/л):							200	0,000
до 0,3	7	5,8	17	17,0	67	83,8		
до 0,6	32	26,7	59	59,0	13	16,3		
до 1,0	81	67,5	24	24,0	0	0,0		
IgG к ОБМ в крови (условные единицы):							303	0,000
до 1,0	105	87,5	9	9,0	0	0,0		
до 2,0	11	9,2	72	72,0	16	20,0		
до 3,0	4	3,3	19	19,0	64	80,0		

Благодаря исследованию выявлено, что 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.

Отбор в модель статистически значимых лабораторных признаков осуществлялся с использованием процедуры пошагового отбора признаков

метода дискриминантного анализа. Перечень признаков, включенных в модель представлен в таблице 66.

Таблица 67. – Перечень признаков, включенных в модель дифференциальной диагностики ЭФ, ДЭМ и РС на основании детерминат лабораторного обследования

Признаки и их градации	Код	Функции и их коэффициенты			Уровень значимости, p
		ЛДФ <sub>1</sub> (ЭФ)	ЛДФ <sub>2</sub> (ДЭМ)	ЛДФ <sub>3</sub> (РС)	
ИИС IgG: 0,3-0,4 – 1 1,5-1,8 – 2 3,7-4,7 – 3	X <sub>1</sub>	2,0	2,0	5,0	0,000
Плеоцитоз (×10 <sup>9</sup> /л): 3-7 – 1 43-72 – 2 95-150 – 3.	X <sub>2</sub>	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 <sub>3</sub>	5,0	1,5	-5,3	0,000
IgG к ОБМ в крови: до 1,0 у.е. – 1 до 2,0 у.е. – 2 до 3,0 у.е. – 3	X <sub>4</sub>	-0,8	6,1	10,0	0,000
Constant		-13,2	-13,6	-22,6	

Примечание: у.е. – условные единицы

Классификационная способность модели проверялась на данных матрицы обучающей информации. Соответствие классификации по диагнозам в исходных данных и классификации, полученной с помощью решающих правил, приведено в таблице 68.

Таблица 68. – Оценка диагностической способности модели дифференциальной диагностики ЭФ, ДЭМ и РС по лабораторным данным

Диагнозы в опыте	Процент совпадения	Диагнозы по модели			Всего
		ЭФ	ДЭМ	РС	
ЭФ	90,8	109	11	0	120
ДЭМ	92,0	0	92	8	100
РС	91,3	0	7	73	80
Всего	91,3	109	110	81	

Распределение трех групп больных в координатах первых двух канонических переменных приведено на рисунке 87, который наглядно демонстрирует дифференциально-диагностическую способность ЛДФ.

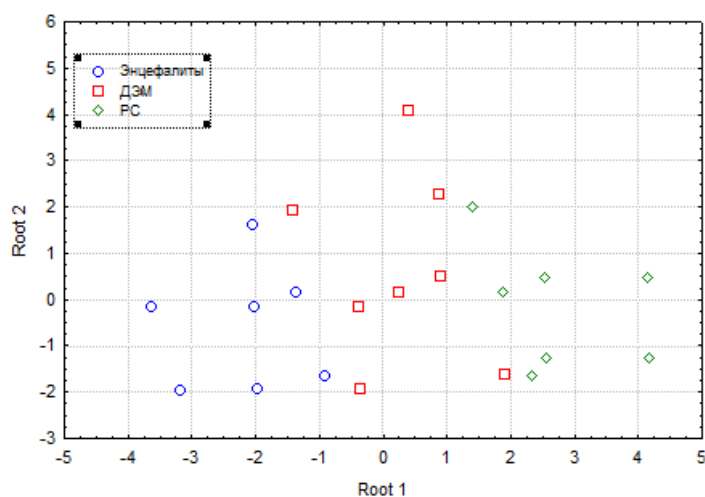


Рисунок 87. - Положение больных ЭФ, ДЭМ и РС в координатах первой и второй канонической ЛДФ

В ходе исследования установлено, что варианты интратекального синтеза IgG сильно ( $\rho=0,7$ ,  $\chi^2=345$ ) и статистически значимо ( $p<0,001$ ) связаны с формой поражения ЦНС (таблица 69). Так, при ЭФ преобладал 1 вариант – до 57,5%, тогда как при ДЭМ – 3 вариант составил 50%, а при РС до 80% приходилось на 2 вариант синтеза (таблица 69).

Таблица 69. – Характеристика вариантов синтеза IgG при ЭФ, ДЭМ и РС у детей.

Варианты синтеза IgG	ЭФ (n=120)		ДЭМ (n=100)		РС (n=80)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 вариант	69	57,5	26	26,0	7	8,5
2 вариант	8	6,7	6	6,0	96	80,0
3 вариант	27	22,5	50	50,0	10	12,5
4 вариант	21	17,5	17	17,0	0	0

В подтверждение сказанному приводим следующие клинические примеры.

Клинический пример 1.

Больной А., 5 лет. История болезни № 11606. Заболел остро 6.08.15 – с подъема температуры до 38,0°C, тошноты, рвоты. В последующие дни температура до 39,6°C, головная боль, сохранялась тошнота. 10.08.15 – на фоне температуры 39,5°C, нарушение сознания, приступ тонико-клонических судорог в течение 2-х минут, купировался самостоятельно, симптом Бабинского справа. Была вызвана неотложная помощь, с диагнозом гастроэнтерит ребенок был госпитализирован на дифференциально-диагностическое отделение ДНКЦИБ. При поступлении в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с 11.08.15 по 1.09.15 находился в тяжелом состоянии. Сознание ясное. Имели место жалобы на боли в животе, головную боль. В соматическом статусе обращала на себя внимание: умеренная гиперемия зева, сухие губы. Ребенок осмотрен неврологом: очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Менингеальные симптомы – слабо положительные. Диагноз гастроэнтерит отменен. Установлен рабочий диагноз «энцефалит».

Выполнено МРТ головного мозга от 12.08.15: 6 очагов измененного сигнала в белом веществе головного мозга воспалительного характера, размер очагов до 20 мм без признаков кровоизлияния, правильной формы. Признаки масс-эффекта отсутствуют. Пальцы Доусона не визуализируются. Накопление контраста – в виде кольца.

В клиническом анализе отмечался умеренный нейтрофилез (палочкоядерные – 2%, сегментоядерные – 61%). 12.08.15: протромбин – 104,5%, фибриноген – 3,55 г/л. Д-димер – 1450 мкг/л, эндотелиоциты – 7 клеток. Исследование крови от 11.08.15 на: энтеровирусы, вирус клещевого энцефалита и боррелии – отрицательно. ПЦР ЦСЖ от 16.08.15: ДНК ВПГ 1,2, - положительно. С диагностической целью проведена люмбальная пункция: общий белок в ЦСЖ 0,8 г/л ( $X_3$ ), цитоз  $105 \times 10^9$ /л ( $X_2$ ), выявлен 1-й тип синтеза IgG. По лабораторным данным: основной белок миелина 0,3 нг/мл, индекс интратекального синтеза Ig G=0,3 ( $X_1$ ), IgG к ОБМ в крови 0,3 у.е ( $X_4$ ).

На основании полученных результатов лабораторного обследования была построена модель и было получено следующее значение:

$$\text{ЛДФ}_1 (\text{ЭФ}) = -13,2 + 2,0 \times 1 + 3,8 \times 3 + 5,0 \times 2 - 0,8 \times 1 = 9,4;$$

$$\text{ЛДФ}_2 (\text{ДЭМ}) = -13,6 + 2,0 \times 1 + 2,6 \times 3 + 1,5 \times 2 + 6,1 \times 1 = 5,3;$$

$$\text{ЛДФ}_3 (\text{РС}) = -22,6 + 5,0 \times 1 + 4,2 \times 3 - 5,3 \times 2 + 10,0 \times 1 = -5,6.$$

На основании результата модели и по совокупности клинических, радиологических, лабораторных данных был установлен окончательный диагноз: герпетический менингоэнцефалит (ДНК ВПГ 1,2, типа в ликворе положительная от 16.08.)

#### Клинический пример 2.

Больная М., 9 лет. История болезни № 5959. Больна с мая 2016г., когда наблюдался подъем температуры до 38-39°C, возникло головокружение, головная боль, повторная рвота. Через 2 дня развилась слабость в левой руке и ноге. Участковым врачом была госпитализирована в ДГБ№3, где в течение 14 дней получала лечение по поводу гастроэнтерита. На неврологические жалобы врачи не обратили внимание. К моменту выписки состояние пациентки полностью восстановилось. Однако подобные состояния стали возникать с периодичностью в 2-3 месяца. Так, в августе, ноябре 2016г и в январе 2017 г. вновь стали периодически появляться головокружения, тошнота, иногда параллельно развивалась слабость в левой руке, нарушение мочеиспускания. Судорожный

синдром исключен. Продолжительность и выраженность этих приступов была не выражена, и родители рассматривали их как общее недомогание. В марте 2017 г., когда на фоне очередного приступа вновь развилась головокружение, головная боль, повторные рвоты и слабость в левой руке обратилась к неврологу поликлиники. На осмотре было выявлено: ориентация во времени и пространстве не нарушена, сознание ясное, высокие сухожильные рефлексы в левых конечностях с расширением рефлексогенных зон; менингеальные симптомы отрицательны. С предварительным диагнозом «диссеминированный энцефаломиелит» пациентка была переведена в ФГБУ ДНК ЦИБ ФМБА России. Проведено дообследование – выполнено МРТ головного мозга. На МРТ выявлены 7 очагов, правильной формы, размером 22 мм, некоторые центрально накапливают контраст, с масс-эффектом. Геморрагии очагов и пальцы Доусона не визуализировались.

Клинический анализ крови - без патологии. Кровь на Д-димер - 650 мкг/л, циркулирующие эндотелиоциты - 5 кл/мкл. Исследование крови и ЦСЖ на вирусы – подтверждена реактивация хронической ВЭБ инфекции.

С диагностической целью была проведена люмбальная пункция: общий белок в ЦСЖ 0,6 г/л ( $X_3$ ), цитоз  $68 \times 10^9$ /л ( $X_2$ ), выявлен 3й тип синтеза IgG. По лабораторным данным: основной белок миелина 0,3 нг/мл, индекс интратекального синтеза Ig G=1,7 ( $X_1$ ), IgG к ОБМ в крови 1,3 у.е ( $X_4$ ).

На основании модели было получено следующее максимальное значение:

$$\text{ЛДФ}_1 (\text{ЭФ}) = -13,2 + 2,0 \times 2 + 3,8 \times 2 + 5,0 \times 2 - 0,8 \times 2 = 6,8;$$

$$\text{ЛДФ}_2 (\text{ДЭМ}) = -13,6 + 2,0 \times 2 + 2,6 \times 2 + 1,5 \times 2 + 6,1 \times 2 = 10,8;$$

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

что подтверждало предварительный диагноз ДЭМ.

Таким образом, на основании клинических, лабораторных и МРТ данных был выставлен окончательный диагноз: диссеминированный энцефаломиелит, вызванный вирусом Эпштейна-Барр, хроническое рецидивирующее течение.

Клинический пример 3.

Больная Е., 12 лет. История болезни № 13889. Обратилась в детскую поликлинику к неврологу 20.10.15. Из анамнеза: Ребенок от 3 беременности на фоне преэклампсии, хронического пиелонефрита, 1 родов. Масса - 3500 г, длина- 50 см, Апгар - 7/8 баллов, выписана на 8 сутки. До 1 года наблюдалась неврологом с диагнозом: перинатальное поражение ЦНС. В 10 лет перенесла ветряную оспу, в 12 лет инфекционный мононуклеоз. Острые респираторные заболевания переносила 4-5 раз в год. Привита по возрасту.

С середины сентября стала отмечать онемение и слабость мышц правой стопы с распространением на голень, эпизодически возникала боль в спине. Температура тела в дебюте заболевания – до 37,2°C. Нарушения сознания, общемозговая симптоматика, когнитивные расстройства и судороги отсутствовали. Обратилась к неврологу по месту жительства. В неврологическом статусе дополнительно выявлено: увеличение сухожильных рефлексов. Менингеальные симптомы не выявлены. Получала амбулаторно сосудистую, ноотропную терапию - без динамики. С конца октября отмечается снижение остроты зрения левого глаза, боль при движении левого глаза, онемение правой нижней конечности. Госпитализирована в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России для дообследования. Проведено дообследование – МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием. Выявлены 2 очага правильной формы, размером 7-15 мм, накапливающие контрастное вещество в виде кольца, без масс-эффекта. Геморрагии в очагах отсутствовали. Пальцы Доусона не визуализировались.

С диагностической целью проведена люмбальная пункция: общий белок в ЦСЖ 0,2 г/л ( $X_3$ ), цитоз  $5 \times 10^9$ /л ( $X_2$ ), выявлен 2-й тип синтеза IgG. По лабораторным данным: основной белок миелина 6,1 нг/мл, индекс интратекального синтеза Ig G=4,3 ( $X_1$ ), IgG к ОБМ в крови 2,3 у.е ( $X_4$ ).

На основании модели было получено следующее максимальное значение:

$$\text{ЛДФ}_1 (\text{ЭФ}) = -13,2 + 2,0 \times 3 + 3,8 \times 1 + 5,0 \times 1 - 0,8 \times 3 = -0,8;$$

$$\text{ЛДФ}_2 (\text{ДЭМ}) = -13,6 + 2,0 \times 3 + 2,6 \times 1 + 1,5 \times 1 + 6,1 \times 3 = 14,8;$$

$$\text{ЛДФ}_3(\text{РС}) = -22,6 + 5,0 \times 3 + 4,2 \times 1 - 5,3 \times 1 + 10,0 \times 3 = 21,3,$$

что соответствовало диагнозу РС.

На основании клинических, МРТ и лабораторных данных пациентке был выставлен окончательный диагноз: РС, рецидивирующе-ремиттирующее течение. Ретробульбарный неврит слева.

Таким образом, на основании проведенного исследования установлено, что основными дифференциально-диагностическими признаками (синоним-детерминантами, под которыми автором понимаются факторы или элементы, обуславливающие то или иное явление) ЭФ, ДЭМ и РС являются:

1. Из числа признаков анамнеза, общесоматического и неврологического статуса: возраст дебюта заболевания; характер температурной реакции; менингеальные симптомы; нарушение сознания; общемозговые симптомы (головная боль и/или рвота); центральные парезы; нарушение рефлексов; судорожный синдром; когнитивные расстройства.

2. Из числа данных МРТ-исследования: количество, размер и форма очагов поражения на МРТ; наличие масс-эффекта вокруг очагов на МРТ; пальцы Доусона на МРТ; локализация накопления контраста; гемorragии очагов в головном мозге на МРТ.

3. Из числа лабораторных исследований однозначными детерминантами оказались: основной белок миелина; ИИС IgG; плеоцитоз; общий белок в ЦСЖ; IgG к ОБМ в крови; вариант синтеза IgG.

Помимо этого на основании полученных результатов разработан способ дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде, включающий проведение клинических, лабораторных, нейровизуализационных, МРТ-исследований, отличающийся тем, что в острый период заболевания дополнительно определяют в ликворе и крови ДНК/РНК ВВЗ, ВЭБ, ВПГ 1,2 типов, ВГЧ-6 типа, ЦМВ, вируса клещевого энцефалита, энтеровирусов, а также боррелий, Ig M и G, и их avidность, цитоз и белок, проводят МРТ-исследование в режимах T1-взвешенном изображении T2-ВИ,



FLAIR-импульсной последовательности DWI и с контрастом и при наличии: нарушения сознания, эпилептических приступов, первичной генерализованной инфекции в крови/ликворе - ДНК/РНК возбудителей, IgM, низкоавидных IgG с индексом авидности менее 40%, или признаков реактивации хронической инфекции в ликворе - ДНК/РНК возбудителей, IgG с индексом авидности 50-60% в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом свыше 100 клеток в 1 мкл и протеинрахией свыше 0,6 ммоль/л, 1-3-х асимметричных неправильных очагов с захватом корково-субкортикальных областей височной и/или лобной долей вещества головного мозга с генерализованным отеком, геморрагическим пропитыванием на МРТ в режиме в T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, накопления контраста в очагах в 100% случаев - диагностируют энцефалит; при наличии подострого начала заболевания, церебральных и спинальных чувствительных и пирамидных нарушений, тазовых расстройств в виде императивных позывов или острой задержки мочеиспускания, мозжечковых расстройств, признаков реактивации хронической моноинфекции - ВВЗ, ВЭБ, боррелии, в ликворе - ДНК возбудителей, IgG с индексом авидности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 100 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрахии,  $3,8 \pm 0,8$  неправильных и 1-2 очагов в головном и спинном мозге, расположенных субкортикально и перивентрикулярно, правильной округло-овальной формы с перифокальным отеком, размером 10-20 мм на МРТ в режиме T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, с накоплением контраста в очагах в 50% случаев – ДЭМ; при наличии у детей ретробульбарного неврита, рефлекторных нарушений со стороны пирамидных трактов, глазодвигательных (III, IV, VI пары черепно-мозговых нервов) расстройств, признаков реактивации хронической микст-герпесвирусной инфекции - ВЭБ и ВГЧ- 6 типа, в ликворе - ДНК возбудителей, Ig G с индексом авидности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 30 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрахии, более 10 очагов правильной овальной или округлой формы, располагающихся в спинном мозге, перивентрикулярно, субкортикально, в мозжечке и перпендикулярно к мозолистому телу в головном

мозге, размером от 3 до 10 мм с локальным отеком вокруг «новых» очагов, на МРТ в режиме в T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR-ИП, DWI с накоплением контраста в очагах в виде полукольца - рассеянный склероз. На данный способ получен патент на изобретение №2648215. Разработанный нами способ диагностики органических поражений ЦНС в остром периоде у детей был апробирован у 150 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет, поступивших в стационар в острый период заболевания. Высокая эффективность заявляемого способа дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде проиллюстрирована примерами, представленными в главе 3.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопрос дифференциальной диагностики инфекционных и аутоиммунных заболеваний ЦНС в последние годы приобретает все большую актуальность, что связано со схожестью не только ряда патогенетических аспектов, но и терапевтических подходов. Ранее сотрудниками ДНКЦИБ была показана эффективность включения в комплексную терапию ДЭМ и РС у детей этиотропной терапии (Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. с соавт., 2016; Скрипченко Н.В. с соавт., 2016; Суровцева А.В., 2015). Несмотря на особенности этиологического спектра инфекционных агентов, выявленных в трех группах пациентов можно сказать, что каждый из них может быть причиной развития любого из данных заболеваний. Можно предположить, что развитие ЭФ, ДЭМ и РС является многофакторным и связано как с особенностями состояния пациента (возрастом, полом, иммунным и гормональным статусом), так и с инфекционным агентом, вызвавшим заболевание, с его тропностью к структурам ЦНС и мимикрией. При этом риск аутоиммунного компонента при хроническом течении инфекции возрастает в сравнении с острым инфекционным процессом, что подтверждено в данном исследовании.

О трудностях проведения дифференциальной диагностики ЭФ и глиом (глиобластом) свидетельствует целый ряд публикаций российских и зарубежных авторов (Деконенко Е.П., Кузнецов В.В., 2012; Трофимова Т.Н., 2013; Giesser V.S. et al., 1992; Granerod J. et al., 2010; Scheld W., Whitley R.J., Marra C.M., 2014). Для решения этой проблемы в настоящее время применяют современные методы нейровизуализационной диагностики: позитронно-эмиссионную томографию с <sup>11</sup>C-метионином и МР-спектроскопию. Метионин является аминокислотой, необходимой для синтеза белка, поэтому, чем больше метионина накапливают клетки опухоли, тем интенсивнее идет ее рост. При инфекционном процессе не наблюдается накопления метионина в ткани мозга. МР-спектроскопия с определением пиков метаболитов и макромолекул позволяет получить

информацию о химическом составе исследуемой ткани мозга. Доказано, что опухоли головного мозга характеризуются низким соотношением N-ацетиласпартата к креатину, увеличением соотношения холина к креатину и реже – появлением пика лактата. Тем не менее, даже столь современные нейровизуализационные методики также полностью не исключают возможность ошибок при проведении дифференциальной диагностики этих заболеваний. Поскольку разные по своей природе заболевания (будь то воспалительные, дегенеративные, сосудистые или онкологические), развиваясь в интратекальном пространстве имеют общие процессы развития (отек, гипоксия, нарушение кровообращения, гипертензия, поражение нейронов и т.д.), а при любой этой патологии коморбидным процессом может быть инфекционный, то применение стандартной ургентной терапии, такой как гормонотерапия, введение внутривенных иммуноглобулинов, противовирусная терапия, естественно будет иметь эффект, но кратковременный, что подтверждено в работе. В частности, на конкретном клиническом примере (глава 3), показано, что у пациента К., 12 лет (история болезни № 6309) на фоне проведения гормональной и противовирусной терапии наблюдалось улучшение состояния и частичный регресс неврологической симптоматики, что ввело в заблуждение врачей относительно инфекционного генеза патологического процесса. Последующее быстрое ухудшение состояния больного как в результате роста опухоли, нарушения мозгового кровообращения, так и отека мозга не позволили правильно установить диагноз при жизни больного. В этой связи следует подчеркнуть обоснованность более широкого применения стереотаксической или пункционной биопсии головного мозга у детей, которая в течение нескольких десятилетий является стандартом диагностики не только объемных образований, но и, как показывает данное исследование, и воспалительных заболеваний ЦНС. Это позволит избежать длительного, порой ошибочного, диагностического поиска и как можно раньше установить правильный диагноз.

В ходе проведенного исследования были определены клиничко-лабораторные детерминанты дифференциальной диагностики различных воспалительных заболеваний, таких как ЭФ, ДЭМ и РС. При оценке возрастной структуры детей в 3-х группах выявлено, что ЭФ чаще (в 71,1%) наблюдались у детей младшего возраста (до 6 лет), тогда как ДЭМ - в 82,7% у детей в возрасте 4-15 лет. При РС в 72,5% случаев возраст детей был старше 13 лет. Достоверные различия между ЭФ и РС, а также между ДЭМ и РС были получены во всех возрастных подгруппах кроме одной. Между ЭФ и ДЭМ достоверные различия встречались несколько реже, в 5 подгруппах из 7. Средний возраст детей с ЭФ составил  $4,2 \pm 1,5$  года, с ДЭМ -  $9,7 \pm 1,1$  лет, а пациентов с РС -  $13,5 \pm 1,9$  лет. Схожая тенденция различий в возрасте ЭФ, ДЭМ и РС описана многими авторами (Bronstein D.E., Shields W.D., Glaser C.A., 2014; Ness J.M., 2016). 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 энцефалиты врожденного генеза, так и у подростков (3 человека). 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, РС не встречался у детей до 10 лет, и неблагоприятные типы течения имели место в возрасте 13-17 лет. Таким образом, установлено, 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 при РС - девочки. Этот факт подтвержден и в исследованиях других авторов (Бойко А.Н. с соавт., 2008; Быкова О.В., Платонова А.Н., Гольцова Н.В., 2010). В ходе исследования выявлено, что 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 наблюдались у детей и ранее (в течение нескольких месяцев – до 2-х лет), и в 80% (n=64) регрессировали при отсутствии какого-либо лечения. К таким симптомам относилось головокружение и атаксия, нарушение зрения на один глаз, чувствительные расстройства по гемитипу. При анализе амбулаторных карт и сборе анамнестических данных о перенесенных инфекционных заболеваниях у детей с ЭФ, ДЭМ и РС, установлено, что наиболее частыми являются ветряная оспа (72,7%), отиты (45,3%), ангина/тонзиллит (44,7%) и кишечные инфекции (36,0%). Синдром инфекционного мононуклеоза, который может быть вызван как ВЭБ, так и ВГЧ-6 и ЦМВ, 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 целом наибольшее число и спектр экстрацеребральных инфекционных проявлений отмечался у детей с ЭФ (299/120=2,5; реже – с ДЭМ 162/100=1,6). Наименьшее число симптомов на 1 пациента наблюдалось в группе детей с РС (71/80=0,9). Это свидетельствует о том, что при хроническом течении воспалительных заболеваний ЦНС частота экстрацеребральных проявлений уменьшается, а в группе пациентов с преобладанием острого течения ЭФ увеличивается. Даже при схожих по своему патогенезу синдромах, таких как ДЭМ и РС частота экстрацеребральных проявлений в 1,8 раз снижается при повторных эпизодах болезни. Совершенно очевидно, что «инфекционный анамнез» играет значимую роль в формировании характера течения заболевания, что явилось предметом изучения в данной работе. Благодаря проведенному исследованию и обобщению данных по дифференциально-диагностической характеристике клинических симптомов при ЭФ, ДЭМ и РС в зависимости от характера течения выявлено, что как 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. Обращала на себя внимание высокая частота пирамидных и мозжечковых расстройств как при ЭФ, ДЭМ и РС вне зависимости от характера течения, а также высокая частота когнитивных расстройств при хроническом течении ЭФ и ДЭМ в отличие от РРС, при котором достоверно чаще отмечались глазодвигательные нарушения, ретробульбарный неврит и рефлекторные расстройства. Частота выявления нарушения функции тазовых органов не имела достоверных различий у детей при остром, затяжном и хроническом течении заболевания, за исключением 6-и детей с прогрессирующим типом течения РС. Однако, у детей дифференциальная диагностика в атипичных случаях вызывает трудности, поскольку первые симптомы демиелинизирующих заболеваний ЦНС (проявления астении, эмоционально-поведенческие изменения) могут возникать задолго до появления очаговой неврологической симптоматики и часто игнорируются родителями и недооцениваются врачами. В связи с тем, что у детей может иметь место неспецифичность клинических и нейровизуализационных проявлений, результатов лабораторных исследований, при наличии органического поражения ЦНС и подозрении на демиелинизирующее заболевание ЦНС необходимо проведение полного спектра лабораторных, функциональных и нейровизуализационных обследований, а в диагностически сомнительных случаях – рекомендуется проведение биопсии головного мозга с дальнейшим исследованием биопсийного материала с помощью широкой панели современных морфологических и иммуноморфологических методов для уточнения характера и причин поражения. Только комплексное обследование позволит провести прижизненную дифференциальную диагностику инфекционных, опухолевых и дегенеративных заболеваний ЦНС и определиться с окончательным диагнозом и выработать тактику дальнейшего ведения.

В ходе данного исследования выявлено, что в исходе хронического течения ДЭМ у 69,6% больных отмечалась стабилизация и регресс заболевания, тогда как в 7% случаев (n=7) имела место трансформация в РС. При проведении

сравнительного анализа клинических симптомов у детей в дебюте ЭФ, ДЭМ с трансформацией в РС и в дебюте РС, установлено, что среди школьников и подростков ЭФ в 95,1% случаев в возрасте  $7\pm 2,5$  лет, тогда как ДЭМ  $14\pm 1,8$  лет, а РС -  $12\pm 2,1$  лет. Для дебюта ЭФ имела место достоверно более высокая частота лихорадки (до 94,2%), менингеальных и общемозговых симптомов, сопровождающихся нарушением сознания в 87,5% случаев, развитием эпилептических приступов в 77,5% с полисимптомностью неврологической симптоматики в 95,8% случаев с наличием парезов в 46,7% и экстрапирамидных расстройств в 21,6% с наличием в исходе у 41,7% детей когнитивных расстройств. 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 больного), появление полисимптомной неврологической симптоматики (85,7%) на фоне сильной головной боли с нарушением сознания в 71,4% случаев (5 из 7 человек), развитием чувствительных расстройств у 71,5% детей, пирамидных нарушений в 57,1% случаев, выраженных мозжечковых нарушений (85,7%), появлением гемигипестезии лица в 42,9% и нарушением функции тазовых органов у 42,9% пациентов. В то же время дебют РС характеризовался моносимптомностью (45%), полисимптомность неврологических проявлений встречалась у 48,7% (n=39). При моносимптомном дебюте первыми симптомами заболевания были снижение остроты зрения, нередко проходящее самостоятельно без лечения, транзиторный птоз и диплопия. Наиболее частыми симптомами были расстройства координации и тремор - в 72,5%, нарушение поверхностной чувствительности (гипестезии, гиперестезии или парестезии) в 60% случаев, снижение остроты зрения на один глаз - в 36,3%, а также головная боль (13,8%) и боли в спине и конечностях (37,5%), которые сопровождались явлениями повышенной утомляемости и астении, что нередко служило причинами диагностических ошибок. В 30% случаев диагнозами при первом обращении были: вегетососудистые дистонии, остеохондроз позвоночника, мигрени, острое нарушение мозгового



кровообращения. У 70% больных симптомы регрессировали самостоятельно без терапии. В 85% клиническая картина дебюта РС укладывалась в клинически изолированный синдром. В 15% случаев пациенты наблюдались с диагнозом радиологически изолированный синдром до развития первого обострения. Также следует отметить, наличие клинической диссоциации у детей с РС. Так, имели место высокие рефлексы с клонусами при легком или умеренном нарушении объема движений (38,8%), а также нарушение вибрационной чувствительности в руках и ногах с дискоординацией выполнения динамических проб - при сохранности суставно-мышечного чувства. Кроме того, диссоциации между поверхностными и глубокими брюшными рефлексами у 37,5% детей, в 6,3% случаев - наличие тазовых нарушений при нерезко выраженном пирамидном синдроме. У 8 пациентов выявлялось побледнение височных половин дисков зрительных нервов, атрофия при нормальной остроте зрения и/или снижение остроты зрения при нормальной картине глазного дна. Помимо этого у каждого третьего пациента имели место клинические и МРТ-диссоциации - несоответствие клинической степени тяжести и обнаруженных очагов поражения головного мозга, кроме того, в у 36,3% детей (n=29) определялось несоответствие клинической и неврологической картины с локализацией выявленных очагов демиелинизации в головном мозге по данным МРТ.

В ходе исследования выявлены этиологические дифференциально-диагностические паттерны. Так, при ЭФ этиологический фактор был установлен в 88,3% (n=106) случаев, в том числе в 44,3% случаев (n=49) была выявлена сочетанная инфекция в виде вирусно-вирусных или вирусно-бактериальных сочетаний, 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. Как и у пациентов с ЭФ, наиболее часто выявлялись герпес-вирусы, но наблюдалось доминирование по частоте не только вируса варицелла-зостер, но и вируса Эпштейна-Барр, а также боррелии бургдорфери (*B.burgdorferi* s.l.). При

исследовании ЦСЖ у детей с РС в периоде обострения сочетанная инфекция наблюдалась в 58,8% случаев (n=47), а моноинфекция - в 26,6% (n=17). У 48 детей были выявлены герпесвирусы (75%), наиболее часто ВЭБ и ВГЧ-6 типа, реже ЦМВ, ВПГ 1-2 типа. Благодаря анализу спектра инфекционных агентов у детей с ЭФ, ДЭМ и РС в зависимости от характера течения, выявлено, что как при остром, так и затяжном течении ЭФ имела место высокая частота моноинфекции (43,5% n=40; 81% n=17 соответственно), в структуре которой преобладали энтеровирусы, ВЭБ, ВПГ, ВВЗ и боррелия. Тогда как затяжное течение в 71,4% случаев было ассоциировано с сочетанной герпесвирусной инфекцией при ЭФ и в 76,2% при ДЭМ, причем, в первом случае преобладал ВПГ и ВВЗ, а во втором – ВПГ, ВЭБ и ВГЧ-6. В отличие от хронического течения, которое имело место у пациентов, у которых были обнаружены 3 или 4 антигена герпес-вирусов, в числе которых были ВЭБ и ВГЧ-6, причем при ЭФ с хроническим течением у 5-и из 7-и (71,4%), при ДЭМ – у 13 чел. из 23 (56,5%), а при РС – 61,3% (n=49). В последнем случае у 51% пациентов в структуре сочетанной инфекции выявлялся антиген и/или ДНК ВЭБ и ВГЧ-6. Благодаря проведенному исследованию, выявлены особенности течения ЭФ, ДЭМ и РС в зависимости от инфекционных агентов, обнаруженных у пациентов с различными нозологическими формами заболеваний. На основании результатов исследования высказано предположение, что в развитии этих заболеваний ключевую роль играют особенности взаимодействия каждого герпес-вируса с иммунной системой при моно-инфекции или в сочетании с другими герпес-вирусами. В связи с этим была поставлена задача сравнения системного (и локального) ответа ЦК в зависимости от спектра герпесвирусов у пациентов с ЭФ (ветряночными энцефалитами), ДЭМ или РС. Выявлены особенности этиологического аспекта иммунопатогенеза воспалительных заболеваний ЦНС у детей. На основании анализа ответа цитокинов в зависимости от спектра выявленных герпес-вирусов при ЭФ (ветряночный энцефалит), ДЭМ и РС, установлено важное патогенетическое значение сочетаний конкретных герпес-вирусов при воспалительных заболеваниях ЦНС у

детей. Особого внимания требуют ко-инфекции, ассоциированные с подавлением продукции ИФН- $\gamma$  и ведущие к пролонгированию фазы продуктивной герпесвирусной инфекции. Это сочетанные инфекции ВВЗ+ВГЧ-6 при ЭФ, ДЭМ и РРРС, а также ВЭБ+ВГЧ-6 при ДЭМ и РРРС, характеризующиеся выраженным иммуносупрессивным эффектом. Выявление этих неблагоприятных сочетаний герпес-вирусов в дальнейшем может быть использовано в целях прогноза течения заболевания и своевременной коррекции терапии. Хорошо известно, что все герпес-вирусы обладают арсеналом механизмов противодействия иммунным реакциям хозяина или уклонения от них, что и обеспечивает им возможность пожизненного персистирования в организме человека. Однако многочисленные исследования роли разных герпес-вирусов в патогенезе РС четко показали неоднозначность их возможного участия в развитии иммунопатологического (аутоиммунного) процесса. Если ассоциации РС с ВЭБ и ВГЧ-6 подтверждены многократно, то участие ВПГ, возможно, ограничено определенным HLA-фенотипом, а наличие инфекции ЦМВ даже снижает риск развития РС (Waubant E. et al., 2011). Есть отдельные сообщения о связи РС с персистирующей инфекцией ВВЗ (Ordoñez G. et al., 2010). В контексте патогенеза РС важным свойством ВВЗ является способность активировать эндогенные ретровирусы человека (Burnard S., Lechner-Scott J., Scott R., 2017), сближающая этот вирус с основными кандидатными герпес-вирусами — ВЭБ и ВГЧ-6 (Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. с соавт., 2016).

При воспалительных заболеваниях ЦНС у детей (ЭФ, ДЭМ и РС) эти три герпес-вируса (ВЭБ, ВГЧ-6 и ВВЗ) выявлялись с разной частотой. Так, в соответствии с диагнозом, у обследованных на ЦК пациентов с вирусным энцефалитом (n=23) ВВЗ обнаружен в 100% случаев, в виде моно- или сочетанной инфекции, тогда как инфекция ВГЧ-6 определена только у 8 детей (34,8%), а ВЭБ - у 5 (21,7%). В противоположность этому у детей с ДЭМ или РС доминировали именно ВЭБ и ВГЧ-6. При ДЭМ (n=38) ВЭБ выявлен у 33 пациентов (86,8%), ВГЧ-6 — у 29 (76,3%), а ВВЗ - только у 12 (31,6%). При РС (n=50) ВЭБ

обнаружен в 100% случаев, ВГЧ-6 - у 39 детей (78%), а ВВЗ - у 5 (10%). Очевидно, что оба демиелинизирующих заболевания ЦНС (ДЭМ и РС) чаще всего ассоциированы с сочетанной инфекцией ВЭБ и ВГЧ-6. Это указывает на различный характер взаимодействия отдельных герпес-вирусов с иммунной системой и клетками ЦНС при развитии энцефалита, с одной стороны, и ДЭМ или РС - с другой. В ходе исследования выявлено, что при изучаемых воспалительных заболеваниях ЦНС разные сочетания герпес-вирусов вызывают неоднозначные изменения ответа системы цитокинов. Так, у пациентов с ЭФ, вызванным ВВЗ, присоединение трех других герпес-вирусов (ВЭБ+ВПГ+ЦМВ) не оказывает существенного влияния на сывороточный уровень всех изученных ЦК, тогда как сочетание ВВЗ с одним только ВГЧ-6 имеет следствием заметное снижение ответов ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ . Это же сочетание ВВЗ с ВГЧ-6 (без ВЭБ, 2-я подгруппа) встречается и у пациентов с ДЭМ, сопровождаясь редукцией системного ответа ИФН- $\gamma$  и накоплением в ЦНС ФНО- $\alpha$  и ИЛ-4 (по уровню в ЦСЖ). У пациентов с РРРС (3-я подгруппа) ВВЗ в сочетании с ВГЧ-6 и ВЭБ, по-видимому, усиливает их совместный эффект, что проявляется в сниженном содержании ИЛ-1 $\beta$  (в крови и ликворе), ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН- $\gamma$  (в крови и ликворе) при росте в крови уровня ИЛ-4. Однако ВГЧ-6 в сочетании с ВЭБ оказывает значительно более выраженный эффект подавления продукции ИФН- $\gamma$ , чем в сочетании с ВВЗ, о чем свидетельствуют показатели у детей 5-й подгруппы с ДЭМ и 4-й - с РРРС.

Следует подчеркнуть сходство модулирующего действия сочетания ВЭБ+ВГЧ-6 на баланс ЦК адаптивного иммунитета Th1- и Th2-типов (в сравнении с моноинфекцией ВЭБ) у пациентов с ДЭМ и РРРС. И в том, и в другом случае наблюдается редукция системного ответа ИФН- $\gamma$  наряду с накоплением в циркуляции ИЛ-4, при некоторых отличиях соотношения ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4 в ЦСЖ пациентов с РРРС. Выявленные закономерности указывают на особую роль сочетанной инфекции ВЭБ и ВГЧ-6 в патогенезе

демиелинизирующих заболеваний ЦНС (ДЭМ и РС) у детей. Косвенно это подтверждается отсутствием такого сочетания у детей с ЭФ.

Суммируя особенности ответа ЦК у детей с ДЭМ и РС в контексте персистирующей герпесвирусной инфекции, можно заключить, что иммунопатологический механизм с появлением очагов демиелинизации может развиваться в ЦНС при различных отклонениях иммунного ответа на герпес-вирусы. При моноинфекции (ВЭБ) риск развития ДЭМ или обострения РРРС может быть связан с сильным противовирусным ответом Th1-типа, который сопровождается выраженным повреждающим действием на резидентные клетки мозга. С другой стороны, сочетание разных герпес-вирусов, способствуя ослаблению этого главного механизма защиты, поддерживает активную репликацию вирусов, тем самым, продлевая и расширяя иммунологические события в ЦНС. Полученные данные в целом согласуются с результатами зарубежных исследований последних лет, посвященных особенностям ответа цитокинов при разных воспалительных заболеваниях ЦНС и выявивших некоторые различия локальной продукции ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4 при вирусных энцефалитах, ДЭМ и РС (Kothur K. et al., 2016). Однако нами впервые на примере герпесвирусной инфекции показано, что модуляции ответа цитокинов в значительной степени зависят от характера инфекции (моно- или сочетанная инфекция) и сочетания разных герпес-вирусов. В особой мере это касается демиелинизирующих аутоиммунных заболеваний ЦНС, при которых доминируют ВЭБ и ВГЧ-6, а наибольшие отклонения в продукции ЦК ассоциированы с их одновременным присутствием. Это само по себе подтверждает роль этих герпес-вирусов как факторов этиопатогенеза, участвующих в развитии и поддержании демиелинизирующих заболеваний. За последнее время многократно подтверждена связь ВЭБ с РС, но вопрос о патогенетическом значении этой связи остается открытым (Burnard S., Lechner-Scott J., Scott R., 2017). Внимание исследователей все больше привлекает сочетание ВЭБ с ВГЧ-6, наблюдаемое у пациентов с РС, при этом ВГЧ-6 гораздо чаще обнаруживается в бляшках РС, чем

ВЭБ (Virtanen J., Jacobson S., 2012). Предложена гипотеза о взаимодействии этих герпес-вирусов в запуске и поддержании аутоиммунного механизма демиелинизации. Предполагается связь между ВГЧ-6 и ВЭБ-инфекцией в тканях мозга, ведущая к интратекальной трансформации В-лимфоцитов и локальному Т-клеточному ответу против ВЭБ-инфицированных В-клеток. Одновременно ВГЧ-6 и ВЭБ в синергизме между собой индуцируют экспрессию суперантигена эндогенных ретровирусов, который способствует развитию аутоиммунного процесса в ЦНС (Железникова Г.Ф., Лобзин Ю.В. с соавт., 2017; Железникова Г.Ф. с соавт., 2016; Virtanen J., Jacobson S., 2012). Установлено также, что топика поражения ЦНС определяется наличием вирусов и обусловлена наличием у нервных клеток специфических рецепторов, входящих в соприкосновение с вирусом и способствующих его прикреплению к мембране клеток (Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. с соавт., 2016). Этот факт обуславливает склонность одних вирусов к поражению определенных структур головного мозга, их глие- или нейротропность. Это приводит к тому, что при герпетическом энцефалите наиболее часто встречается поражение лобных и височных долей, при клещевом - подкорковых структур, при цитомегаловирусном - эпендимы желудочков и прилежащего белого вещества и так далее. Полученные нами результаты подтверждают особую роль сочетанной инфекции ВЭБ и ВГЧ-6 в индукции и/или обострении механизма демиелинизации в ЦНС. Патогенетическая роль сочетаний определенных герпес-вирусов проявляется в модуляции системного и локального ответа цитокинов и, следовательно, в изменениях воспалительного процесса. Исходя из представленных нами данных, можно предположить, что моно-инфекция нейротропным герпес-вирусом с одной стороны и определенные сочетания герпес-вирусов с другой ассоциированы с различными клиническими проявлениями воспалительных заболеваний ЦНС. Клинический аспект различной экспрессии ЦК при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС у детей был изучен ранее. Так, была показана связь слабого системного ответа ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4 с подострым течением ДЭМ и

замедленным выздоровлением (Железникова Г.Ф., 2017; Старшинов Я.Ю., 2005), а также прямая корреляция уровней в крови ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН- $\gamma$  и ИЛ-4 с тяжестью обострения РППС по шкале EDSS Железникова Г.Ф., 2017; Суровцева А.В., 2015). Сочетанные инфекции несут большие риски развития затяжного и хронического течения болезни, чем моноинфекции, и наибольшая их частота наблюдается при РС. Быстрая элиминация инфекционных агентов при остром течении заболеваний ЦНС и продолжительное их выявление при затяжном и, особенно, при хроническом течении, также подтверждают участие инфекции в развитии и прогрессировании неврологической симптоматики. В этой связи, вне зависимости от сроков дебюта ЭФ, ДЭМ или РС, необходимо комплексное адекватное обследование на этиологические маркеры инфекционных возбудителей с учетом этиологической структуры предполагаемого патологического процесса.

Кроме того, в ходе данного исследования установлены различные отклонения в концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови и ликворе, показателях белковых индексов у детей с ЭФ, ДЭМ и РС, свидетельствующих о разной степени проницаемости ГЭБ, активации системного и интратекального гуморального иммунного ответа, интратекальном синтезе IgG. Увеличение проницаемости ГЭБ в обследованной группе больных чаще имело место в острый период энцефалитов, что сопровождалось увеличением альбуминового индекса, умеренным увеличением плеоцитоза. Выявлены ассоциации характера течения ЭФ, ДЭМ у детей со степенью увеличения интратекального синтеза IgG на разных стадиях заболевания. Установлено, что его низкие значения в острый период ЭФ и ДЭМ могут прогнозировать последующее неблагоприятное течение заболевания. При РС, как в период обострения, так и в период ремиссии увеличенные показатели ИИС IgG являются характерными для большинства обследованных детей.

В современной литературе дискуссионными остаются роль и значение для диагностики интратекального синтеза иммуноглобулинов. Отмечается, что

активация интратекального синтеза иммуноглобулинов наблюдается не только при РС, но и при других воспалительных и хронических инфекциях ЦНС (Скрипченко Н.В. с соавт., 2017; Reiber H. et al., 2009; Sladkova V. et al., 2014). В работе Sladkova V. et al. (2014) не выявлено связи между показателями по шкале EDSS и интратекальным синтезом IgG, при этом отмечено, что только 72% пациентов с РС имеют увеличенный индекс IgG. В работе Abdelhak A. et al. (2017) проведено сопоставление альбуминового индекса и интратекальной продукции иммуноглобулинов у пациентов с ППРС. Средний показатель количества клеток и концентрации альбумина в ЦСЖ не отклонялись от нормальных значений, альбуминовый индекс был повышен только у 29,6% пациентов, тогда как олигоклональные полосы интратекального IgG обнаружены у 91,1% пациентов. Следует отметить, что авторами обнаружена отрицательная корреляция между интратекальной продукцией IgM и IgA и прогрессированием заболевания, что, по их мнению, может указывать на защитную роль этого процесса. Эти данные частично совпадают с обнаруженным в настоящем исследовании незначительным интратекальным синтезом IgG у детей с тяжелым течением ЭФ и ДЭМ. На положительную роль интратекальной гуморальной иммунной реакции обращается внимание (Лапин С.В., Тотлян А.А., 2010). По результатам их наблюдений существует обратная корреляция концентрации свободных легких цепей лямбда в ЦСЖ со скоростью конверсии клинически изолированного синдрома в рассеянный склероз. До сих пор не ясен вопрос об источнике происхождения дополнительных иммуноглобулинов в ликворе. В большинстве работ обращают внимание на незначительные отклонения от нормы содержания не только общего белка ликвора, но и цитоза при демиелинизирующих заболеваниях, что совпадает и с нашими наблюдениями. В работе Beseler C. et al. (2017) указывается на то, что В-клетки в ликворе не могут быть единственным источником интратекального синтеза IgG, а олигоклональные полосы - продуктами одиночных клонов В-клеток в ЦСЖ. В то же время другими авторами при исследовании различных классов и изотипов



иммуноглобулинов в ликворе и сыворотке крови больных с рассеянным склерозом и другими неврологическими заболеваниями установлена корреляция интратекального синтеза IgG (IgG1 и IgG3) с наличием зрелых В-клеток и плазматических клеток. Возможно, проникновение иммунокомпетентных клеток в ликвор и синтез ими защитных иммуноглобулинов на ранней стадии заболевания носят компенсаторный характер, позволяя осуществить удаление возбудителя, или чужеродного антигена, однако пролонгирование этого процесса может быть направлено и на ткани мозговой паренхимы, являющиеся чужеродными для лимфоцитов системного кровотока (Di Pauli F. et al., 2010). Патогенетическое значение нарушения проницаемости ГЭБ и ИИС иммуноглобулинов, очевидно, не может быть интерпретировано однозначно в плане их положительной или отрицательной роли в течении демиелинизирующего процесса. Обобщение имеющихся на сегодня данных свидетельствует о разном влиянии этих процессов на патогенез в различные сроки заболевания у пациентов разного возраста.

Проведенное ранее исследование лабораторных показателей у детей с различным характером течения диссеминированных лейкоэнцефалитов и РС также не выявило значимых отклонений в стандартных лабораторных исследованиях ЦСЖ (Алексеева Л.А. с соавт., 2017). Однако было показано, что определение концентраций альбумина, IgG в ликворе и сыворотке крови с расчетом белковых индексов, и определение основного белка миелина в ЦСЖ позволяют получить дополнительную характеристику патологического процесса, оценить характер и тяжесть энцефалитов у детей.

В диссертационной работе проведено сравнительное изучение лабораторных показателей при ЭФ, ДЭМ и РС у детей и проведена попытка выявить связь уровня интратекального синтеза иммуноглобулина IgG с клиническими особенностями заболевания и прогнозом их течения и исхода. Полученные данные позволяют предположить, что при остром течении ЭФ и ДЭМ недостаток интратекального синтеза иммуноглобулинов ассоциируется с

тяжелым течением заболевания и формированием резидуальных неврологических последствий. При этом недостатка в системной выработке иммуноглобулинов не фиксируется. У всех обследованных детей уровень общего IgG в сыворотке крови превышает диапазон нормальных значений, в отдельных случаях многократно. При увеличенной проницаемости ГЭБ (у всех увеличен альбуминовый индекс), вероятно, имеющегося количества IgG в ликворе недостаточно для своевременной элиминации возбудителя, либо патологических антигенов. Увеличение иммуноглобулинового индекса свидетельствует о накоплении IgG в ликворном пространстве, что может быть обусловлено его усиленным переходом из сыворотки крови. Увеличение ИИС IgG свидетельствует о возможности дополнительного синтеза IgG в мозговой паренхиме. Складывается впечатление, что в начальной стадии заболевания иммуноглобулины в ликворном пространстве оказывают защитное действие, а их недостаточность может приводить к пролонгированию патологического процесса и нарастанию неврологического дефицита в клинической картине. При хронизации процесса, трансформации в РС, наличии множественных очагов в мозговой паренхиме, выявленных при МРТ-исследовании, увеличенный индекс интратекального воспаления чаще всего является диагностическим критерием, свидетельствующим о преобладании аутоиммунного процесса, и ассоциирует в дальнейшем с выраженной прогрессией заболевания и формированием неврологического дефицита. В этой связи, полученные результаты позволяют утверждать, что, несмотря на общность некоторых патогенетических механизмов, имеются различия в степени нарушения проницаемости ГЭБ, напряженности системного и интратекального гуморального иммунного ответа при ЭФ, ДЭМ и РС, что, возможно, определяет особенности их течения и исходы заболевания, в том числе, трансформацию ДЭМ в РС.

При наблюдении и обследовании 57 детей в возрасте 5-17 лет с различными формами демиелинизирующих заболеваний ЦНС, в том числе, ДЭМ (n=37) и РС (n=20), выявлено, что у 94% детей с воспалительными демиелинизирующими

заболеваниями ЦНС имеет место повышение десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера. Максимально высокие показатели наблюдались 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 свидетельствовало об уменьшении выраженности васкулита при повторных обострениях и при более продолжительном течении болезни. Доказана взаимосвязь между инфекционным этиологическим фактором, определяющим течение демиелинизирующего процесса, и характером и степенью сосудистых нарушений. Установлено, что при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС чаще выявляется моно- (58%), реже микст-инфекция (42%), этиологическая структура которой различается в зависимости от течения. Так, при остром течении доминирует ВВЗ (в 73%,  $n=22$ ), при затяжном – ВЭБ (42,9%,  $n=6$ ) и ЦМВ (28,6%,  $n=4$ ), а также боррелия бургдорфери – (28,6,  $n=4$ ), а при хроническом – микст-инфекция (ВЭБ + ВГЧ-6) у 80% пациентов. Продолжительное, в течение 6 месяцев, выявление ВЭБ + ВГЧ-6 (80%) или ВЭБ+ЦМВ (20%) методами ПЦР и/или иммуноцитохимии в крови и/или ЦСЖ наблюдается у пациентов с РС и ассоциируется с повышенным содержанием эндотелиоцитов, а отрицательные результаты детекции возбудителей после терапии – с восстановлением нормальных параметров ДЦЭЦ и Д-димера и регрессом клинико-нейровизуализационных изменений. Установлено, что показатели ДЦЭЦ и Д-димера взаимосвязаны с выраженностью церебрального васкулита по данным МРТ. Так, у пациентов с ДЭМ при выявлении множественных участков контрастирования очагов демиелинизации наблюдается 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 уровень Д-димера (в среднем -  $1690 \pm 296$  мкг/мл).

Следует отметить, что эндотелиальная дисфункция не является специфичным для определенной сосудистой этиологии процессом, и описана при метаболических нарушениях (дислипидемиях), идиопатических воспалительных формах поражения сосудов, системных васкулитах, при заболеваниях соединительной ткани, варикозной

болезни, при тяжелых генерализованных инфекциях и бактериальных нейроинфекциях (Скрипченко Н.В. с соавт., 2017; Satoh M. et al., 2009). Нередко параллельно с эндотелиальной дисфункцией и повышением содержания ДЦЭЦ в периферической крови развивается нарушение процессов свертывания, что отражает уровень Д-димера. Известно, что десквамированный эндотелий может быть причиной образования тромбов в местах поврежденной сосудистой стенки. В данном исследовании показано, что у пациентов с разными формами демиелинизирующих заболеваний ЦНС при развитии неврологической симптоматики и появлении очагов демиелинизации на МРТ, показатели эндотелиальной дисфункции (ДЦЭЦ) и тромбообразования (Д-димер) повышаются, а при регрессе клинических симптомов – снижаются. Максимально высокие показатели наблюдаются при остром течении демиелинизирующих заболеваний, наиболее частой формой демиелинизации в этой группе является ДЭМ, а достоверно меньшие показатели – при хроническом течении, основным представителем которого является РС. Полученные результаты позволяют сделать заключение, что большая продолжительность болезни и повторные обострения сопровождаются снижением средних показателей ДЦЭЦ и Д-димера в сравнении с первым эпизодом болезни. Так, содержание эндотелиоцитов в крови у пациентов с РС составляло ~6 кл/мкл и сохранялось на данном уровне даже при клинической и МРТ-ремиссии, увеличиваясь при обострениях на ~25-50%. Возможно, это связано с тем, что воспалительный процесс при РС, смещается в интратекальное пространство, сохраняя сосудистый компонент воспаления.

МРТ значительно расширила возможности морфоструктурной диагностики первичных и вторичных васкулитов. Кроме МРТ для диагностики васкулитов с поражением сосудов крупного и среднего диаметра, таких как гигантоклеточный артериит и артериит Такаясу, применяется позитронно-эмиссионная томография с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой. Появились исследования, свидетельствующие, что  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза имеет способность интенсивно накапливаться не только в малигнизированных клетках, но и в активированных гранулоцитах и макрофагах, которые при воспалении начинают активно поглощать глюкозу (Chen T.C. et al.,

2017). Однако при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС в процесс вовлекаются сосуды мелкого диаметра, в связи с чем, позитронно-эмиссионная томография не может быть использована. В данной работе для диагностики поражения церебральных сосудов применялось внутривенное контрастирование, а также программы для выявления геморрагических очагов - T1-ВИ без контраста и изображений, взвешенных по неоднородности магнитного поля. Для исключения поражения артерий и вен среднего и крупного диаметра при поступлении всем пациентам назначали МР-ангиографию и венографию. Установлено, что у пациентов с множественными участками накопления контраста и/или при наличии геморрагического компонента воспаления наблюдаются наиболее высокие лабораторные показатели эндотелиальной дисфункции и нарушения тромбообразования. Так, максимально высокий средний показатель Д-димера отмечался у больных, имеющих геморрагические участки, а ДЦЭЦ - у пациентов с множественными очагами контрастирования. Васкулярная теория патогенеза демиелинизации сохраняет свою актуальность, появляются новые публикации, подтверждающие значение повреждения сосудов в появлении очагов в белом веществе головного и спинного мозга, а также демиелинизации краниальных нервов, в частности, зрительных (Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. с соавт., 2016; Martinez S.S., Smith K.J., 2017). Полученные результаты и данные литературы позволяют предположить, что при РС и при других демиелинизирующих заболеваниях ЦНС воспалительный процесс локализован в церебральных венах, повреждение которых определяет повышение ДЦЭЦ и Д-димера. Не исключается, что при остром демиелинизирующем процессе, таком как ДЭМ, возможно поражение и мелких сосудов артериального звена. На основании изучения материалов прижизненной биопсии головного мозга у больного с диагнозом «ДЭМ хроническое течение? РС?» было подтверждено повреждение сосудов микроциркуляторного русла, причем клетки эндотелиальной выстилки сосудов микроциркуляторного русла в зоне текущей демиелинизации характеризовались полиморфизмом, увеличением ядер с выраженным сужением просвета сосудов, которые являются морфологическим субстратом снижения гемоперфузии. При иммуногистохимическом исследовании

биоптата, экспрессии антигенов ВПГ 1, 2 типов, ЦМВ, ВВЗ, токсоплазм не выявлено. Однако установлена необильная гранулярная экспрессия антигенов ВЭБ, преимущественно в эндотелиальных клетках и клеточных элементах микроглии, с чем, возможно, связан текущий патологический процесс. Эти данные подтверждают результаты, полученные в исследовании Ивановой Г.П. (2012). В настоящей работе была выявлена взаимосвязь между течением хронической сочетанной (или микст-) инфекции у больных и повышенным содержанием эндотелиоцитов в периферической крови. Инфекционные агенты, чаще вирусы, способны персистировать как в эндотелии сосудов, так и в иммунокомпетентных клетках, участвующих в воспалении, и могут, при реактивации, проникать в сосуды из ганглиев по вегетативным нервам. Известно, что при одной и той же этиологии в патологический процесс могут вовлекаться сосуды разного диаметра. Например, ВВЗ способен вызывать диссекции, аневризмы, ишемические и геморрагические инсульты у лиц разного возраста, как при первичной инфекции, так и при реактивации (Giesser V.S. et al., 1992). Необходимо отметить, что этиотропная терапия при инфекционных васкулитах является решающим фактором для течения и исходов. Это определяет необходимость поиска инфекционных возбудителей в каждом конкретном случае. Учитывая, что современные международные рекомендации по терапии васкулитов включают, преимущественно, разнонаправленного действия иммуносупрессирующие препараты, в зависимости от варианта васкулита - кортикостероиды, цитостатики, моноклональные антитела, антицитокинотерапию и др. препараты, которые, как известно, в ряде случаев могут сами явиться причиной реактивации персистирующих инфекций, поиск инфекционных агентов при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС с последующим применением этиотропной терапии является крайне актуальным. Кроме того, исследование ДЦЭЦ и Д-димера может быть использовано для диагностики воспаления церебральных сосудов, уточнения рисков повышения тромбообразования при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС у детей и обоснования необходимости включения в отдельных случаях в комплексную терапию антиагрегантов и антикоагулянтов.

Выявлено, 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% случаев, наличие локального характера отека с масс-эффектом на прилежащую ткань мозга, накопление контраста в 69,2% случаев. Геморрагическое пропитывание вещества головного мозга имело место у 20,8% пациентов с ЭФ, вызванными ВПГ 1,2 типов и ВЭБ+ ВГЧ-6. Выявлено, что чем младше ребенок, тем более диффузными были воспалительные изменения в ЦНС, что связано с несформированностью иммунной системы и большей гидрофильностью ткани мозга, чем у детей старшего возраста. 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. Следует отметить, что для ЭФ, в том числе с хроническим течением, несмотря на длительность заболевания, изменения фракционной анизотропии и деструкции трактов не отмечалось, что указывает на регресс воспалительных изменений, и не всегда отмечается при ДЭМ и никогда при РС. Для ДЭМ характерным было обнаружение 5 и более очагов в 80% случаев, 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 1/2 случаев 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% случаев, 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 (92,5%), из них в 67,5% случаев более 10. У 75% детей размер очагов не превышал 10 мм с накоплением контраста в 85% случаев, из них у 30% детей в виде кольца и у 42,5% - полукольца. В 70% случаев очаги имели округлую или овальную форму, в 50% определялись «пальцы Доусона». Типичной для РС была

локализация очагов в мозолистом теле (75%), перивентрикулярно (92,5%), субкортикально (62,5%) и в мозжечке (62,5%). Обращало на себя внимание появление новых очагов через 3 месяца - в 25% случаев и через 6 месяцев - в 50% случаев. Характерной особенностью при РС было отсутствие полного регресса очаговых изменений на МРТ у всех наблюдаемых детей, а также развитие в 60% случаев через 3 месяца и в 87,5% через 6 месяцев внутренней гидроцефалии за счет атрофических изменений. Выявленные дифференциально-диагностические МРТ паттерны ЭФ, ДЭМ и РС позволяют своевременно и более эффективно проводить дифференциальную диагностику и планировать тактику ведения пациентов. Следует отметить, что количество очагов, их форма, диаметр и локализация имели свои особенности при ЭФ, ДЭМ и РС. МРТ позволяет оценить выраженность и характер изменений, площадь поражения, выявить субклиническое очаги, уточнить их локализацию и оценить динамику. Далеко не всегда только на основании клинического осмотра можно точно указать причину неврологических нарушений, и МРТ позволяет получить важную дополнительную информацию. Интерес к МРТ при ЭФ связан с известной тропностью возбудителей к определенным структурам мозга, что определяет нередко характерную для каждого инфекционного агента МР-картину поражения и помогает в диагностике.

Затруднения в МРТ-диагностике вызывают ЭФ, имеющие смешанную этиологию или ЭФ, вызванные возбудителями, имеющими общность антигенной структуры. Кроме того, даже один и тот же возбудитель в зависимости от геновида может вызывать поражение различной локализации. Так, для энтеровируса 71 серотипа типична локализация очагов в области ствола (среднего и продолговатого мозга). Наблюдались очаги в базальных ганглиях и в мозжечке при ЭФ, вызванных энтеровирусами ЭКХО. При клещевом энцефалите у детей была характерна локализация очагов в таламусах и в базальных ганглиях. Похожие изменения на МРТ в литературе описаны при ЭФ, вызванных вирусами Японского энцефалита, Мюррей, Сент-Луис, Западного Нила. Поражение височной доли, характерное для герпетического ЭФ, описано при лимбическом ЭФ, вызванным вирусом герпеса человека 6 типа и даже при нейросифилисе (Rumboldt Z., Thurnher M.M., Gupta K.R.,



2007; Schaefer P.W., Grant P.E., Gonzalez R.G., 2000; Von Stulpnagel C. et al., 2016). Тем не менее, значимость МРТ в диагностике и уточнении направленности этиологического поиска возбудителей при ЭФ несомненна. Использование наряду с T1-ВИ, T2-ВИ и FLAIR-ИП, диффузионно-взвешенного изображения повышает возможности МРТ в выявлении очаговых изменений, что позволило нам выявить очаги дополнительно у 11,4% с ЭФ при отсутствии их на FLAIR и T2-ВИ. Имеются данные, что диффузионно-взвешенное изображение помогает выявлять очаги в более ранние сроки (до 48 часов) по сравнению с FLAIR-ИП, что определяет целесообразность включения этой программы в стандартные протоколы исследования (Teixeira J. et al., 2001).

Известно, что ДЭМ нередко относят к группе аутоиммунных ЭФ, но и инфекционная природа ДЭМ также имеет много подтверждений, в том числе и на основании исследований, проведенных в ДНКЦИБ. Как ЭФ, так и ДЭМ чаще имеют острое течение, сопровождаются появлением очагов, характеризующихся различной степенью отека и масс-эффекта. Однако локализация очагов при ЭФ связана преимущественно с серым веществом, тогда как при ДЭМ – с белым. Особенностью ДЭМ, позволяющей выделять его в отдельную форму ЭФ, является демиелинизирующий характер изменений, высокая частота сочетанного поражения головного и спинного мозга, а также риск трансформации в РС. В исследовании в 17,5% случаев очаговые изменения при ДЭМ вновь появлялись или нарастали. При этом, появление «новых» очагов происходило при значительном регрессе «старых», а чаще – при полном исчезновении ранее имевшихся очагов. Современные международные критерии McDonald, 2010 позволяют рассматривать диссеминацию в пространстве и поставить диагноз РС при наличии 2 очагов, расположенных в 2 из следующих зон (юстакорикально, перивентрикулярно, инфратенториально, в спинном мозге) и диссеминацию во времени (при наличии очага, накапливающего и очага, не накапливающего контраст). Это вызвано необходимостью максимально более раннего назначения терапии при РС, что увеличивает шансы на более благоприятное течение и меньшую скорость инвалидизации. Однако сообщения о выздоровлении при РС даже

при раннем назначении терапии в литературе отсутствуют. Тогда как при ДЭМ шансы на выздоровление достаточно велики. По данным литературы, трансформация ДЭМ в РС может составлять 10-29%, а при клинически-изолированном синдроме – 43-57% (Huppke P., Gärtner J., 2010). В проведенном исследовании у 17,5% ДЭМ в течение 6 месяцев наблюдались МРТ-признаки прогрессирования, а у остальных пациентов очаги имели обратное развитие. При этом количество очагов у большинства пациентов с ДЭМ не превышало 5. При РС у пациентов наблюдалось многоочаговое поражение головного и спинного мозга в 67,5% случаев, а также вовлечение краниальных нервов. Так, нарушение проведения по зрительному нерву встречалось в группе больных с РС достоверно чаще, чем при ДЭМ и ЭФ. Вероятно, что большее число очагов демиелинизации и распространенность процесса в структурах нервной системы увеличивает риски прогрессирования, уменьшая шансы на выздоровление. Другим дифференциально-диагностическим признаком ДЭМ и РС является размер очагов. Считается, что для РС характерны меньшие размеры очагов и правильная форма очагов. Однако, возможно, что разница в размерах очагов связана с «угасанием» воспалительного процесса в них с течением времени. ДЭМ и РС объединяет и схожесть структурных изменений при прогрессировании. Как при РС, так и при мультифазном ДЭМ отмечается появление новых очагов, накапливающих контраст, что подтверждает сохранение воспалительных изменений в сосудах (прежде всего венах) на этапе прогрессирования заболеваний. В отличие от ДЭМ и РС при хроническом течении ЭФ динамика МР-изменений проходит от этапа воспаления к нейродегенерации.

Благодаря проведенному исследованию установлено, что ТКМС и исследование мультимодальных ВП головного мозга с учетом показателей проводимости и амплитудных параметров ответов позволяет определять характер, тяжесть поражения головного мозга, выявлять субклинические нарушения функции ЦНС, проводить мониторинг восстановительных процессов и прогнозировать различные исходы при ЭФ, ДЭМ и РС у детей. ТКМС и ВП разных модальностей - ЗВП, когнитивные ВП, АСВП и ССВП n. tibialis и/или ССВП n. medianus - у пациентов с ЭФ, ДЭМ и РС позволяет в 100% случаев

выявлять нарушения функции ЦНС, что указывает на их высокую диагностическую значимость в практической работе. У больных с ЭФ в острый период заболевания такой показатель ССВП как амплитуда P37-N45  $< 0,7$  мкВ а также снижение амплитуды ВМО с *m. abductor hallucis* при ТКМС  $< 0,1$  мВ указывают на неблагоприятный исход с выраженными очаговыми неврологическими проявлениями не менее 6 месяцев от дебюта заболевания. Доказано, что при ДЭМ в острый период имеет место нейрофизиологический паттерн со снижением преимущественно функциональной активности нейронов зрительной и слуховой проекционной коры головного мозга в виде снижения амплитуды P100 и P300, тогда как в дебюте РС преобладают признаки демиелинизации в виде увеличения латентного периода P100 и P300. У больных ДЭМ и РС по данным АСВП обнаружено замедление проведения по стволовым слуховым путям диффузного характера, как на медуллопонтинном, так и на понтомезенцефальном уровнях, однако при РС преобладает замедление проведения на понтомезенцефальном уровне. Нейрофизиологическим паттерном вероятного исхода ДЭМ в РС у детей является увеличенный латентный период  $P100 > 124$  мс, по данным зрительных вызванных потенциалов. Выявлено, что значение латентного периода  $P100 > 132$  мс и отсутствие корковых ВМО с *m. abductor hallucis* в дебюте РС, указывают на высокий риск прогрессирования заболевания и инвалидизации. Проведенное исследование показало, что при исследовании ЗВП на шахматный паттерн среднее значение латентного периода P100 у здоровых детей составило  $99,6 \pm 3,9$  мс, у детей в остром периоде энцефалита  $101,6 \pm 4,1$  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 из группы ДЭМ и РС ( $p < 0,01$ ), амплитуда N75-P100 достоверно была меньше у детей в группе ЭФ и ДЭМ ( $p < 0,01$ ). Увеличение латентного периода P100 у детей с РС и ДЭМ расценивается как проявление демиелинизирующего поражения; снижение амплитуды P100 рассматривается как проявление аксонопатии зрительных путей (Войтенков В.Б. с соавт., 2014). Таким образом, в дебюте РС наблюдается более

тяжелая степень демиелинизации по сравнению с ДЭМ, тогда как при ЭФ и ДЭМ в дебюте преимущественно наблюдается проявления аксонопатии или нейронопатии. Такой перевес аксонопатии или нейронопатии при ЭФ и ДЭМ может быть, наиболее вероятно, обуславливаться тем, что для 45,9% случаев ЭФ и ДЭМ было характерно острое начало заболевания с развитием общемозговой симптоматики, угнетением сознания до степени сопора уже в первые сутки заболевания, тогда как в дебюте РС на начальных стадиях заболевания преобладал процесс демиелинизации с отсутствием проявлений вторичной аксонопатии (Pelayo R. et al., 2010). В ходе данного исследования по данным АСВП выявлено достоверное увеличение межпиковых интервалов I-V, I-III и III-V у детей из группы ДЭМ и РС ( $p < 0,01$ ). Отличием между группой ДЭМ и РС было большее замедление у больных с РС на понтомезенцефальном уровне в виде увеличения интервала III-V в среднем на 0,3 мс больше, чем в группе ДЭМ ( $p < 0,05$ ). Использование АСВП у взрослых с РС и ДЭМ показало, что отклонения от нормы, как правило, являются унилатеральными; чаще наблюдается удлинение латентностей и межпиковых интервалов I-III и III-V (Pokryszko-Dragan A. et al., 2015). В отличие от этих данных, в данном исследовании замедление проведения носило в 96% ( $n=13$ ) случаев двусторонний характер. Результаты повторного исследования АСВП (у пациентов в периоде реконвалесценции ДЭМ) выявили положительную динамику с уменьшением величины межпиковых интервалов практически до нормальных значений у всех пациентов. Можно предполагать, что отек мозга и угнетение нейронов восходящей активирующей системы мозга (нарушение деятельности ретикулярной формации) может служить причиной нарушения проведения по стволу (Войтенков В.Б. с соавт., 2016). По данным когнитивных ВП P300 наблюдалось достоверное уменьшение амплитуды P300 у детей в группе ЭФ, ДЭМ и РС ( $p < 0,01$ ). Отличием между группой ЭФ, ДЭМ и РС было большее уменьшение амплитуды P300 у детей с ЭФ и ДЭМ ( $p < 0,05$ ). Латентный период P300 достоверно был увеличен только в группе детей с РС в среднем на 22 мс выше нормы ( $p < 0,01$ ). У больных с РС увеличение латентного

периода P300 в нашем исследовании подтверждается данными других исследований с использованием когнитивных ВП P300 на слуховой стимул, что объясняется процессом демиелинизации (Ivica N., Titlic M., Pavelin S., 2013). Giesser B.S. et al. (1992) в своем исследовании показал высокую корреляцию между латентностью P300 и когнитивными функциями у пациентов с РС, проявляющихся в снижении визуальной и вербальной памяти, а также снижении рабочей оперативной памяти. При ДЭМ в большинстве случаев наблюдалось снижение амплитуды P300, тогда как латентный период P300 имел нормальные значения. Наиболее вероятно, что данный нейрофизиологический паттерн может быть объяснен острым началом заболевания с развитием общемозговой симптоматики, часто с угнетением сознания, что указывает на общее угнетение возбудимости нейронов коры полушарий головного мозга, снижением активности аксонального транспорта, как и по данным ЗВП. В большинстве случаев при ЭФ и ДЭМ наблюдалось снижение оперативной памяти, тогда как скорость когнитивных функций была в пределах нормы, наиболее вероятно, как и по данным ЗВП, данный нейрофизиологический паттерн объясняется острым началом заболевания с развитием общемозговой симптоматики, часто с угнетением сознания, что указывает на общее угнетение возбудимости нейронов коры полушарий головного мозга, снижением активности аксонального транспорта.

Благодаря исследованию 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 в группе ДЭМ. Отличием между группами было в изменении межпиковых интервалов, так в группе ЭФ и ДЭМ достоверное увеличение было только межпиковых интервалов N22-P37, а в группе с РС достоверно были увеличены межпиковых интервалов N22-P37 и межпиковых интервалов N13-P20. В 13% случаев в остром периоде энцефалита имело место повышение амплитуд

корковых потенциалов ССВП *n.tibialis*, что можно объяснить изменениями функциональной активности корковых нейронов ирритативного характера. По параметрам ТКМС амплитуды ВМО и ВЦМП у детей с ЭФ, ДЭМ и РС была выявлена положительная корреляционная связь между степенью тяжести заболевания при дебюте по шкале EDSS и амплитудными параметрами корковых потенциалов N20-P25 ( $r=0,5910$ ,  $p=0,000$ ) и P37-N45 ССВП ( $r=0,5860$ ,  $p=0,000$ ). По данным проведенного ROC-анализа показателей ВП и ТКМС у пациентов с различными исходами энцефалитов, показана достоверная связь с корковой амплитудой ССВП при стимуляции большеберцового нерва и с ТКМС коркового ВМО с *m. abductor hallucis* ( $p<0,01$ ). Значение амплитуды P37-N45  $< 0,7$  мкВ и коркового ВМО с *m. abductor hallucis*  $< 0,1$  мВ в острый период энцефалита оказались очень хорошими прогностическими моделями в отношении развития неблагоприятного исхода энцефалита 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  $> 0,8$ ,  $p<0,01$ ). Хорошими и средними прогностическими моделями исхода энцефалита оказались таковые на основе показателей АСВП, ЗВП и когнитивных ВП. 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 ( $r=0,1159$ ,  $p=0,501$ ). Полученные данные согласуются с исследованиями других авторов (Ivica N., Titlic M., Pavelin S., 2013).

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 когнитивные ВП. Проведенное исследование позволило доказать, что ТКМС в совокупности с ВП разных модальностей таких, как ЗВП, когнитивные ВП, АСВП и ССВП n. tibialis и/или ССВП n. medianus позволяет в 100% случаев выявлять нарушения функции ЦНС у пациентов с ЭФ, ДЭМ и РС, что указывает на высокую диагностическую значимость этих методов в практической работе.

В рамках данной работы было проведено молекулярно-генетическое исследование в ходе которого было выявлено, что частота встречаемости мутаций в гене TNFRSF13B среди часто и длительно болеющих детей составила 5%, особенно протекающих с заинтересованностью нервной системы (из 112 человек – 3 ребенка, 2,7%), причем в одном случае у ребенка с ВГЧ-6 моноинфекцией имел место рецидивирующий менингоэнцефалит. Следует отметить, что мутации в гене TNFRSF13B у детей с ЭФ и судорожным синдромом, являются фактором, предрасполагающим к иммунологической недостаточности противоинфекционного иммунитета, следствием чего, вероятно, являются хронические персистирующие сочетанные, преимущественно герпесвирусные, инфекции, вызывающие тяжелое поражение головного мозга. Не исключено, что рецидивирующие менингоэнцефалиты, ассоциированные с ВГЧ-6, являются следствием общей вариабельной иммунной недостаточности, тип которой требует дальнейшего изучения. Возможно, повторные фебрильные судороги у

пациентов с мутациями в генах TNFRSF13B, NOD2, CARD11 и постоянной лейкопенией, являются типом общей варибельной иммунной недостаточности, ассоциированным с хронической сочетанной герпесвирусной инфекцией, что требует дальнейшего изучения.

Помимо этого, полученные с помощью молекулярно-генетического исследования результаты в сочетании с клиничко-анамнестическими данными, с высокой вероятностью свидетельствуют о наличии моногенной генетической предрасположенности к герпетическому энцефалиту. Известно, что протеин CARD11 участвует в сигнальном пути активации транскрипционного фактора NF-κB (nuclearfactor-kappa-B), контролирующего экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Регуляторные нарушения NF-κB вызывают воспаление, аутоиммунные заболевания, развитие вирусных инфекций и опухолей. Следует заметить, что и популяционная частота обнаруженных вариантов (p.Cys104Arg, p.Ala181Glu, p.Arg202His, p.Val220Ala) достаточно высока (Железникова Г.Ф., 2009; Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В. с соавт., 2016). Углубленное иммунологическое обследование было проведено у пациента с рецидивирующим менингоэнцефалитом с диагностированными мутациями в генах TNFRSF13B, NOD2 и CARD11 в лаборатории НИИЭМ им. Пастера (руководитель – академик РАН А.А.Тотолян), где по совокупности клинических и лабораторных данных в результате 2-летнего наблюдения данному пациенту был поставлен диагноз общей варибельной иммунной недостаточности.

В ходе данного исследования, с помощью молекулярно-генетического исследования (высокопроизводительное мультигенное секвенирование) и проведения таргетного обогащения по последовательностям 302 генов, связанных с развитием первичных иммунодефицитов, выявлен редкий вариант Toll-подобного рецептора 3) – с.889C>G (p.Leu297Val; rs35311343). Мутации в этом гене ассоциированы с риском развития энцефалита, вызываемого ВПГ. Было показано, что рецидивы ЭФ возникают у пациентов с дефектом Toll-подобного рецептора 3 значительно чаще, чем обычно (Scheld W., Whitley R.J., Marra C.M.,



2014). К генетическим факторам риска герпетического энцефалита относят мутации в генах, кодирующих белки UNC-93B1, Toll-подобный рецептор 3, ИФН- $\gamma$ -R, TRIF, TRAF3, TBK1 (Lim H.K. et al, 2014). В проведенном исследовании было установлено, что полученные результаты в сочетании с клинико-анамнестическими данными, с высокой вероятностью у пациентки Д., 3,5 месяцев (глава 5, история болезни № 9827) свидетельствуют о наличии моногенной генетической предрасположенности к герпетическому ЭФ. Вместе с тем, наличие этой же мутации у матери, не страдавшей ЭФ, по-видимому, говорит о том, что реализация генетического дефекта требует дополнительных триггерных факторов. Вероятно, хроническая герпесвирусная инфекция является одним из таких факторов. Указанный клинический случай иллюстрирует, что одной из причин неблагоприятного течения ЭФ у детей может быть наличие генетической предрасположенности к данному заболеванию, своевременная диагностика которых в современных условиях не только возможна, но и необходима. Следует отметить, что генетические факторы человека, предопределяющие степень его врожденной восприимчивости к энцефалитам изучались, но фрагментарно. Так, А.В. Бархаш с соавт. (2017) с использованием подхода генов-кандидатов установили, что 10 полиморфных маркеров (однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), локализованные в пределах 6 генов, кодирующих белки, которые являются ключевыми компонентами иммунной системы, ассоциированы с предрасположенностью человека к клещевому ЭФ в популяции русских. С применением высокопроизводительных методов генотипирования (полноэкзомное секвенирование) для поиска новых генов предрасположенности к тяжелым формам клещевого ЭФ установлено, что частота аллеля G по SNP rs 17576 (A/G, Gln/Arg) гена матричной металлопротеиназы 9 (MMP9) достоверно повышена у больных клещевым энцефалитом с тяжелыми формами поражения ЦНС (43,5%) по сравнению с больными легкой менингеальной формой клещевого энцефалита (26,3%), а также популяционным контролем (32,5%) (А.В. Бархаш с соавт., 2017). Развитие молекулярной генетики в настоящее время позволяет, как

расширить представление о влиянии генетических особенностей на функциональное состояние иммунной системы и характер течения инфекционных процессов в организме, так и помочь определять риск развития тех или иных жизнеугрожающих и инвалидизирующих осложнений, определять пути персонализированной профилактики и лечения инфекционных болезней.

Учитывая трудности дифференциальной диагностики у детей различных воспалительно-демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей на разных этапах оказания медицинской помощи, нами разработана математическая модель поэтапной дифференциальной диагностики. Для многофакторного моделирования использовался дискриминантный анализ, позволяющий выявить основные статистически значимые детерминирующие признаки отнесения единиц наблюдения к одной из форм поражения ЦНС. На основе выявленных детерминант разрабатывались модели в форме линейных дискриминантных функций, число которых равно числу классифицируемых групп, что представлено ниже. На первом этапе итоговая модель имеет вид:

$$\text{ЛДФ}_1 (\text{ЭФ}) = -99,1 + 27,4 \times X_1 + 49,0 \times X_2 + 3,9 \times X_3 - 8,9 \times X_4 - 2 \times X_5 + 15,0 \times X_6 + 5,7 \times X_7 - 11,5 \times X_8 + 41,9 \times X_9;$$

$$\text{ЛДФ}_2 (\text{ДЭМ}) = -59,3 + 30,8 \times X_1 + 21,3 \times X_2 + 4,0 \times X_3 - 9,2 \times X_4 + 2,6 \times X_5 + 7,5 \times X_6 + 10,8 \times X_7 + 3,6 \times X_8 + 28,0 \times X_9;$$

$$\text{ЛДФ}_3 (\text{РС}) = -81,7 + 26,8 \times X_1 + 43,3 \times X_2 + 6,3 \times X_3 - 15,0 \times X_4 - 17,2 \times X_5 + 8,5 \times X_6 + 5,5 \times X_7 - 4,1 \times X_8 + 37,4 \times X_9 .$$

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. Затем рекомендуется проведение второго этапа, на котором итоговая модель имеет следующий вид:

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

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

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

Рекомендуется использовать отработанные МРТ-признаки. Решение модели аналогично первому этапу.

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 в следующую итоговую модель:

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

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

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

Решение модели аналогично вышеописанному на первом этапе.

Многомерная математико-статистическую модель поэтапного моделирования дифференциальной диагностики ЭФ, ДЭМ и РС у детей имеет на первом этапе диагностическую способность в 91,7% случаев, на втором этапе - 97,3%, на третьем этапе 90,8%, 92,0%, 91,3% при ЭФ, ДЭМ и РС соответственно. Данный подход лишен субъективизма, позволяет в практической работе повысить диагностическую эффективность оказания медицинской помощи как в амбулаторно-поликлинических условиях, так и в стационарах 1-го уровня (районный) и в медицинских учреждениях, оказывающих высокотехнологичную медицинскую помощь.

Таким образом, на основании проведенного исследования определены клиничко-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 программам (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 противои инфекционного 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 патогенетическое значение 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 СОКРАЩЕНИЙ

- АСВП – акустические стволовые вызванные потенциалы
- ВВЗ - вирус варицелла зостер
- ВГЧ-6 - вирус герпеса человека 6 типа
- ВИ - взвешенное изображение
- ВП - вызванные потенциалы
- ВПГ - вирус простого герпеса
- ВПРС – вторично-прогрессирующее течение рассеянного склероза
- ВЦСП - время центрального сенсорного проведения
- ВЦМП – время центрального моторного проведения
- ВМО - вызванные моторные ответы
- ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр
- ГЭБ - гематоэнцефалический барьер
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДЦЭЦ - десквамированные циркулирующие эндотелиоциты
- ДЭМ – диссеминированный энцефаломиелит
- ЗВП – зрительные вызванные потенциалы
- ИА - индекс авидности
- ИИС - индекс интратекального синтеза
- ИЛ 4, 6, 8, 10- интерлейкин 4, 6, 8, 10
- ИФН- $\alpha$ , $\beta$ ,  $\gamma$  - интерферон  $\alpha$ , $\beta$ ,  $\gamma$
- ИП – импульсная последовательность
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КП - коэффициент позитивности
- ЛДФ – линейные дискриминантные функции
- МРТ - Магнитно-резонансная томография
- ОБМ - основной белок миелина
- ОДЭМ – острый диссеминированный энцефаломиелит
- ППРС – первично-прогрессирующее течение рассеянного склероза

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

ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА - Федеральное государственное бюджетное учреждение

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального  
медико-биологического агентства России

ФНО - фактор некроза опухоли

ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы

ЦК - цитокин

ЦМВ - цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЭФ - энцефалит

DWI – diffusion-weighted imaging

EDSS - Expanded Disability Status Scale

HERVs - human endogenous retroviruses, эндогенные ретровирусы человека

IgM, G, E, A – иммуноглобулин класса M, G, E

NF-κB - nuclearfactor-kappa-B

SWI -susceptibility-weighted imaging

Th1, 2 - Т-хелпер 1, 2

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айвазян, С.А. Прикладная статистика/ С.А. Айвазян, В.М. Буштабер, И.С. Енюков, Л.Д. Мешалкин.- М.: Финансы и статистика, 1989.- 607 с.
2. Алексеева, Л.А. Маркеры повреждения нейронов и глии в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей/ Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко, Т.В. Бессонова и др./ Клиническая лабораторная диагностика.- 2017.- Т.62, №4.- С.204-210.
3. Алексеева, Л.А. Патогенетические механизмы демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы у детей/ Л.А. Алексеева, Н.В. Скрипченко, Т.В. Бессонова и др.// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.- 2014.- №6.- С.37-41.
4. Анохин, В.А. Современные принципы клинко-лабораторной диагностики герпетических инфекций/ В.А. Анохин// Казанский медицинский журнал.- 1999.- №2.- С.127-129.
5. Бабаченко, И.В. Синдром системного воспалительного ответа у больных острыми респираторными вирусными инфекциями детей/ И.В. Бабаченко, Л.А. Алексеева, О.М. Ибрагимова// Педиатрия. Журнал им Н.Г. Сперанского.- 2017.- Т.62, № 2.- С.72-77
6. Балинова, А.А. Клинико-патогенетическая характеристика иксодового клещевого боррелиоза у детей: автореф. дис.... канд. мед. наук/ А.А. Балинова.- СПб., 2013 - 23с.
7. Баринский, И.Ф. Герпес: этиология, диагностика, лечение/ И.Ф. Баринский, А.К. Шубладзе, А.К. Каспаров.- М.: Медицина, 1986.- 272 с.
8. Бархаш, А.В. Поиск вариантов генов, детерминирующих предрасположенность человека к тяжелым формам клещевого энцефалита/ А.В. Бархаш, А.А. Юрченко, Н.С. Юдин и др.// Материалы Российской научно-практической конференции, посвященной 80-летию открытия вируса клещевого энцефалита, «Клещевой энцефалит и другие переносимые клещами инфекции», Москва, 12-13 декабря 2017 г.- Медицинская вирусология.- Т.XXXI (1).- С.10.

9. Бембеева, Р.Ц. Демиелинизирующие заболевания детского возраста: стратегия диагностики и лечения: дис. . . . д-ра мед. наук/ Р.Ц. Бембеева. - М., 2006.- 240 с.
10. Бембеева, Р.Ц. Подходы к терапии рефрактерных форм рассеянного склероза у детей/ Р.Ц. Бембеева, К.И. Киргизов, Е.И. Скоробогатова и др./ Фарматека.- 2014.- № 7 (280).- С. 35-39.
11. Бембеева, Р.Ц. Ранняя диагностика и лечение рассеянного склероза в детской практике (Лекция) / Р.Ц. Бембеева // Детская больница.- 2010.- № 4. - С. 62-68.
12. Бембеева, Р.Ц. Рассеянный склероз у детей/ Р.Ц. Бембеева, С.В. Пилия, Э.Ю. Волкова / Лечащий врач.- 2007.-№7.- С.46-51
13. Бисага, Г.Н. Рассеянный склероз: диагностика и патогенетическая терапия: автореф. дис. . . . д-ра мед. наук/ Г.Н. Бисага.- СПб., 2004.- 38 с.
14. Бойко, А.Н. Эпидемиология и этиология рассеянного склероза/ А.Н. Бойко, Н.Ф. Смирнова, С.Н. Золотова, Е.И. Гусев // Consilium Medicum.- 2008.- Т. 10, № 7.- С. 5-8.
15. Боровиков, В.П. Statistica. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows/ И.П. Боровиков.- М.: ИИД «Филинь», 1997.- 608 с.
16. Брюхов, В.В. МРТ в диагностике рассеянного склероза/ В.В. Брюхов, С.Н. Куликова, И.А. Кротенкова и др.// Медицинская визуализация.- 2014 - №2. – С. 10-21.
17. Буткевич, О.М. Инфекционный эндокардит/ О.М. Буткевич, Т.Л. Виноградова.- М.: Оверлей, 2006.- 164 с.
18. Быкова, О.В. Рассеянный склероз у детей и подростков: история исследований и опыт раннего применения интерферона-β/ О.В. Быкова, А.Н. Платонова, Н.В. Гольцова // Российский педиатрический журнал.- 2010. - № 1.- С.61-64.
19. Вознюк, И.А. Количественная оценка ультразвуковых параметров мозгового кровотока (значение и норма)/ И.А. Вознюк, А.Ю. Полушин, Е.А. Степанов// Регионарное кровообращение и микроциркуляция.- 2013.- Т. 12, №4 (48).- С. 30-40.
20. Войтенков, В.Б. Акустические стволовые вызванные потенциалы как инструмент оценки функционального состояния центральной нервной системы у детей с

- диссеминированным энцефаломиелитом/ В.Б. Войтенков, М.Ю. Бобошко, Н.В. Скрипченко и др.// Сенсорные системы.- 2016.- Т.30, № 1.- С. 63-68.
21. Войтенков, В.Б. Поражение зрительных путей при рассеянном склерозе у детей/ В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко, А.В. Климкин, Е.Ю. Скрипченко// Российский педиатрический журнал.- 2014.- Т.17, № 3.- С. 4-8.
22. Войтенков, В.Б. Транскраниальная магнитная стимуляция как диагностическая терапевтическая методика/ В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко, А.В. Климкин// Неврологический журнал- 2015. -Т. 20, № 5.- С.4-13.
23. Генкин, А.А. Новая информационная технология анализа медицинских данных (программный комплекс ОМИС)/ А.А.Генкин.- СПб.: Политехника, 1999.- 191 с.
24. Гнездицкий, В.В. Атлас по вызванным потенциалам мозга: (практическое руководство, основанное на анализе конкретных клинических наблюдений)/ В.В. Гнездицкий, О.С. Корепина.- Иваново: ПресСто, 2011. - 528 с.
25. Головченко, Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции/ Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская// Consilium Medicum. Ukraina.- 2008.- №11. - С.24-28.
26. Григорьев, С.Г. Многомерное математико-статистическое моделирование сложных медицинских систем: дис.... д-ра мед. наук/ С.Г. Григорьев.- СПб., 2003.- 309 с.
27. Григорьев, С.Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач/ С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко// Журнал инфектологии. – Том 8, №4, 2016. – С. 36-45
28. Гузева, В.И. Рассеянный склероз. Диагностика и лечение (возрастные аспекты)/ В.И. Гузева, М.Л. Чухловина.- СПб: «Изд-во Фолиант», 2003. - 174 с.
29. Гузева, В.И. Федеральное руководство по детской неврологии/ В.И. Гузева, Г.Н. Авакян, С.Б. Артемьева и др.; под ред. В.И. Гузевой.-Москва, 2016.- 656 с.
30. Гусев Е.И. Рассеянный склероз/ Е.И. Гусев// Болезни нервной системы: руководство для врачей/ Под ред. Н.Н. Яхно.- В 2-х т.- М.: Медицина, 2007.- Т. 1.- С. 444-459.

31. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания: Руководство для врачей/ Е.И. Гусев, И.А. Завалишин, А.Н. Бойко.- Москва: Миклош.- 2004. - 540 с.
32. Гусев, Е.И. Рассеянный склероз: Справочник / Е.И. Гусев, А.Н. Бойко, И.Д. Столяров.- М.: Реал Тайм, 2011.- 520 с.
33. Давыдовская, М. В. Аутоиммунные энцефалиты/ М. В. Давыдовская, А. Н. Бойко, И. А. Беляева и др.// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.- 2015.- Т. 115, № 4.- С. 95-101.
34. Дудиомова, М.А. Острые серозные менингиты и энцефалиты у детей / М.А. Дудиомова, Р.М. Пратусевич.- Л.: Медицина, Лен. отд., 1974. - 191 С.
35. Деконенко, Е.П. Вирусные менингиты, энцефалиты. Герпетические нейроинфекции/ Е.П. Деконенко, В.В. Кузнецов.- Макаров: София, 2012.- 242 с.
36. Деконенко, Е.П. Летальный исход энцефалита после ветряной оспы у пациента с аутоиммунным заболеванием/ Е.П. Деконенко, Л.В. Шишкина// Журнал неврологии и психиатрии им С.С.Корсакова.- 2008.- №2.- С.54-59.
37. Евтушенко, С.К. Тяжелые прогрессирующие формы рассеянного склероза у детей / С.К. Евтушенко, М.А. Москаленко// Международный неврологический журнал.- 2012. -№5(51). - С. 154-161.
38. Егорова, Е.С. Клинико-лабораторная характеристика васкулитов при нейроинфекциях у детей: автореф. дисс....канд. мед. наук/ Е.С.Егорова.- СПб., 2010.- 24 с.
39. Железникова, Г.Ф. Вирус ветряной оспы-опоясывающего герпеса и иммунный ответ / Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко, Е.Ю. Скрипченко// Российский иммунологический журнал.- 2013.- Т.7, № 1.- С.35-48.
40. Железникова, Г.Ф. Воздействие вирусов на систему цитокинов хозяина/ Г.Ф. Железникова// Вопросы вирусологии.- 2007.- №4.- С.4-10.
41. Железникова, Г.Ф. Герпес-вирусы и рассеянный склероз/ Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова и др.// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.- 2016.- Т.116, №9.- С.133-143.

42. Железникова, Г.Ф. Иммунопатогенез инфекционно-воспалительных заболеваний ЦНС/ Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко// Журнал инфектологии.- 2011.- №3(2).- С.28-32.
43. Железникова, Г.Ф. Клиническое значение сывороточных уровней цитокинов при ветряной оспе у детей/ Г.Ф. Железникова, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко и др.// Инфекции и иммунитет.- 2015.- Т.5, №1.- С.79-83.
44. Железникова, Г.Ф. Хемокины в патогенезе рассеянного склероза/ Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко, Л.А. Алексеева, Е.Ю. Скрипченко// Российский иммунологический журнал.- 2017.- №11(20).- С.15-29.
45. Железникова, Г.Ф. Цитокины в патогенезе рассеянного склероза. Часть I. Цитокины врожденного иммунитета/ Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко, Л.А. Алексеева, Е.Ю. Скрипченко// Цитокины и воспаление.- 2016.- №15(2).- С.121-133.
46. Железникова, Г.Ф. Цитокины и герпесвирусы при РС у детей/ Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова и др.// Инфекция и иммунитет.- 2015.- Т.5, № 4.- С.349-358.
47. Железникова, Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций/ Г.Ф. Железникова// Цитокины и воспаление.- 2009.- Т.8, № 1.- С. 10-17.
48. Жулев, Н.М. Современная диагностика рассеянного склероза/ Н.М. Жулев, А.А. Скоромец, Т.Н. Трофимова и др.- СПб.: МАПО, 1998.- 28 с.
49. Заваденко, Н.Н. Нарушения нервно-психического развития у детей с эпилепсией/ Н.Н. Заваденко, А.А. Холин, А.Н. Заваденко и др.// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.- 2016.- Т.116, №3.- С.88-95
50. Завалишин, И.А. Современные аспекты этиологии и патогенеза рассеянного склероза / И.А. Завалишин, М.Н. Захарова// Материалы I Национальной конференции с международным участием «Нейроинфекции», Москва, 28-29 мая 2007г. – М.,2007. - С. 41-44.



- 51.Завгородняя, А.Н. Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии/ А.Н. Завгородняя, В.А. Малахов// Украинский медицинский часопис.- 2006.- №2(52).- С.32–39.
- 52.Зайцев, В.М. Практическая медицинская статистика: Учебное пособие/ В.М.Зайцев, С.И. Савельев.- Тамбов: ООО «Цифра», 2013. - 580 с.
- 53.Зинченко, А.П. Рассеянный склероз и энцефаломиелит: этиология, патогенез, лечение/ А.П. Зинченко.- Л.: Изд-во «Медицина», 1973.- 149 с.
- 54.Иванова, Г.П. Лейкоэнцефалиты у детей (дифференциально-диагностические, патогенетические и терапевтические аспекты): автореф.... дисс. д-ра мед.наук/ Г.П.Иванова.- СПб., 2012 – 44 с.
- 55.Иванова, Г.П. Особенности иммунной защиты при лейкоэнцефалитах у детей/ Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Г.Ф. Железникова, Н.Е. Монахова// Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2012.- №3.- С.56-64.
- 56.Имянитов, Е.Н. Генетика предрасположенности к инфекционным заболеваниям/ Е.Н. Имянитов, Е.Ю. Скрипченко, Е.Н. Суспицын, Н.В. Скрипченко// Журнал инфектологии.- 2017.- №1.- С. 40–47.
- 57.Иова, А.С. К вопросу о создании единой системы высокотехнологичной медицинской помощи при нейрохирургической патологии у плодов, новорожденных и детей/ А.С. Иова, Ю.А. Гармашов, Е.Ю. Крюков, Л.М. Щугарева// Поленовские чтения: сборник тезисов VIII Всероссийской научно-практической конференции Санкт-Петербург, 22-24 апреля 2009 г.- СПб.: Человек и его здоровье, 2009.- С.327
- 58.Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей/ В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков.- 2-е изд., перераб. и доп.- СПб.: СпецЛит, 2013.- 670 с.
- 59.Камышный, А.М. TFH – новая линия дифференцировки Т-хелперов: происхождение, фенотип, эффекторные функции, роль в развитии аутоиммунной патологии/ А.М. Камышный, И.В. Гриневич, А.С. Деген и др.// Патология.- 2011.- №8(3), С.4-11.

60. Карев, В.Е. Клинические и иммуно-морфологические аспекты патогенеза хронической HBV- и HCV- инфекции: автореф. дисс.... д-ра мед. наук/ В.Е.Карев.- СПб., ВМА им. С.М. Кирова, 2016.- 34 с.
61. Киргизов, К.И. Оптимизация методов терапии тяжелых рефрактерных форм рассеянного склероза у детей: автореф. дис.... канд. мед. наук/ К.И. Киргизов.- М., 2014.- 23 с.
62. Киселева, Е.П. Новые представления о противоинфекционном иммунитете/ Е.П. Киселева// Инфекция и иммунитет.- 2011.- №1(1).- С. 9-14.
63. Климкин, А.В. Зрительные и акустические вызванные потенциалы головного мозга у детей с острым диссеминированным энцефаломиелитом и рассеянным склерозом/ А.В. Климкин, В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко и др.// Нейрохирургия и неврология детского возраста.- 2017.- №2.- С.13-20.
64. Ковальчук, Л.В. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека/ Л.В. Ковальчук, О.А. Свитич, Л.В. Ганковская и др.// Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».- 2012.- № 2.- С. 147-153.
65. Команцев, В.Н. Вызванные потенциалы головного мозга при нейроинфекциях у детей/ В.Н. Команцев, Н.В. Скрипченко, В.Б. Войтенков и др.// Журнал инфектологии.- 2013.- Т.5, №2.- С.55-62.
66. Лабжинов, П.А. Разработка экспериментальных систем для оценки синтетических и природных лигандов Toll-подобных рецепторов: дис. ... канд. мед. наук/ П.А. Лабжинов.-М.: НИИВС им. И.И. Мечникова, 2016.- 106 с.
67. Лакин, Г.Ф. Биометрия/ Г.Ф. Лакин.- 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Высшая школа, 1990.- 325 с.
68. Лапин, С.В. Иммунологическая диагностика аутоиммунных заболеваний/ С.В. Лапин, А.А. Тотолян.- СПб.: Человек, 2010. - 272 с.
69. Латышева, Е.А. Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день. JMФ-центры в России/ Е.А. Латышева// Вопросы современной педиатрии.- 2013.- Т.12, № 6.- С.73-77.

- 70.Лещинская, Е.В. Острые вирусные энцефалиты у детей/ Е.В. Лещинская, И.Н. Мартыненко.- М.: Медицина, 1990.- 253 с.
- 71.Лобзин, Ю.В. Вирусные энцефалиты у детей: учебное пособие для врачей/ Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова и др.// СПб.: Изд-во Н-Л, 2011. - 48с.
- 72.Лобзин, Ю.В. Диссеминированный лейкоэнцефалит и рассеянный склероз: причинно-следственная взаимосвязь/ Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова// Саратовский научно-медицинский журнал.- 2013.- Т.9, №2.- С.170-178.
- 73.Лобзин, Ю.В. Энцефалиты: руководство для врачей/ Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Е.А. Мурина// СПб.: Наука, 2012.- 432 с.
- 74.Лучевая диагностика и терапия заболеваний головы и шеи: руководство/ под редакцией Т.Н. Трофимовой. - М.:ГЕОТАР-Медиа, 2013.- 888 с.
- 75.Малашенкова, И.К. Клинические формы хронической Эпштейн-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения/ И.К. Малашенкова, Н.А. Дидковский, Ж.Ш. Сарсания// Лечащий врач.- 2003.- №9.- С.32-38.
- 76.Малеев, В.В. Система гомеостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии/ В.В. Малеев, А.М. Полякова, О.С. Астрина и др.// Инфекционные болезни.- 2009.- №1.- С.11-15.
- 77.Мартынов, М.Ю. Цитопротективная и нейротрофическая терапия при церебральном инсульте/ М.Ю. Мартынов, А.Н. Ясманова, И.А. Щукин, Т.Н. Колесникова// Клиницист.- 2013.- №1.- С.14-21
- 78.Международная статистическая классификация болезней (10-й пересмотр).- Женева: ВОЗ, 1995. - 145 с.
- 79.Моргацкий, Н.В. Возрастная клинико-иммунологическая характеристика клещевого энцефалита у детей: автореф. дисс ...канд.мед. наук/ Н.В. Моргацкий.- СПб., 2006.- 25с.
- 80.Насыров, Р.А. О патоморфогенезе вирусной и бактериальной нейроинфекций/ Р.А. Насыров, М.В. Маньков// II Съезд Российского общества патологоанатомов: сборник трудов, Москва, 11-14 апреля 2006 г.- М., 2006.- Т.1.- С.261-264.

81. Нейроинфекции у детей/ Под ред. проф. Н.В. Скрипченко.- СПб.: Тактик-Студио, 2015.- 856 с.
82. Никитина, Е.Г. Оптимизация алгоритма лабораторной диагностики ВИЧ-инфекции на подтверждающем этапе тестирования/ Е.Г. Никитина, Л.В. Дмитриева, С.Н. Бронникова и др.// ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.- 2013.- Т.5, №2.- С.97-104.
83. Общая вирусология/ Под ред. Ю.З.Гендона.- М.: Мир, 1981.- 680 с.
84. Одинак, М.М. Диагностические алгоритмы при рассеянном склерозе/ М.М. Одинак, М.И. Мосевичкий, Г.Н. Бисага и др. // Нейроиммунология.- 2009.- Т.7.- С. 78-79.
85. Пальчик, А.Б. Введение в неврологию развития (12 лекций)/ А. Б. Пальчик// СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2007. – 368 с.
86. Папаян, Л.П. Д-димер в клинической практике: Пособие для врачей/ Л.П. Папаян, Е.С. Князева.- М.: Инсайт полиграфик, 2002.- 20 с.
87. Петрищев, Н.Н. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови/ Н.Н.Петрищев, О.А. Беркович, Т.Д. Власов// Клиническая лабораторная диагностика.- 2001. - № 1.- С. 50–52.
88. Петрухин, А.С. Неврология детского возраста: учебник/ А.С. Петрухин.- М.: Медицина, 2004. - 784 с.
89. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA/ О.Ю. Реброва.- М.: МедиаСфера, 2002.- 312 с.
90. Рудометов, Ю.П. Энцефалиты, связанные с гриппозной инфекцией у взрослых/ Ю.П. Рудометов, К.Г. Уманский// Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.- 2006.- №3.- С.49-59.
91. Савина, М.В. Роль вызванных потенциалов мозга в прогнозировании течения и исходов энцефалитов у детей: автореф. дис.... кан. мед. наук/ М.В. Савина.- СПб., 2009.- 23 с.

- 92.Скворцова, В.И. Ишемический инсульт: Монография// В.И.Скворцова, М.А. Евзельман; Нац. ассоциация по борьбе с инсультом.- Орел, 2006.- 404с.
- 93.Скоромец, А.А. Нервные болезни: Учебное пособие/ А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец.- М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 552 с.
- 94.Скоромец, А.П. Новые подходы в диагностике гипоксически- ишемической энцефалопатии/ А.П. Скоромец, М.В. Шумилина, Ю.В. Ветчинкина, Г.П. Правдухина// Педиатр.- 2012. – Т.3, № 3.- С.35–42.
- 95.Скрипченко Н.В., Современные особенности ветряночных энцефалитов у детей/ Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, В.Н. Команцев и др.// Журнал Инфектологии.- 2009. - Т.1, №4.- С. 36-43.
- 96.Скрипченко, Е.Ю. Генетические аспекты рассеянного склероза/ Е.Ю. Скрипченко, А.В. Суровцева, Н.В. Скрипченко и др.// Нейрохирургия и неврология детского возраста.- 2017.- №1 (51).- С.12-18.
- 97.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. 23-34.
- 98.Скрипченко, Е.Ю. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей: автореф. дисс....канд. мед. наук.- СПб., 2013.- 24 с.
- 99.Скрипченко, Н.В. Клещевые инфекции у детей: руководство для врачей/ Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова.- М.: Изд-во «Медицина», 2008.- 424 с.
100. Скрипченко, Н.В. Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей: Этиология, клиника, патогенез, диагностика, лечение/ Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Е.Ю. Скрипченко, А.В. Суровцева// Под. ред. акад. РАН Лобзина Ю.В., акад. РАН Скоромца А.А. - М.: «Комментарий», 2016.- 352с.
101. Скрипченко, Н.В. Клинико-лабораторная дифференциальная диагностика энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей/ Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Е.Ю. Скрипченко и др.- Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.- 2017.- №96(4).- С.34-42.

102. Скрипченко, Н.В. Комплексная терапия рассеянного склероза у детей/ Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Е.Ю. Скрипченко и др.// Российский вестник перинатологии и педиатрии.- 2016.-№2.- С.61-67.
103. Скрипченко, Н.В. Ликвор и его клиническое значение при инфекционных заболеваниях нервной системы/ Н.В. Скрипченко, Л.А. Алексеева, Г.Ф. Железникова// Педиатр.- 2011.- Т.II, вып. 3.- С.21-32.
104. Скрипченко, Н.В. Нейроинфекции у детей в современных условиях/ Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, Е.Ю. Скрипченко и др.// Практическая медицина.- 2017.- №10 (111).- С. 7-16.
105. Скрипченко, Н.В. Патогенетические аспекты течения и исходов лейкоэнцефалитов у детей/ Н.В. Скрипченко, Иванова Г.П., Железникова Г.Ф. и др.// Нейрохирургия и неврология детского возраста.- 2012. - №2-3. - С. 58-69.
106. Скрипченко, Н.В. Роль инфекционного и возрастного фактора в развитии лейкоэнцефалитов у детей/ Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Т.Н. Трофимова, Е.А. Мурина//Журнал Инфектологии.- 2010.- Т.2, №2.- 54-61.
107. Сорокина, М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей/ М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко.- М.: Медицина, 2004.- 416 с.
108. Спирин, Н.Н. Дифференциальная диагностика первично-прогрессирующего рассеянного склероза и хронического боррелиозного энцефаломиелимита/ Н.Н. Спирин, Н.С. Баранова// Вестник Ивановской медицинской академии.- 2011.-№6 (14).- С. 33-36.
109. Старшинов, Я.Ю. Клинико-лучевые и иммунологические особенности диссеминированных энцефаломиелитов у детей: автореф. дисс.... канд. мед. наук/ Я.Ю. Старшинов.- СПб., 2005. - 35 с.
110. Столяров, И.Д. Рассеянный склероз: диагностика, лечение, специалисты / И.Д. Столяров, А.Н. Бойко.- СПб.: ЭЛБИ–СПб., 2008.- 320 с.
111. Столяров, И.Д. Рассеянный склероз как аутоиммунное нейроиммунологическое заболевание. Исследования, лечение / И.Д. Столяров, А.М. Петров, А.Г. Ильвес // Аллергология и иммунология. - 2009. - Т.10, № 3.- С. 370-372.

112. Столяров, И.Д. Современные методы диагностики и лечения рассеянного склероза/ И.Д. Столяров // Неврологический журнал.- 2013.- №2.- С. 37-42.
113. Суровцева, А.В. Совершенствование тактики ведения рассеянного склероза у детей: автореф. дисс...канд. мед. наук/ А.В. Суровцева.- СПб., 2015.- 24 с.
114. Суспицын, Е.Н. Генетика предрасположенности к инфекционным заболеваниям/ Е.Н. Суспицын, Е.Ю. Скрипченко, Е.Н. Имянитов и др.// Журнал Инфектологии.- 2017.- Т.9, №1.- С.40-47.
115. Тотолян, Н.А. Интратекальный синтез иммуноглобулинов в диагностике и дифференциальной диагностике рассеянного склероза/ Н.А. Тотолян, А.А. Готовчиков, С.В. Лапин и др.// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.- 2012.- Т.112, №9-2.- С.73-86.
116. Тотолян, Н.А. Рассеянный склероз с дебютом в детском возрасте/ Н.А. Тотолян, А.А. Скоромец, Т.Н. Трофимова// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.- 2002.- № 7.- С. 3-8.
117. Трофимова, Т.Н. Современные стандарты анализа лучевых изображений: Руководство/ Т.Н. Трофимова, А.В. Мищенко, Б.А. Минько и др.- Санкт-Петербург: Балтийский медицинский образовательный центр, 2017.- 219 с.
118. Трухачева, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica/ Н.В. Трухачева.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.- 384 с.
119. Урбах, В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях/ В.Ю.Урбах.- М.: Медицина, 1975.- 295 с.
120. Учайкин, В.Ф. Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее/ В.Ф. Учайкин, О.В. Шамшева.- М.: ГЭОТАР-Мед, 2001.- 399 с.
121. Федеральное руководство по детской неврологии/ под ред. В.И. Гузевой.- М: ООО «МК», 2016.- 656 с.
122. Хайдуков, С.В. Малые субпопуляции Т-хелперов (Th наивные тимические, Th наивные центральные, Th9, Th22 и CD4+CD8+ дважды положительные Т-клетки)/ С.В. Хайдуков// Медицинская иммунология.- 2013.- №15(6).- С.503-512.

123. Хачатрян, В.А. Цереброваскулярная патология у детей: Монография/ В.А. Хачатрян, К.А. Самочерных, Т.Н.Трофимова.- СПб., 2006.- 276 с.
124. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза, диагностики. Руководство для врачей/ В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина.- СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2011.- 582 с.
125. Цукер, М.Б. Клиническая неврология детского возраста/ М.Б. Цукер.- М.: Издательство «Медицина», 1978.- 464 с.
126. Чухловина, М.Л. Рассеянный склероз (возрастные аспекты)/ М.Л. Чухловина// Научно-практическая конференция «Результаты научных исследований, проведенных в вузах Северо-Западного Федерального округа»: сборник трудов, Санкт-Петербург, 19-20 ноября 2009 г.- СПб.: СПбГПМУ.- С.179-180
127. Шляхто, Е.В. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе/ Шляхто Е.В. [и др.]// Международный неврологический журнал.- 2006.- №3.- С.9–13.
128. Шмидт, Т.Е. Лечение и дифференциальный диагноз рассеянного склероза и оптикомиелита (по материалам 29-го конгресса ECTRIMS)/ Т.Е.Шмидт.- Неврологический журнал.- 2014.- №2.- С.53-62.
129. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований/ В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев// СПб.: ВМедА, 2011.- 318 с.
130. Юнкеров, В.И. Основы математико-статистического моделирования и применения вычислительной техники в научных исследованиях/ В.И. Юнкеров.- СПб.: ВМедА, 2000.- 140 с.
131. Abdelhak, A. CSF profile in primary progressive multiple sclerosis: Re-exploring the basics/ A. Abdelhak, T. Hottenrott, C. Mayer et al.// PLoS One.- 2017.- P.12(8).
132. Almohmeed, Y.H. Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein Barr virus and multiple sclerosis/ Y.H.



- Almohmeed, A. Avenell, L. Aucott, M.A. Vickers// PLoS ONE.- 2013.- №8(4).- P. 1-15.
133. Alper, G. Idiopathic acute transverse myelitis in children: an analysis and discussion of MRI findings/ G. Alper, K.A. Petropoulou et al.// Mult. Scler.- 2011.- №17.- P. 74-80.
134. Alrawi, A. A brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system/ A. Alrawi// Neurology.- 2009.- Vol. 53.- P.858–860.
135. Alvarez-Lafuente, R. MHC2TA rs4774C and HHV-6A active replication in multiple sclerosis patients/ R. Alvarez-Lafuente, A. Martinez, M. Garcia-Montojo et al.// Eur. J. Neurol.- 2010.- 17(1).- P. 129-135.
136. Angelini, D. Increased CD8+ T cell response to Epstein-Barr virus lytic antigens in the active phase of multiple sclerosis/ D. Angelini, B. Serafini, E. Piras et al.// PLoS Pathog.- 2013.- №9(4).- P. e1003220.
137. Angelucci, F. Cognitive training in neurodegenerative diseases: a way to boost neuroprotective molecules?/ F. Angelucci, C. Caltagirone, A. Costa// Neural. Regen. Res.- 2015.- № 10(11).- P. 1754-1755.
138. Antony, J. Human endogenous retroviruses and multiple sclerosis: innocent bystanders or disease determinants?/ J. Antony, A. Deslauriers, R. Bhat et al.// Biochim. Biophys. Acta.- 2011.- №1812(2).- P.162-176.
139. Aosasa, S. Activation of monocytes and endothelial cells depends on the severity of surgical stress/ S. Aosasa, S. Ono, H. Mochizuki et al.// World. J. Surg.- 2008.- Vol.24, №1.- P.10–16.
140. Artemiadis, A. Apoptosis of oligodendrocytes and post-translational modifications of myelin basic protein in multiple sclerosis: possible role for the early stages of multiple sclerosis/ A. Artemiadis, M. Anagnostouli// Eur. Neurol.- 2010.- № 63(2).- P. 65-72.
141. Ascherio, A. Epstein-barr virus infection and multiple sclerosis: a review/ A. Ascherio, K.J. Munger// Neuroimmune Pharmacol.- 2010.- № 5(3).- P.271-277.

142. Askalan, R. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation/ R. Askalan et al.// *Stroke*.- 2005.- Vol.32.- P.1257–1262.
143. Banwell, B. Therapies for multiple sclerosis: considerations in the pediatric patient/ B. Banwell, A. Bar-Or et al.// *Nat. Rev. Neurol.*- 2011.- №7.- P. 109-122.
144. Barbara, S. Giesser Diagnosis of Multiple Sclerosis/ S.G. Barbara// *Neurol. Clinics*.- 2011.- V. 29, (2).- P. 381-388.
145. Bates, S.M. A latex D-dimer reliably excludes venous thromboembolism/ S.M. Bates et al.// *Arch. Intern. Med.*- 2007.- Vol.161.- P.447–453.
146. Beckham, J.D. Viral Encephalitis and Meningitis/ J.D. Beckham, M.V. Solbrig, K.L. Tyler// *Bradley's Neurology in Clinical Practice*.- 2016.- № 78.- P. 1121-1146.
147. Berger, T.M. Fatal varicella-zoster virus antigen-positive giant cell arteriitis of the central nervous system/ T.M. Berger, J.H. Caduff, J.O. Gebbers// *Pediatr. Infect. Dis. J.*- 2008.- Vol.19, №7.- P.653–656.
148. Beseler, C. The complex relationship between oligoclonal bands, lymphocytes in the cerebrospinal fluid, and immunoglobulin G antibodies in multiple sclerosis: Indication of serum contribution/ C. Beseler, T. Vollmer, M. Graner, X. Yu// *PLoS One*.-2017.- 12(10).- P.e0186842.
149. Bø, L. The histopathology of grey matter demyelination in multiple sclerosis/ L. Bø// *Acta Neurol. Scand. Suppl.*- 2009.- №189.- P 51-57.
150. Boiko, A. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study/ A. Boiko, G. Vorobeychik et al.// *Neurology*.- 2002.- № 59.- P. 1006-1010.
151. Bonnan, M. Does disease-irrelevant intrathecal synthesis in multiple sclerosis make sense in the light of tertiary lymphoid organs?/ M. Bonnan/ *Front. Neurol.*- 2014.- № 5.- P. 27.
152. Border, J.A. Disseminated intravascular coagulation. Clinical and pathophysiological mechanisms and manifestations/ J.A. Border, R.L. Bick, B. Arun, E.P. Frenkel// *Haemostasis*.- 2009.- Vol.39.- P.15–24.

153. Braun, K.M. The three-dimensional organization of tight junctions in a capillary endothelium revealed by serial-section electron microscopy/ K.M. Braun// *Ultrastruct. Res.*- 2006.- Vol.98.- P. 1-17.
154. Brissaud, O. Multiple sclerosis: pathogenesis and manifestations in children/ O. Brissaud, K. Palin et al.// *Arch. Pediatr.*- 2010.- № 8(9).- P. 969–78.
155. Bronstein, D.E. Encephalitis and meningoencephalitis/ D.E. Bronstein, W.D. Shields, C.A. Glaser// *Feigin and Cherry's Textbook of pediatric infectious diseases.*- Elsevier, Saunders,2014.- P.492-512.
156. Burnard, S. EBV and MS: Major cause, minor contribution or red-herring?/ S. Burnard, J. Lechner-Scott, R. Scott// *Mult. Scler. Relat. Disord.*- 2017.- № 16.- P.24-30.
157. Cai, H. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease: the role of oxidant stress/ H. Cai, D.G. Harrison // *Circ. Res.*- 2008.- Vol.87, №10.-P.840– 844.
158. Callen, D.J. MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis/ D.J. Callen et al.// *Neurology.*- 2009.- № 72.- P. 961-967.
159. Capodivento, G. Sphingomyelin as a myelin biomarker in CSF of acquired demyelinating neuropathies/ G. Capodivento, D. Visigalli, M. Garnero et al.// *Scientific reports.*- 2017.- № 7(1).- P.7831.
160. Casanova, J.L. Human genetics of infectious diseases: a unified theory/ J.L. Casanova, L. Abel// *EMBO J.*- 2007.- V.26(4).- P.915-922.
161. Celada, A. Internalization and degradation of receptor-bound interferon- $\gamma$  by murine macrophages. Demonstration of receptor recycling/ A. Celada, R.D. Schreiber// *J. Immunol.*- 1987.- V.139.- P.147–153.
162. Centonze, D. The link between inflammation, synaptic transmission and neurodegeneration in multiple sclerosis/ D. Centonze, L. Muzio, S. Rossi et al.// *Cell Death Differ.*- 2010.- №17(7).- P. 1083-1091.
163. Chamczuk, A.J. A rapid ELISA-based serum assay for myelin basic protein in multiple sclerosis / A.J. Chamczuk et al.// *J. Immunol. Methods.*- 2002.- №262.- P. 21-27.

164. Chen, T.C. Vascular hypoperfusion in acute optic neuritis is a potentially new neurovascular model for demyelinating diseases/ T.C. Chen, C.Y. Yeh, C.W. Lin et al.// PLoS One.- 2017.- № 12(9).- P. e 0184927.
165. Chu, T.C. Diagnosis of intracranial vasculitis: a multidisciplinary approach/ T.C. Chu// J. Neuropath. Exp. Neurol.- 2008.- Vol.67.- P.30–38.
166. Cochrane, C.G. Immune complexes disease in experimental animals and man/ C.G. Cochrane, D. Koffler// Adv.Immunol.- 2006.- Vol.16.- P.185– 264.
167. Comabella, M. EBV-specific immune responses in patients with multiple sclerosis responding to IFN $\beta$  therapy/ M. Comabella, K. Kakalacheva, J. Río et al.// Mult. Scler.- 2012.- №18(5).- P. 605-609.
168. Constantinescu, C. Astrocytes as antigen-presenting cells: expression of IL-12/IL-23/171/ C. Constantinescu, M. Tani, R. Ransohoff et al.//J. Neurochem.- 2005.- №95(2).- P.331-340.
169. Cronk, J.C. Microglia - the brain's busy bees/ J.C. Cronk, J. Kipnis// F1000Prime Rep.- 2013.- №3(5).- P.53.
170. Cusick, M. Multiple sclerosis: autoimmunity and viruses/ M. Cusick, J. Libbey, R. Fujinami// Curr. Opin. Rheumatol.- 2013.- №25(4).- P. 496-501.
171. Dale, R.C. Acute disseminated encephalomyelitis/ R.C. Dale// Semin. Pediatr. Infect. Dis.- 2003.- V.14.- P. 90–95.
172. Décard, B. Low vitamin D and elevated immunoreactivity against Epstein-Barr virus before first clinical manifestation of multiple sclerosis/ B. Décard, N. Von Ahsen, T. Grunwald et al.// J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.- 2012.- №83(12).- P. 1170-1173.
173. Di Pauli, F. Features of intrathecal immunoglobulins in patients with multiple sclerosis/ F. Di Pauli, V. Gredler, B. Kuenz,et al.// J. Neurol. Sci.-2010.- № 288(1-2).- P. 147-50.
174. Djelilovic-Vranic, J. Role of early viral infections in development of multiple sclerosis/ J. Djelilovic-Vranic, A. Alajbegovic// Med. Arch.- 2012.- V.66, №3, Suppl. 1.- P.37-40.

175. Dominguez-Mozo, M. MHC2TA mRNA levels and human herpesvirus 6 in multiple sclerosis patients treated with interferon beta along two-year follow-up/ M. Dominguez-Mozo, M. Garcia-Montojo, V. De Las Heras et al.// *BMC Neurol.*- 2012.- №12.- P. 107.
176. Douvoyiannis, M. Neurologic manifestations associated with parvovirus B19 infection/ M. Douvoyiannis, N. Litman, D.L. Goldman// *Clin Infect Dis.*- 2009.- V. 48(12).- P.1713-1723.
177. Duna, G.F. Limitations of invasive modalities in the diagnosis of primary angiitis of the central nervous system/ G.F. Duna, L.H. Calabrese// *J. Rheumatol.*- 1995.- Vol. 22.- P.662–667.
178. Durelli, L. T-helper 17 cells expand in multiple sclerosis and are inhibited by interferon-beta/ L. Durelli, L. Conti, M. Clerico et al.// *Ann. Neurol.*- 2009.- № 65(5).- P. 499-509.
179. Ebers, G.C. A full genome search in multiple sclerosis/ G.C. Ebers, K. Kukay, D.E. Bulman et al.// *Nat. Genet.*- 1996.- №13.- P. 472-476.
180. Esposito, S. A spectrum of inflammation and demyelination in acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) of children/ S. Esposito, G.M. Di Pietro, B. Madini// *Autoimmunity Reviews.*- 2015.- №14.- P. 923–929.
181. Farrel, C.L. Normal and abnormal development of the blood-brain barrier/ C.L. Farrel, W. Risau// *Microsc. Res. Tech.*- 1994.- Vol.27, №6.- P. 495–506.
182. Ferrara, N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis/ N. Ferrara// *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*- 2007.- Vol. 280.- P.1358–1366.
183. Filippi, M. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines/ M. Filippi, M.A. Rocca, O. Ciccarelli et al.// *Lancet Neurol.*- 2016.- №15.- P. 292–303.
184. Finney, S.J. Induction of apoptosis in sepsis: cell suicide may be beneficial/ S.J. Finney, T.W. Evans// *Crit. Care Med.*- 2008.- Vol.30.- P. 261–262.

185. Friese, M. Pathogenic CD8(+) T cells in multiple sclerosis/ M. Friese, L. Fugger// *Ann. Neurol.*- 2009.-№ 66(2).- P. 132-141.
186. Fujimoto, H. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system/ H. Fujimoto// *Intern. Med.*- 2013.- №42(1).- P. 33-40.
187. Futura, M. Endothelium–dependent vasodilation in type 2 diabetes mellitus/ M. Futura, K. Tsunoda, M. Arita// *Rinsho Byori.*- 2006.- № 34.-P.1111–1115.
188. Gale, C.R. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes/ C.R. Gale, S.M. Robinson, N.C. Harvey et al.// *Eur. J. Clin. Nutr.*- 2008.- № 62(1).- P.68-7731.
189. Garcia-Montojo, M. Human herpesvirus 6 and effectiveness of interferon- $\beta$ -1b in multiple sclerosis patients/ M. Garcia-Montojo, V. De Las Heras, M. Dominguez-Mozo et al.// *Eur. J. Neurol.*- 2011.- №18(8).- P. 1027-1035.
190. Ghezzi, A. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis: results of a cohort of 55 cases/ A. Ghezzi et al.// *Mult. Scler.*- 2013.- №19.- P. 1106-1112.
191. Giesser, B.S. Endogenous event-related potentials as indices of dementia in multiple sclerosis patient/ B.S. Giesser, M.M. Schroeder, N.G. LaRocca et al.// *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*- 1992.- №82.- P. 320-329.
192. Gilden, D. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis and treatment/ D. Gilden, R.J. Cohrs, R. Mahalingham et al.// *Lancet Neurol.*- 2009.- № 8.- P. 731-40.
193. Gonsette, R. Self-tolerance in multiple sclerosis/ R. Gonsette/ *Acta Neurol. Belg.*- 2012.- №112(2).- P.133-140.
194. Granerod, J. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study/ J. Granerod, H.E. Ambrose, N.W. Davies et al.// *Lancet Infect Dis.*- 2010.-№10.- P. 835–844.
195. Gross, C.C. Impaired NK-mediated regulation of Tcell activity in multiple sclerosis is reconstituted by IL2 receptor modulations/ C.C. Gross, A. Schulte-Mecklebeck, A. Runzi et al.// *Proceedings of the National Academy of Sciences.- USA,* 2016.- № 113(21).- P. e297382.

196. Guerci, B. Endothelial dysfunction and type 2 diabetes/ B. Guerci, A. Kearney-Schwartz// *Diabetes Metab.*- 2007.- P.425–434.
197. Gulati, P. MRI in H1N1 encephalitis/ P. Gulati, L. Saini, A. Jawa, C.J. Das// *Indian J Pediatr.*- 2013.- № 80(2).- P. 157-159.
198. Gustavsen, M. Environmental exposures and the risk of multiple sclerosis investigated in a Norwegian case-control study/ M.Gustavsen, C. Page, S. Moen et al.// *BMC Neurol.*- 2014.- №14.- P.196.
199. Haacke, E.M. Characterizing iron deposition in multiple sclerosis lesions using susceptibility weighted imaging/ E.M. Haacke et al.// *J. Magn. Reson Imaging.*- 2009.- №29.- P. 537-544.
200. Halperin, John J. Nervous system Lyme disease/ John J. Halperin// *Infect Dis Clin N Am.*- 2015.- №29.- P. 241–253.
201. Heather, A. Van Mater Central Nervous System Vasculitis/ A. Van Mater Heather, B. Gallentine William, M. Bensele Susanne// *Nelson Textbook of Pediatrics.*- 12 edition.- Elsevier, Saunders, 2016.- P. 2933-2936.
202. Hendstrom, A.K. Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis/ A.K. Hendstrom et al.// *Neurology*- 2014.- №82.- P.865-872.
203. Herman, M. Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood/ M. Herman, M. Ciancanelli, Y.H. Ou et al.// *J. Exp. Med.*- 2012.- V. 209(9).- P.1567-1582.
204. Hiroyuki, T. Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan/ T. Hiroyuki, K. Ryutaro, I. Yoshito et al./ *Brain & Development.*- 2010.- № 32.- P.454–462.
205. Hladovec, J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions/ J. Hladovec// *Physiol. Bohemoslov.*- 1978.- № 27 (2).- P. 140-144.

206. Höftberger, R. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system/ R. Höftberger, H. Lassmann// *Handb. Clin. Neurol.*- 2017.- № 145.- P. 263-283.
207. Holmøy, T. The idotype connection: linking infection and multiple sclerosis/ T. Holmøy, F. Vartdal, A.L. Hestvik et al.// *Trends Immunol.*- 2010.- № 31(2).- P.56-62.
208. Huizinga, R. Resistance is futile: antineuronal autoimmunity in multiple sclerosis/ R. Huizinga, C. Linington, S. Amor// *Trends in Immunology.*- 2007.- Vol. 29.- P. 54-60.
209. Huppke, P. A Practical guide to pediatric multiple sclerosis/ P. Huppke, J. Gärtner// *Neuropediatrics.*- 2010.- №41.- P.157-162.
210. Huss, D. TGF- $\beta$  signaling via Smad4 drives IL-10 production in effector Th1 cells and reduces T-cell trafficking in EAE/ D. Huss, R. Winger, G. Cox et al.// *Eur. J. Immunol.*- 2011.- №41(10).- P. 2987-2996.
211. Inagami, T. Endothelium as an endocrine organ/ T. Inagami, M. Naruse, R. Hoover// *Annu. Rev. Physiol.*- 2005.- Vol. 57.- P.171–189.
212. Ingram, G. Systemic complement profiling in multiple sclerosis as a biomarker of disease state/ G. Ingram, S. Hakobyan et al.// *Mult. Scler.*- 2012.- №18 (10).- P. 1401-11.
213. Ivica, N. P300 wave changes in patients with multiple sclerosis/ N. Ivica, M. Titlic, S. Pavelin// *Acta. Inform. Med.*- 2013.- № 21(3).- P.205-207.
214. James, S.H. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection/ S.H. James, D.W. Kimberlin, R.J. Whitley// *Antiviral Res.*- 2009.-V. 83.- P.207-213.
215. Jaquiury, E. Intrathecal immune responses to EBV in early MS/ E. Jaquiury, S. Jilek, M. Schluep et al.// *Eur. J. Immunol.*- 2010.- №40(3).- P. 878-887.
216. Jayne, M. Demyelinating Disorders of the Central Nervous System/ M. Jayne// *Textbook of Pediatrics.*- Cambridge, 2011.- P.2919-2925.



217. Ji, Q. Viral infection triggers central nervous system autoimmunity via activation of CD8<sup>+</sup> T cells expressing dual TCRs/ Q. Ji, A. Perchet, J. Goverman// *Nat. Immunol.*- 2010.- №11(7).- P.628-634.
218. Jilek, S. Strong EBV-specific CD8<sup>+</sup> T-cell response in patients with early multiple sclerosis/ S. Jilek, M. Schluep, P. Meylan et al.// *Brain.*- 2008.- № 131(7).- P.1712-1721.
219. Johnson, T. Impaired toll-like receptor 8 signaling in multiple sclerosis/ T. Johnson, R. Tyagi, K. Pate et al.// *J. Neuroinflammation.*- 2013.- №10.- P. 74.
220. Karadag, O. Determination and clinical correlation of markers of inflammation in unvaccinated patients with varicella-zoster infection/ O. Karadag, A. Kara, M. Celik et al.// *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*- 2013.- V.17, № 15.- P.2032-2039.
221. Karoli, N.A. Endothelial dysfunction in patients with scleroderma systemic/ N.A. Karoli, E.E. Orlova, A.P. Rebrov// *Klin. Med.*- 2006.- №84(7).- P.28-31.
222. Keil, R. Vasculitis course of neuroborreliosis with thalamic infarct/ R. Keil, R. Baron, R. Kaiser et al.// *Nervenarzt.*- 2007.- Vol.68.- P.339–341.
223. Kelly, J. E. Susceptibility-Weighted Imaging Helps to Discriminate Pediatric Multiple Sclerosis From Acute Disseminated Encephalomyelitis/ J. E. Kelly, et al.// *Pediatric Neurology.*- 2015.- V. 52, № 1.- P. 36-41.
224. Ketelslegers, I.A. A comparison of MRI criteria for diagnosing pediatric ADEM and MS/ I.A. Ketelslegers, R.F. Neuteboom et al.// *Neurology.*-2010.- № 74.- P.1412-1415.
225. Kleinschmidt-DeMasters, B.K. The Expanding Spectrum of Herpesvirus Infections of the Nervous System/ B.K. Kleinschmidt-DeMasters, D.H. Gilden// *Brain Pathol.*- 2007.-Vol.11, №5.- P.440–451.
226. Kleinschmidt-DeMasters, B.K. The patterns of varicella zoster virus encephalitis/ B.K. Kleinschmidt-DeMasters, C. Amlie-Lefond, D.H. Gilden// *Hum Pathol.*- 2005.- Vol.27, №9.- P.927–938.

227. Klingebiel, R. Large cerebral vessel occlusive disease in Lyme neuroborreliosis/ R. Klingebiel, G. Benndorf, M. Schmitt et al.// *Neuropediatrics*.- 2009.- Vol.33, №1.- P.37-40.
228. Knight, J. Cross-talk between CD4+ T-cells and neural stem/progenitor cells/ J. Knight, C. Hackett, J. Breton, Y. Mao-Draayer// *J. Neurol. Sci*.- 2011.- № 306(1-2).- P. 121-128.
229. Kothur, K. CSF cytokines/chemokines as biomarkers in neuroinflammatory CNS disorders: A systematic review/ K. Kothur, L. Wienholt, F. Brilot, R. Dale // *Cytokine*.- 2016.- № 77.- P.227-237.
230. Krupp, L.B. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders/ L.B. Krupp, B. Banwell, S. Tenenbaum// *Neurology*.- 2007.- № 68.- P.7-12.
231. Krupp, L.B. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions/ L.B. Krupp, M. Tardieu, M.P. Amato et al.// *Mult. Scler*.- 2013.- №19.- P.1261-1267.
232. Lafon, M. The innate immune facet of brain: human neurons express TLR-3 and sense viral dsRNA/ M. Lafon, F. Megret, M. Lafage, C. Prehaud// *J. Mol. Neurosci*.- 2006.- Vol. 29, №3.- P.185-194.
233. Li, Y. Differential expression of complement proteins in cerebrospinal fluid from active multiple sclerosis patients/ Y. Li, Z. Qin et al.// *J. Cell. Biochem*.- 2011.- № 112 (7).- P. 1930-1937.
234. Libbey, J. Role of pathogens in multiple sclerosis/ J. Libbey, M. Cusick, R. Fujinami// *Int. Rev. Immunol*.- 2014.- № 33(4).- P.266-283.
235. Lim, H.K. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk/ H.K. Lim, M. Seppänen, T. Hautala et al.// *Neurology*.- 2014.- V. 83(21).- P.1888-97.
236. Lipton, H. A specific viral cause of multiple sclerosis: one virus, one disease/ H. Lipton, Z. Liang, S. Hertzler, K. Son// *Ann Neurol*.- 2007.- № 61(6).- P.514-523.

237. Longhini, A. Plasmacytoid dendritic cells are increased in cerebrospinal fluid of untreated patients during multiple sclerosis relapse/ A. Longhini, F. Von Glehn, C. Brandão et al.// *J. Neuroinflammation*.- 2011.- № 8(1).- P. 2.
238. Lu, Z. Comparative brain stem lesions on MRI of acute disseminated encephalomyelitis, neuromyelitis optica, and multiple sclerosis/ Z. Lu, B. Zhang, W. Qiu et al.// *PLoS ONE*.- 2011.- № 6(8).- P. e22766.
239. Lucas, R. Current and past Epstein-Barr virus infection in risk of initial CNS demyelination/ R. Lucas, A. Ponsonby, K. Dear et al.// *Neurology*.- 2011.- №77(4).- P. 371-379.
240. Lünemann, J. EBNA1-specific T cells from patients with multiple sclerosis cross react with myelin antigens and co-produce IFN-gamma and IL-2/ J. Lünemann, I. Jelčić, S. Roberts et al.// *J. Exp. Med*.- 2008.- № 205(8).- P. 1763-1773.
241. Lünemann, J. Elevated Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen-1 immune responses predict conversion to multiple sclerosis/ J. Lünemann, M. Tintorü, B. Messmer et al.// *Ann. Neurol*.- 2010.- №67(2).- P.159-169.
242. Malavige, G. Viral load, clinical disease severity and cellular immune responses in primary varicella zoster virus infection in Sri Lanka/ G. Malavige, L. Jones, S. Kamaladasa et al.// *PloS One*.- 2008.- V.3, №11.- P. e3789.
243. Male, D.K. Immunology/ D.K. Male.- United States: Elsevier/ Saunders, 2013.- 472 p.
244. Mandell, Gerald L. Principles and Practice of Infectious Diseases. Encephalitis/ Gerald L. Mandell, John E. Bennetts, R. Dolin.- 2010.- 87.- P. 1243-1263.
245. Martinez, Sosa S. Understanding a role for hypoxia in lesion formation and location in the deep and periventricular white matter in small vessel disease and multiple sclerosis/ Sosa S. Martinez, K.J. Smith// *Clin Sci (Lond)*.- 2017.- №131(20).- P.2503-2524.
246. Matesanz, F. Allelic expression and interleukin2 polymorphisms in multiple sclerosis/ F. Matesanz, M. Fedets, O. Fernandez et al.// *J.Neuroimmunol*.- 2001.- №119(1).- P. 1015.

247. McCarthy, D. Mouse models of multiple sclerosis: experimental autoimmune encephalomyelitis and Theiler's virus-induced demyelinating disease/ D. McCarthy, M. Richards, S. Miller// *Methods Mol. Biol.*- 2012.- №900.- P. 381-401.
248. Mehling, M. 10 most commonly asked questions about cerebrospinal fluid characteristics in demyelinating disorders of the central nervous system/ M. Mehling, J. Kuhle, A. Regeniter// *Neurologist.*- 2008.- №14(1).- P. 60-65.
249. Mistry, N. Центральные вены на T2-взвешенной МРТ 3 Тл головного мозга позволяют отличить очаги рассеянного склероза от микроангиопатических очагов/ N. Mistry, R. Abdel-Fahim, A. Samaraweera et al.// *Multiple sclerosis J. (рус.)*.- 2017.-Т.3, №1.- P.121-127.
250. Mouhieddine ,Т.Н. Risk factors for multiple sclerosis and associations with anti-EBV antibody titres/ Т.Н. Mouhieddine et al.// *Clin. Immunol.*- 2015.- Vol.158(1).- P.59-66.
251. Ness, J.M. Demyelinating Disorders of the central nervous system/ J.M. Ness // *Nelson Textbook of Pediatrics.*- Cambridge, 2016.- P. 2919-2925.
252. O'Connor, K. Anti-mielin antibodies modulate clinical expression of childhood multiple sclerosis/ K. O'Connor, C. Lopez-Amaya, D. Gagne et al./ *J. Neuroimmunol.*- 2010. - №223(1-2).- P.92-99.
253. Ohfu, M. Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of two patients with herpes zoster meningitis/ M. Ohfu, M. Mazutaki, S. Inoue et al.// *No To Hattatsu.*- 2001.- Vol. 33, №3.- 270-275.
254. Oksenberg, J.R. Genetic Aspects of Multiple Sclerosis/ J.R. Oksenberg, L.F. Barcellos, S.L. Hauser// *Semin. Neurol.*- 1999.- № 19(3).- P.281-288.
255. Ordoñez, G. Varicella zoster virus in progressive forms of multiple sclerosis/ G. Ordoñez, A. Martinez-Palomo, T. Corona et al.// *Clin. Neurol. Neurosurg.*- 2010.- №112(8).- P.653-657.
256. Ozbek, O. Epstein-Barr virus encephalitis: findings of MRI, MRS, diffusion and perfusion/ O. Ozbek, O. Koç, Y. Paksoy et al.// *Turk. J. Pediatr.*- 2011.- №53(6).- P. 680-683.

257. Peelen, E. Fraction of IL-10+ and IL-17+ CD8 T cells is increased in MS patients in remission and during a relapse, but is not influenced by immune modulators/ E. Peelen, M. Thewissen et al.// *J. Neuroimmunol.*- 2013.- № 258(1-2).- P. 77-84.
258. Peferoen, L. Oligodendrocyte-microglia cross-talk in the central nervous system/ L. Peferoen, M. Kipp, P. Van der Valk et al./ *Immunology.*-2014.- № 141(3).- P. 302-313.
259. Pelayo, R. Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndromes?/ R. Pelayo, X. Montalban, T. Minoves et al.// *Mult. Scler.*- 2010.- № 16(1).- P.55-61.
260. Pender, M. The essential role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of multiple sclerosis/ M. Pender// *Neuroscientist.*- 2011.- № 17(4).- P. 351-367.
261. Pérez de Diego, R. Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis/ R. Pérez de Diego, V. Sancho-Shimizu, L. Lorenzo et al.// *Immunity.*- 2010.- V.33(3).- P.400-411.
262. Perron, H. Human endogenous retrovirus type W envelope expression in blood and brain cells provides new insights into multiple sclerosis disease/ H. Perron, R. Germi, C. Bernard et al.// *Mult. Scler.*- 2012.- № 18(12).- P. 1721-1736.
263. Peter van den Elsen, J. The epigenetics of multiple sclerosis and other related disorders/ J. Peter Van den Elsen et al.// *Multiple Sclerosis and Related Disorders.*- 2014.- V. 3, № 2.- P. 163-175.
264. Peter, A. Calabresi Multiple sclerosis and demyelinating conditions of central nervous system/ A. Peter// *Multiple sclerosis and demyelinating conditions.*- Место издания, 2012.- P. 2471-2480.
265. Pittet, C. The majority of infiltrating CD8 T lymphocytes in multiple sclerosis lesions is insensitive to enhanced PD-L1 levels on CNS cells/ C. Pittet, J. Newcombe, J. Antel, N. Arbour// *Glia.*- 2011.- № 59(5).- P.841-856.

266. Pokryszko-Dragan, A. Assessment of visual and auditory evoked potentials in multiple sclerosis patients with and without fatigue/ A. Pokryszko-Dragan, M. Bilinska, E. Gruszka et al.// *Neurol. Sci.*- 2015.- V. 36 (2).- P.235–242.
267. Polman, C.H. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria/ C.H. Polman et al.// *Ann. Neurol.*- 2011.- V. 69.- P. 292–302.
268. Pruss, H. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis/ H. Pruss, C. Finke, M. Holtje et al.// *Ann. Neurol.*- 2012.- № 72.- P. 902-911.
269. Rachinger, W. Serial stereotactic biopsy of brainstem lesions in adults improves diagnostic accuracy compared with MRI only/ W. Rachinger, S. Grau, M. Holtmannspotter et al.// *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*- 2009.- № 80(10).- P.1134–1139.
270. Ramanathan, S. The Utility of Multimodal Evoked Potentials in Multiple Sclerosis Prognostication/ S. Ramanathan, K. Lenton, T. Burke et al.// *J.Clin.Neurosci.*- 2013.- № 20(11).- P.1576–1581.
271. Reiber, H. Paediatric and adult multiple sclerosis: age-related differences and time course of the neuroimmunological response in cerebrospinal fluid/ H. Reiber, M. Teut, D. Pohl et al.// *Mult. Scler.*-2009.- № 15(12).- P.1466-80.
272. Reindl, M. B cells and antibodies in MS/ M. Reindl, B. Kuenz, T. Berger// *Molecular Basis of Multiple Sclerosis.*- Springer, 2009.- P. 99-113.
273. Rhoades Ross, E. Enterovirus Infections of the Central Nervous System/ E. Rhoades Ross, J.M. Tabor-Godwin, Ginger T. et al.// *Virology.*- 2011.- № 411(2).- P. 288–305.
274. Rhodin, J.A.G. Nervous tissue – non-neural structures/ J.A.G. Rhodin// *Blood Vessels. Histology. A Text and Atlas.*- New York, 2005.- P.326–330.
275. Rizzo, R. Altered natural killer cells' response to herpes virus infection in multiple sclerosis involves KIR2DL2 expression/ R. Rizzo, V. Gentili, I. Casetta et al.// *J. Neuroimmunol.*- 2012.- № 51(1-2).- P. 55-64.

276. Rumboldt, Z. Central Nervous System Infections/ Z. Rumboldt, M.M. Thurnher, K.R. Gupta// *Seminars in Rentgenology*.- 2007.- № 42 (2).- P.62-91.
277. Sadaka, Y. McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis/ Y. Sadaka, L.H. Verhey et al.// *Ann Neurol*.- 2012.- № 72.- P. 211-223.
278. Saikali, P. Contribution of astrocyte-derived IL-15 to CD8 T cell effector functions in multiple sclerosis/ P. Saikali, J. Antel, C. Pittet et al.// *J. Immunol*.- 2010.- № 185(10).- P. 5693-5703.
279. Salel, M. Reversible bilateral basal ganglia lesions related to Epstein-Barr virus encephalitis/ M. Salel, F.Tanchoux, A.Viguier et al.// *Journal of Neuroradiology*.- 2013.- V. 40 (5).- P. 371-372.
280. Sanadgol, N. Prevalence of cytomegalovirus infection and its role in total immunoglobulin pattern in Iranian patients with different subtypes of multiple sclerosis/ N. Sanadgol, N. Ramroodi, G. Ahmadi et al.// *New Microbiol*.- 2011.- № 34(3).- P. 263-274.
281. Sancho-Shimizu, V. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency/ V. Sancho-Shimizu, R. Perez de Diego, L. Lorenzo et al.// *J. Clin. Invest*.- 2011.- V.121(12).- P.4889–4902.
282. Santiago, O. Relation between Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: analytic study of scientific production/ O. Santiago, J. Gutierrez, A. Sorlozano et al.// *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*.- 2010.- № 29(7).- P. 857-866.
283. Satoh, M. Effect of intensive lipid-lowering therapy on telomere erosion in endothelial progenitor cells obtained from patients with coronary artery disease/ M. Satoh, Y. Minami, Y. Takahashi et al.// *Clin. Sci. (Lond)*.- 2009.- № 116(11).- P.827-835.
284. Schaefer, P.W. Diffusion-weighted MR imaging of the brain/ P.W. Schaefer, P.E. Grant, R.G. Gonzalez// *Radiology*.- 2000.- V.217 (2).- P.331-345.
285. Scheld, W. Infections of the CNS/ W. Scheld, R.J. Whitley, C.M. Marra.- Philadelphia: Wolters Kluwer Health, 2014.- 907 p.

286. Schlaeger, R. Electrophysiological Markers and Predictors of the Disease Course in Primary Progressive Multiple Sclerosis/ R. Schlaeger, M. D'Souza, C. Schindler et al.// *Mult. Scler.*- 2014.- № 20(1).- P.51–56.
287. Schlosshauer, B. The blood-brain barrier: morphology, molecules, and neurothelin/ B. Schlosshauer// *Bioassays.*- 2005.- Vol.15, №5.- P. 341–346.
288. Schmidt, S. An epidemiological study on the course of disease and therapeutic considerations in relapsing-remitting multiple sclerosis patients receiving injectable first-line disease-modifying therapies in Germany (EPIDEM)/ S. Schmidt, J. Koehler, C. Winterstein et al.// *Ther. Adv. Neurol. Disord.*- 2018.- № 11.- P. 1-7.
289. Schneider, W.M. Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses/ W.M. Schneider, M.D. Chevillotte, C.M. Rice// *Ann. Rev Immunol.*- 2014.- V. 32.- P. 513-545.
290. Sellner, J. Aquaporin 4 antibody positive central nervous system autoimmunity and multiple sclerosis are characterized by a distinct profile of antibodies to herpes viruses/ Sellner J., Cepok S., Kalluri S. et al.// *Neurochem. Int.*- 2010.- №57(6).- P. 662-667.
291. Shannon, J. Beres et al. Rituximab Use in Pediatric Central Demyelinating Disease/ J. Shannon Beres et al.// *Pediatric Neurology.*-2014.- V. 51, Issue 1.- P.114-118.
292. Shokrgozar, M.A. ILN-gamma, and IL12 gene polymorphisms and susceptibility to multiple sclerosis/ M.A. Shokrgozar, S. Sarial, A. Amirzargar et al.// *J Clin. Immunol.*- 2009.- № 29 (6).- P.74751.
293. Shubhangi, Peche S. A Long-Term Follow-Up Study Using IPMSSG Criteria in Children With CNS Demyelination/ S. Shubhangi Peche et al.// *Pediatric Neurology.*- 2013.- V.49, Issue 5.- P. 329-334.
294. Simpson, S. Anti-HHV-6 IgG titer significantly predicts subsequent relapse risk in multiple sclerosis/ S. Simpson, B. Taylor, D. Dwyer et al.// *Mult. Scler.*- 2012.- № 18(6).- P.799-806.



295. Simpson, S. EBV&HHV6 reactivation is infrequent and not associated with MS clinical course/ S. Simpson, B. Taylor, J. Burrows et al./ *Acta Neurol. Scand.*- 2014.- №130.- P.328-337.
296. Singh Sunit, K. Neuroviral Infections. General Principles and DNA Viruses/ K. Sunit Singh, D. Ruzek.- Boca-Raton: CRC Press, 2013.- 374 p.
297. Skorstad, G. MS and clinically isolated syndromes: shared specificity but diverging clonal patterns of virus-specific IgG antibodies produced in vivo and by CSF B cells in vitro/ G. Skorstad, B. Vandvik, F. Vartdal, T. Holmøy// *Eur. J. Neurol.*- 2009.- №16(10).- P. 1124-1129.
298. Sladkova, V. Intrathecal synthesis in particular types of multiple sclerosis/ V. Sladkova, J. Mares, P. Hlustik et al.// *Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub.*- 2014.- № 158(1).- P. 124-126.
299. Smyk, D. Acute disseminated encephalomyelitis progressing to multiple sclerosis: are infectious triggers involved?/ D. Smyk, A. Alexander, M. Walker, M. Walker// *Immunol. Res.*- 2014.- №60 (1).- P. 16-22.
300. Spalice, A. Clinical and Pharmacological Aspects of Inflammatory Demyelinating Diseases in Childhood: An Update/ A. Spalice, P. Parisi, L. Papetti et al.// *Curr Neuropharmacol.*- 2010.- V.8, №2.- P.135–148.
301. Srivastava, P. Gene and cytokines expression of multiple sclerosis and its therapeutic regimen: a systemic review/ P. Srivastava, A. Mujataba, S. Manmohan/ *Int.J. Drug Dev.& Research.*- 2012. - № 4(3).- P. 55-66.
302. Steiner, I. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. / I. Steiner, H. Budka, A. Chaudhuri et al.// *Eur J Neurol.*- 2010.- № 17(8).- P. 999-1057.
303. Stohlman, S. Viral induced demyelination/ S. Stohlman, D. Hinton// *Brain Pathol.*- 2001.- №11(1).- P. 92-106.
304. Tan Ik, L. Brainstem encephalitis: etiologies, treatment, and predictors of outcome/ L. Tan Ik, E.M. Mowry, S.U. Steele et al.// *J. Neurol.*- 2013.- № 260(9).- P. 2312-2319.

305. Teixeira, J. Diffusion imaging in pediatric central nervous system infections/ J. Teixeira, R.A. Zimmerman, J.C. Haselgrove et al.// *Neuroradiology*.- 2001.- № 43.- P.1031-1039.
306. Thompson, H. Infections of the Central Nervous System in Returning Travelers and Immigrants/ H. Thompson, K. Thakur/ *Curr Infect Dis*.- 2017.- №19(11).- P.45.
307. Tselis, A. Evidence for viral etiology of multiple sclerosis/ A. Tselis // *Semin. Neurol*.- 2011.- №31(3).- P.307-316.
308. Tunkel, A.K. The management of encephalitis clinical practice guidelines by the infectious diseases Society of America/ A.K. Tunkel, C.A. Glasser, K.C. Bloch et al.// *Cl. Infectious Disease*.- 2008.- V.47.- P. 303-327.
309. Venkatesan, A. Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium/ A. Venkatesan, A.R. Tunkel, K.C. Bloch et al.// *Clin Infect Dis*.- 2013.- № 57(8).- P.1114–1128.
310. Venkatesan, A. Infections and multiple sclerosis/ A. Venkatesan, R. Johnson// *Handb. Clin. Neurol*.- 2014.- №122.- P.151-171.
311. Verhey, L.H. Advanced magnetic resonance imaging in Pediatric MS. Neuroimaging/ L.H.Verhey, J.G. Sled// *Neuroimaging Clinics*.- 2013.- Vol. 23, № 2- P. 337-354.
312. Verhey, L.H. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study/ L.H. Verhey, H.M. Branson et al.// *Lancet Neurol*.- 2011.- № 10.- P. 1065-1073.
313. Vignal, C. How NOD2 mutations predispose to Crohn's disease?/ C. Vignal, E. Singer, L. Peyrin-Biroulet et al.// *Microbes Infect*.- 2007.- V. 9 (5).- P. 658–63.
314. Vincent, A. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges/ A. Vincent, C.G. Bien, P. Waters// *Lancet Neurol*.- 2011.- № 10.- P.759-772.
315. Virtanen , J. Viruses and multiple sclerosis/ J. Virtanen, S. Jacobson// *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*.- 2012.- №11(5).- P.528-44.

316. Virtanen, J.O. Intrathecal human herpesvirus 6 antibodies in multiple sclerosis and other demyelinating diseases presenting as oligoclonal bands in cerebrospinal fluid/ J.O. Virtanen, J. Pietiläinen-Nicklén, L. Uotila et al.// *J.Neuroimmunol.*- 2011.- № 237.- P. 93–97.
317. Volcy, M. Primary angiitis of the central nervous system: report of five biopsy-confirmed cases from Colombia/ M. Volcy// *J.Neurol. Science.*-2006. -Vol.227.- P.85–89.
318. Vollmer, T.L. Idiopathic granulomatous angiitis of the central nervous system: diagnostic challenges/ T.L. Vollmer et al.// *Arch. Neurol.*- 2008.- Vol. 50.- P.925–930.
319. Von Stulpnagel, C. MRI-imaging and clinical findings of eleven children with tick-borne encephalitis and review of the literature/ C. Von Stulpnagel, P. Winkler, J. Koch et al.// *European Pediatric Neurology Society.*- 2016.- №20.- P. 45-52.
320. Waldman, A.T. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists/ A.T. Waldman, M.P. Gorman, M.R. Rensel et al.// *J. Child Neurol.*- 2011.- №26.- P. 675-682.
321. Wang, H. Interleukin-17-secreting T cells in neuromyelitis optica and multiple sclerosis during relapse/ H. Wang, Y. Dai, W. Qiu, Z. Lu et al.// *J. Clin. Neurosci.*- 2011.- №18(10).- P. 1313-1317.
322. Ward, K.N. Human herpesvirus 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera, and hair follicles/ K.N. Ward, H.N. Leong, E.P. Nacheva et al.// *J. Clin Microbiol.*- 2006.- №44. P. 1571–1574.
323. Waubant, E. Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk/ E. Waubant, E. Mowry, L. Krupp et al.// *Neurology.*- 2011.- №76(23).- P. 1989-1995.
324. Waubant, E. Multiple Sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis/ E. Waubant, E.A. Yeh, L.B. Krupp et al.// *Arch. Neurol.*-2013.- № 68.- P. 437.
325. White, T.M. An animal model of varicella virus infection/ T.M. White, D.H. Gilden, R. Mahalingam// *Brain Pathol.*- 2007.- Vol.11.- P.475-479.

326. Williams, K.A. Post-infectious autoimmune disorders: Sydenhams chorea, PANDAS and Beyond/ K.A. Williams, S.E. Swedo// Brain Research.- 2014.- № 1.- P.11.
327. Wingerchuk, D.M. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders/ D.M. Wingerchuk, B. Banwell, J. Bennet et al.// Neurology.- 2015.- № 14.- P. 177-189.
328. Yang, M. Multiple mechanisms that prevent excessive brain inflammation/ M. Yang, K. Min, E. J. Joe// Neurosci. Res.- 2007.- Vol. 85, №11.- P. 2298-2305.
329. Yea, C. Epstein-Barr virus in oral shedding of children with multiple sclerosis/ C. Yea, R. Tellier, P. Chong et al.// Neurology.- 2013.- №81(16).- P.1392-1399.
330. Zhang, X. Interferon- $\beta$  inhibits Th17-mediated autoimmune response in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis/ X. Zhang, S. Markovic-Plese// Clin. Neurol. Neurosurg.- 2010.- № 112(7).- P.641-645.
331. Zivadinov, R. Clinical-Magnetic Resonance Imaging Correlations in Multiple Sclerosis/ R. Zivadinov, T.P. Leist// J. Neuroimaging.- 2005.- №15, Suppl. 4.- P.10–21.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение 1

## Шкала повреждений функциональных систем по Дж.Куртцке (1983)

Группа симптомов	Классификация в зависимости от степени нарушения функций
Симптомы поражения пирамидного пути	1 – патологические пирамидные рефлексy без снижения силы 2 – незначительное снижение мышечной силы 3 – незначительный или умеренный гемипарез или парапарез (слабость, но расцениваемая как повышенная утомляемость при сохранении основных функций после небольшого отдыха), тяжелый монопарез (значительная утрата функции) 4 – отчетливый гемипарез или парапарез (с нарушением функции), умеренный тетрапарез (функция значительно восстанавливается после короткого отдыха) 5 – параплегия, гемиплегия или отчетливый тетрапарез 6 – тетраплегия
Нарушения координации	1. Неврологические симптомы без нарушения функции 2. Незначительная атаксия (функции практически не страдают, но интенционный тремор или мимопопадание отчетливо выявляются в пробах) 3. Умеренная атаксия туловища или конечностей (тремор и дисметрия затрудняют движения) 4. Выраженная атаксия во всех конечностях (выполнение направленных движений сильно затруднено) 5. Невозможность выполнения направленных движений из-за атаксии Примечание: при регистрации этих нарушений отдельно помечают, есть ли у больного выраженные парезы (более 3 баллов по шкале поражения пирамидной системы)
Нарушения черепных нервов (кроме II пары)	1. Симптомы без нарушения функций 2. Умеренно выраженный нистагм или другие незначительные нарушения 3. Выраженный нистагм, отчетливые симптомы вовлечения глазодвигательных или лицевого нервов, умеренные

Группа симптомов	Классификация в зависимости от степени нарушения функций
	<p>симптомы поражения других черепных нервов</p> <p>4. Выраженная дизартрия или другие выраженные нарушения</p> <p>5. Невозможность глотать или говорить</p>
Нарушения чувствительности	<p>1. Снижение вибрационной и мышечно-суставной чувствительности на одной-двух конечностях</p> <p>2. Некоторое снижение тактильной, болевой чувствительности или чувства давления и/или умеренное снижение вибрационной чувствительности на одной или двух конечностях, или только снижение мышечно-суставного чувства на трех или четырех конечностях</p> <p>3. Отчетливое снижение тактильной, болевой чувствительности или чувства давления и/или потеря вибрационной чувствительности на одной или двух конечностях или незначительное снижение тактильной, болевой и/или умеренное снижение всей проприоцептивной чувствительности на трех или четырех конечностях</p> <p>4. Значительное снижение тактильной, болевой чувствительности или потеря проприоцептивной (или в комбинации) на одной или двух конечностях, или умеренное снижение тактильной, болевой чувствительности и/или выраженные нарушения проприоцепции на более чем двух конечностях</p> <p>5. Потеря чувствительности на одной или двух конечностях, или умеренное снижение тактильной или болевой и/или потеря проприоцепции на всем теле ниже головы</p> <p>6. Потеря всех видов чувствительности ниже головы</p>
Нарушения функций тазовых органов	<p>1. Незначительные нарушения мочеиспускания (императивные позывы или задержки)</p> <p>2. Умеренно выраженные задержки, императивные позывы, запоры или редкие эпизоды недержания</p> <p>3. Частые эпизоды недержания мочи</p>

## Продолжение приложения 1

	<p>4. Необходимость в постоянной катетеризации и постоянных дополнительных мероприятий для эвакуации кишечника</p> <p>5. Полное недержание мочи</p> <p>6. Полное недержание мочи и кала</p>
Поражения зрительного нерва	<p>1. Скотома, острота зрения лучше чем 0,6</p> <p>2. Худший глаз со скотомой с максимальной остротой зрения от 0,6 до 0,4</p> <p>3. Худший глаз с большой скотомой или умеренное сужение полей зрения, но при максимальной остроте зрения от 0,4 до 0,2</p> <p>4. Худший глаз со значительным сужением полей зрения и максимальной остротой зрения от 0,2 до 0,1 или симптомы из раздела 3 плюс максимальная острота зрения лучшего глаза 0,4 или меньше</p> <p>5. Худший глаз с максимальной остротой зрения ниже 0,1, или симптомы из раздела 4 плюс острота зрения лучшего глаза 0,4 и меньше</p> <p>6. симптомы из раздела 5 плюс острота зрения лучшего глаза 0,4 и меньше</p> <p>Примечание: учитывается острота зрения с коррекцией, височное побледнение диска отмечается отдельно</p>
Изменения интеллекта	<p>1. снижение памяти (не влияет на работоспособность)</p> <p>2. незначительное снижение интеллекта</p> <p>3. умеренное снижение интеллекта</p> <p>4. заметное снижение интеллекта</p> <p>5. деменция</p>

Характеристика степени инвалидизации по расширенной шкале- Expanded Disability Status Scale (EDSS) в баллах

- 0.0 — Норма в неврологическом статусе по всем ФС\*.
- 1.0 — Признаков инвалидизации нет. Минимальные признаки нарушений (1 степени) в одной функциональной системе (ФС), исключая церебральную.
- 1.5 — Признаков инвалидизации нет. Минимальные признаки нарушений (1 степени) более чем одной ФС (за исключением церебральной).
- 2.0 — Легкие признаки инвалидизации нарушений (2 степени) в одной ФС.
- 2.5 — Легкие признаки инвалидизации нарушений (2-й степени) в двух ФС.
- 3.0 — Умеренные признаки инвалидизации нарушений (3-й степени) в одной ФС либо легкие признаки инвалидизации (2 степени) в 3-х или 4-х ФС. Ходячий.
- 3.5 — Ходячий. Умеренные признаки инвалидизации нарушений (3-й степени) в одной ФС и в 1-2 ФС — 2-й степени. Либо в 2-х ФС — 3-й степени. Либо в 5 ФС — 2-й степени.
- 4.0 — Ходячий, посторонней помощи не требует. Самообслуживание сохранено. Проводит в повседневной активности около 12 часов в день. Относительно выраженные признаки инвалидизации (4 степени) в 1 ФС либо сочетание меньших степеней инвалидизации, но превышающее значения предыдущих баллов. Может пройти без посторонней помощи или остановки около 500 метров.
- 4.5 — Ходячий, посторонней помощи не требует. Повседневная активность не нарушена. Может ходить в течение всего дня. Возможна необходимость в небольшой помощи. Относительно выраженные признаки инвалидизации (4 степени) в 1 ФС либо сочетание меньших степеней инвалидизации, превышающее значения предыдущих баллов. Может пройти без посторонней помощи или остановки около 300 метров.
- 5.0 — Может пройти без посторонней помощи или остановки около 200 метров. Повседневная активность нарушена. В 1 ФС — 5-я степень либо сочетание меньших степеней инвалидизации, превышающее значения для 4,0 баллов.
- 5.5 — Может пройти без посторонней помощи или остановки около 100 м. Повседневная активность ограничена. В 1 ФС — 5-я степень либо сочетание меньших степеней инвалидизации, но превышающих степени, оговоренные в пункте 4,0.
- 6.0 — Ходьба с периодической/односторонней постоянной поддержкой около 100 метров и или без отдыха. 3 степень в более чем 2-х ФС.
- 6.5 — Ходьба с постоянной двусторонней поддержкой около 20 метров без отдыха. 3 степень более чем в 2-х ФС.
- 7.0 — Не может пройти даже 5 метров без помощи. Прикован к инвалидной коляске, в которой передвигается самостоятельно. Посторонняя помощь не требуется. Повседневная активность в инвалидной коляске 12 часов в день. 4-я степень более чем в 1 ФС. Очень редко 5-я степень только в пирамидной системе.



## Продолжение приложения 2

7.5 — Может пройти всего несколько шагов. Передвигается только в инвалидной коляске. Требуется помощь в передвижении. Не может находиться в инвалидной коляске в течение всего дня. 4-я степень более чем в одной ФС.

8.0 — Прикован к кровати/стулу или передвигается в инвалидной коляске. Может находиться вне постели большую часть дня. Основные функции самообслуживания сохранены. Активно пользуется руками. 4-я степень в нескольких ФС.

8.5 — Прикован к постели большую часть дня. В некоторой степени может пользоваться руками. Самообслуживание частичное. 4-я степень в нескольких ФС.

9.0 — Беспомощный, прикованный к постели больной. Может вступать в контакт и есть. 4-я степень в большинстве ФС

9.5 — Полностью беспомощный, прикованный к постели больной. Не может полностью вступать в контакт или есть/глотать. 4-я степень практически во всех ФС.

10.0 — Смерть из-за рассеянного склероза.

Примечание – ФС- функциональная система.

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**Предложение:** Инфекционно-триггерный фактор обострений демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей как мишень терапии

**Основание:** Руководство для врачей «Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей», 2016

**Авторы:** к.м.н. Скрипченко Е.Ю., профессор Скрипченко Н.В., к.м.н. Суровцева А.В., к.б.н. Голева О.В., д.б.н. Мурина Е.А., к.м.н. Иванова М.В., к.м.н. Горелик Е.Ю.

**Аннотация.** Вопросы терапии демиелинизирующих заболеваний ЦНС, в том числе и рассеянного склероза, протекающего с многоочаговым поражением белого вещества и приводящего к инвалидизации лиц молодого возраста, тесно взаимосвязаны с представлениями об этиологии и патогенезе, которые остаются дискуссионными до настоящего времени. Авторами установлено, что при рассеянном склерозе наблюдается увеличение частоты регистрации вирусов герпеса с доминированием ВЭБ и ВГЧ-6 типа в ЦСЖ с 15% в периоде ремиссии до 45% в периоде обострения, в сочетании с появлением лимфоцитарного плеоцитоза, увеличением содержания ОБМ в 3 раза, а также появлением симптоматики респираторной инфекции верхних дыхательных путей и лимфаденопатии в 48% , что свидетельствует о значении инфекции в развитии обострений рассеянного склероза. Авторами был разработан алгоритм комплексной терапии, включающей экстракорпоральные методы, противовирусные препараты, что способствует уменьшению частоты обострений и степени инвалидизации у детей с РС. Способ включает назначение иммунокорректирующей терапии в виде каскадного плазмафереза с последующим применением рекомбинантного ИЛ-2 и внутривенных иммуноглобулинов G в сочетании с противовирусной терапией, включающей ингибиторы нуклеозидов в сочетании с интерферонами альфа-2. Длительность и объем терапии определяется характером течения заболевания и динамикой восстановления неврологического дефицита.

**Форма внедрения:** обучение неврологов, педиатров, клинических ординаторов, аспирантов, инфекционистов.

**Раздел внедрения:** лечебно-диагностический процесс.

**Срок внедрения:** 2017-2018 гг.

**База внедрения:** БУЗ УР «Республиканская клиническая инфекционная клиническая больница МЗ УР», 426067, г.Ижевск, ул.Труда,17.

**Эффективность.** Способ комплексной терапии демиелинизирующих заболеваний ЦНС апробирован у 8-и детей. Благодаря предложенному алгоритму терапии удалось достичь снижения прогрессирования заболевания у всех пациентов, что определило медико-социальную эффективность данного предложения.

Главный врач



Дьяченко И.И.

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**Предложение:** «Способ дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей»

**Основание:** изобретение «Способ дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде», 2017г.

**Авторы:** к.м.н. Скрипченко Е.Ю., к.б.н. Голева О.В., к.м.н. Иванова М.В., к.м.н. Пульман Н.Ф., д.м.н. профессор Скрипченко Н.В., д.б.н. Мурина Е.А.

**Аннотация:** Авторами предлагается способ дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде, включающий при поступлении больного в стационар определение в ликворе и крови ДНК/РНК вируса ветряной оспы, Эпштейна-Барр, герпеса 1,2,6 типа, цитомегаловируса, вируса клещевого энцефалита, энтеровирусов, а также боррелий, иммуноглобулины класса М, G, и их avidность, цитоз и белок, проведение МРТ исследования в режимах T1-взвешенном изображении T2-ВИ, FLAIR-импульсной последовательности DWI и с контрастом и при наличии: нарушения сознания, эпилептических приступов, первичной генерализованной инфекции в крови/ликворе - ДНК/РНК возбудителей, иммуноглобулинов М, низкоавидных ИГ G с индексом avidности менее 40%, или признаков реактивации хронической инфекции в ликворе -ДНК/РНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60% в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом свыше 100 клеток в 1 мкл и протеинражией свыше 0,6 ммоль/л, 1-3-х асимметричных неправильных очагов с захватом корково-субкортикальных областей височной и/ или лобной долей вещества головного мозга с генерализованным отеком, геморрагическим пропитыванием на МРТ в режиме в T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, накопления контраста в очагах в 100% случаев - диагностируют энцефалит; при наличии подострого начала заболевания, церебральных и спинальных чувствительных и пирамидных нарушений, тазовых расстройств в виде императивных позывов или острой задержки мочеиспускания, мозжечковых расстройств, признаков реактивации хронической моноинфекции - вируса варицелла зостер, вируса Эпштейна-Барр, боррелия, в ликворе - ДНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 100 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрагии, 3,8±0,8 неправильных и 1-2 очагов в головном и спинном мозге, расположенных субкортикально и перивентрикулярно, правильной округло-овальной формы с перифокальным отеком, размером 10-20 мм на МРТ в режиме T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, с накоплением контраста в очагах в 50% случаев - диссеминированный энцефаломиелит; при наличии у детей ретробульбарного неврита, рефлекторных нарушений со стороны пирамидных трактов, глазодвигательных - 3,4,6 пара ЧМН расстройств, признаков реактивации хронической микст-герпесвирусной инфекции - вируса Эпштейна-Барр и герпеса 6 типа, в ликворе - ДНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 30 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрагии, более 10 очагов правильной овальной или округлой формы, располагающихся в спинном мозге, перивентрикулярно, субкортикально, в мозжечке и перпендикулярно к мозолистому телу в головном мозге, размером от 3 до 10 мм с локальным отеком вокруг «новых» очагов, на МРТ в режиме в T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR-ИП, DWI с накоплением контраста в очагах в виде полукольца - рассеянный склероз.

**Раздел внедрения:** диагностический процесс.

**Сроки внедрения:** 2017-2018 гг.

**База внедрения:** БУЗ УР «Республиканская клиническая инфекционная клиническая больница МЗ УР», 426067, г.Ижевск, ул.Труда,17.

**Эффективность:** Предлагаемый авторами способ диагностики органических поражений ЦНС в остром периоде у детей был апробирован у 15 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет, поступивших в стационар в острый период заболевания. Применение данного способа позволило в течение недели провести дифференциальную диагностику энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза с уточнением особенностей течения, возможности прогрессирования данных заболеваний, провести своевременную коррекцию терапии, что позволило избежать летальные исходы и способствовало благоприятному течению заболевания.

Главный врач



Дьяченко И.И.

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**Предложение:** «Способ ранней неинвазивной диагностики аксонального и демиелинизирующего поражения центральной нервной системы у детей»

**Авторы:** профессор Скрипченко Н.В., к.м.н. Войтенков В.Б., к.м.н. Скрипченко Е.Ю., к.м.н. Климкин А.В., к.м.н. Иванова М.В.

**Аннотация.** Органические заболевания центральной нервной системы (ЦНС) могут приводить к тяжелым инвалидизирующим последствиям, в связи с чем диагностика характера поражения мозга на разных этапах заболевания является важным компонентом диагностического процесса, так как позволяет определять тактику ведения пациентов и способствует прогнозированию течения патологического процесса. Авторами предложен способ ранней неинвазивной диагностики демиелинизирующего и аксонального поражения ЦНС у детей, основанный на оценке времени центрального моторного проведения (ВЦМП), показателей латентности, амплитуды, порога и формы вызванного моторного ответа (ВМО) при проведении транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС). Все получаемые показатели сравниваются с медицинской нормой и между сторонами. При асимметрии порогов ВМО более чем на 50%, снижении амплитуды ВМО с ног ниже 1,0 и рук ниже 2,0 мВ, правильной форме ВМО, отсутствии замедления и асимметрии ВЦМП и асимметрии латентностей между сторонами менее 2 мс диагностируется аксональное поражение; при регистрации полифазии ВМО, дисперсной форме ВМО, амплитуде ВМО выше 1,5 мВ с ног и 2,5 мВ с рук, латентности ВМО более 41 мс с ног и 25 мс с рук и асимметрии латентностей ВМО более 2 мс с рук и ног, а также асимметрии ВЦМП более 2 мс с рук и ног диагностируется демиелинизирующее поражение ЦНС.

**Раздел внедрения:** диагностический процесс

**Срок внедрения:** 2017-2018 г.

**База внедрения:** БУЗ УР «Республиканская клиническая инфекционная клиническая больница МЗ УР», 426067, г.Ижевск, ул.Труда,17.

**Эффективность.** Применение предложенного способа оценки характера поражения мозга при органических заболеваниях ЦНС у 32 детей, позволило улучшить диагностику демиелинизирующего и аксонального поражения ЦНС и провести коррекцию терапии уже на ранних сроках, что способствовало уменьшению резидуальных неврологических проявлений у всех наблюдаемых пациентов.

Главный врач



Дьяченко И.И.

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

**Предложение:** Роль инфекционного фактора в формировании характера течения рассеянного склероза у детей

**Основание:** Руководство для врачей «Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей», 2016

**Авторы:** сотрудники кафедры психоневрологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России доцент к.м.н. Скрипченко Е.Ю., профессор Пальчик А.Б.

**Аннотация.** Вопросы терапии рассеянного склероза у детей, протекающего с многоочаговым поражением белого вещества и приводящего к инвалидизации лиц молодого возраста, тесно взаимосвязаны с представлениями об этиологии и патогенезе, которые остаются дискуссионными до настоящего времени. Авторами установлено, что при рассеянном склерозе наблюдается увеличение частоты регистрации вирусов герпеса с доминированием ВЭБ и ВГЧ-6 типа в ЦСЖ с 15% в периоде ремиссии до 45% в периоде обострения, в сочетании с появлением лимфоцитарного плеоцитоза, увеличением содержания ОБМ в 3 раза, а также появлением симптоматики респираторной инфекции верхних дыхательных путей и лимфаденопатии в 48% , что свидетельствует о значении инфекции в развитии обострений рассеянного склероза. Авторами был разработан алгоритм комплексной терапии, включающей экстракорпоральные методы, противовирусные препараты, что способствует уменьшению частоты обострений и степени инвалидизации у детей с РС. Способ включает назначение иммунокорректирующей терапии в виде каскадного плазмафереза с последующим применением рекомбинантного ИЛ-2 и внутривенных иммуноглобулинов G в сочетании с противовирусной терапией интерферонами альфа-2. Длительность и объем терапии определяется характером течения заболевания и динамикой восстановления неврологического дефицита.

**Форма внедрения:** обучение неврологов, педиатров, клинических ординаторов, аспирантов, инфекционистов.

**Раздел внедрения:** лечебно-диагностический процесс.

**Срок внедрения:** 2017-2018 гг.

**База внедрения:** БУЗ УР «Республиканская клиническая инфекционная клиническая больница МЗ УР», 426067, г.Ижевск, ул.Труда,17.

**Эффективность.** Способ комплексной терапии рассеянного склероза апробирован у 8-и детей. Благодаря предложенному алгоритму терапии удалось достичь снижения прогрессирования заболевания у всех пациентов, что определило медико-социальную эффективность данного предложения.

Главный врач



Дьяченко И.И.

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

**Предложение:** «Способ дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелиитов и рассеянного склероза у детей»

**Основание:** изобретение «Способ дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде», 2017г.

**Авторы:** сотрудники кафедры психоневрологии ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России к.м.н. доцент Скрипченко Е.Ю., зав.кафедрой д.м.н. профессор Пальчик А.Б.

**Аннотация:** Авторами предлагается способ дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде, включающий при поступлении больного в стационар определение в ликворе и крови ДНК/РНК вируса ветряной оспы, Эпштейна-Барр, герпеса 1,2,6 типа, цитомегаловируса, вируса клещевого энцефалита, энтеровирусов, а также боррелий, иммуноглобулины класса М, G, и их avidность, цитоз и белок, проведение МРТ исследования в режимах T1 -взвешенном изображении T2-ВИ, FLAIR-импульсной последовательности DWI и с контрастом и при наличии: нарушения сознания, эпилептических приступов, первичной генерализованной инфекции в крови/ликворе - ДНК/РНК возбудителей, иммуноглобулинов М, низкоavidных ИГ G с индексом avidности менее 40%, или признаков реактивации хронической инфекции в ликворе -ДНК/РНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60% в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом свыше 100 клеток в 1 мкл и протеинражией свыше 0,6 ммоль/л, 1-3-х асимметричных неправильных очагов с захватом корково-субкортикальных областей височной и/ или лобной долей вещества головного мозга с генерализованным отеком, геморрагическим пропитыванием на МРТ в режиме в T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, накопления контраста в очагах в 100% случаев - диагностируют энцефалит; при наличии подострого начала заболевания, церебральных и спинальных чувствительных и пирамидных нарушений, тазовых расстройств в виде императивных позывов или острой задержки мочеиспускания, мозжечковых расстройств, признаков реактивации хронической моноинфекции - вируса варицелла зостер, вируса Эпштейна-Барр, боррелия, в ликворе - ДНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 100 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрахии, 3,8+0,8 неправильных и 1-2 очагов в головном и спинном мозге, расположенных субкортикально и перивентрикулярно, правильной округло-овальной формы с перифокальным отеком, размером 10-20 мм на МРТ в режиме T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, с накоплением контраста в очагах в 50% случаев - диссеминированный энцефаломиелит; при наличии у детей ретробульбарного неврита, рефлекторных нарушений со стороны пирамидных трактов, глазодвигательных - 3,4,6 пара ЧМН расстройств, признаков реактивации хронической микст-герпесвирусной инфекции - вируса

## Продолжение приложения 7

Эпштейна-Барр и герпеса 6 типа, в ликворе - ДНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 30 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрагии, более 10 очагов правильной овальной или округлой формы, располагающихся в спинном мозге, перивентрикулярно, субкортикально, в мозжечке и перпендикулярно к мозолистому телу в головном мозге, размером от 3 до 10 мм с локальным отеком вокруг «новых» очагов, на МРТ в режиме в T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR-ИП, DWI с накоплением контраста в очагах в виде полукольца - рассеянный склероз.

**Раздел внедрения:** диагностический процесс.

**Сроки внедрения:** 2018-2019 гг.

**База внедрения:** 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 63, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы».

**Эффективность:** Предлагаемый авторами способ диагностики органических поражений ЦНС в остром периоде у детей был апробирован у 16 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет, поступивших в стационар в острый период заболевания. Применение данного способа позволило в течение недели провести дифференциальную диагностику энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза с уточнением особенностей течения, возможности прогрессирования данных заболеваний, провести своевременную коррекцию терапии, что позволило избежать летальные исходы и способствовало благоприятному течению заболевания.

Главный врач



С.В. Сметанина

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**Предложение:** «Способ дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей»

**Основание:** изобретение «Способ дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде», 2017г.

**Авторы:** к.м.н. Скрипченко Е.Ю., к.б.н. Голева О.В., к.м.н. Иванова М.В., к.м.н. Пульман Н.Ф., д.м.н. профессор Скрипченко Н.В., д.б.н. Мурина Е.А., д.м.н. Лобзин В.Ю.

**Аннотация:** Авторами предлагается способ дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде, включающий при поступлении больного в стационар определение в ликворе и крови ДНК/РНК вируса ветряной оспы, Эпштейна-Барр, герпеса 1,2,6 типа, цитомегаловируса, вируса клещевого энцефалита, энтеровирусов, а также боррелий, иммуноглобулины класса М, G, и их avidность, цитоз и белок, проведение МРТ исследования в режимах T1 -взвешенном изображении T2-ВИ, FLAIR-импульсной последовательности DWI и с контрастом и при наличии: нарушения сознания, эпилептических приступов, первичной генерализованной инфекции в крови/ликворе - ДНК/РНК возбудителей, иммуноглобулинов М, низкоавидных ИГ G с индексом avidности менее 40%, или признаков реактивации хронической инфекции в ликворе -ДНК/РНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60% в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом свыше 100 клеток в 1 мкл и протеинрагией свыше 0,6 ммоль/л, 1-3-х асимметричных неправильных очагов с захватом корково-субкортикальных областей височной и/ или лобной долей вещества головного мозга с генерализованным отеком, геморрагическим пропитыванием на МРТ в режиме в T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, накопления контраста в очагах в 100% случаев - диагностируют энцефалит; при наличии подострого начала заболевания, церебральных и спинальных чувствительных и пирамидных нарушений, тазовых расстройств в виде императивных позывов или острой задержки мочеиспускания, мозжечковых расстройств, признаков реактивации хронической моноинфекции - вируса варицелла зостер, вируса Эпштейна-Барр, боррелия, в ликворе - ДНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 100 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрагии, 3,8±0,8 неправильных и 1-2 очагов в головном и спинном мозге, расположенных субкортикально и перивентрикулярно, правильной округло-овальной формы с перифокальным отеком, размером 10-20 мм на МРТ в режиме T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, с накоплением контраста в очагах в 50% случаев - диссеминированный энцефаломиелит; при наличии у детей ретробульбарного неврита, рефлекторных нарушений со стороны пирамидных трактов, глазодвигательных - 3,4,6 пара ЧМН расстройств, признаков реактивации хронической микст-герпесвирусной инфекции - вируса



Эпштейна-Барр и герпеса 6 типа, в ликворе - ДНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 30 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрагии, более 10 очагов правильной овальной или округлой формы, располагающихся в спинном мозге, перивентрикулярно, субкортикально, в мозжечке и перпендикулярно к мозолистому телу в головном мозге, размером от 3 до 10 мм с локальным отеком вокруг «новых» очагов, на МРТ в режиме в T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR-ИП, DWI с накоплением контраста в очагах в виде полукольца - рассеянный склероз.

**Раздел внедрения:** диагностический процесс.

**Сроки внедрения:** 2018-2019 гг.

**База внедрения:** 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 63, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы».

**Эффективность:** Предлагаемый авторами способ диагностики органических поражений ЦНС в остром периоде у детей был апробирован у 16 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет, поступивших в стационар в острый период заболевания. Применение данного способа позволило в течение недели провести дифференциальную диагностику энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза с уточнением особенностей течения, возможности прогрессирования данных заболеваний, провести своевременную коррекцию терапии, что позволило избежать летальные исходы и способствовало благоприятному течению заболевания.

Главный врач



С.В. Сметанина

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ****Предложение: Тактика предупреждения обострений у детей с рассеянным склерозом с хроническими герпесвирусными инфекциями**

**Авторы:** кафедра психоневрологии ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России к.м.н. доцент Скрипченко Е.Ю., д.м.н. профессор Пальчик А.Б.

**Аннотация.** Рассеянный склероз у детей представляет собой хроническое нейродегенеративное аутоиммунное заболевание. Авторами установлено, у детей с рассеянным склерозом, имеющими хроническую герпесвирусную инфекцию, обострения в 45% случаев связаны с активацией герпесвирусов, преимущественно вируса Эпштейна-Барр и вируса герпеса 6 типа, в ликворе, что сопровождается появлением лимфоцитарного плеоцитоза, увеличением содержания основного белка миелина. Авторами предложена тактика предупреждения обострений у детей с рассеянным склерозом, имеющих хронические герпесвирусные инфекции, включающая применение противовирусных препаратов (ацикловир, фамвир или ганцикловир), проведение экстракорпоральных методов терапии с последующим применением внутривенных иммуноглобулинов G в сочетании с рекомбинантными интерферонами альфа-2β. Данная тактика ведения способствует уменьшению частоты обострений и степени инвалидизации у детей с РС. Длительность и объем терапии определяется характером течения заболевания и динамикой восстановления неврологического дефицита.

**Форма внедрения:** неврологов, педиатров, клинических ординаторов, аспирантов

**Раздел внедрения:** лечебно-диагностический процесс

**Срок внедрения:** 2016-2017 гг.

**База внедрения:** ГБУЗ «Городская детская больница №1 г. Казани» Министерства Здравоохранения Республики Татарстан

**Эффективность.** Тактика предупреждения обострений у детей с рассеянным склерозом с хроническими герпесвирусными инфекциями применялась у 7 детей с рассеянным склерозом. В 6-и случаях удалось добиться стабилизации состояния. Прогрессирование заболевания отмечалось лишь у одного больного. Предлагаемая тактика ведения детей с рассеянным склерозом высокоэффективна.

Главный врач



к.м.н. М.В. Потапова



ПРАВИТЕЛЬСТВО САНКТ-ПЕТЕРБУРГА  
КОМИТЕТ ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
«КОНСУЛЬТАТИВНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ДЛЯ ДЕТЕЙ»

ул. Олеко Дундича, 36, к. 2, Санкт-Петербург, 192289  
Тел. (812) 246-05-55, факс (812) 246-05-52 E-mail: gdccd@zdrav.spb.ru www.kdcd.spb.ru  
ОКПО 34370642 ОКОГУ 23340 ОГРН 1037835026866 ИНН/КПП 7816013134/781601001

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач СПб ГБУЗ КДЦД,  
д.м.н., Заслуженный врач РФ  
Т.М.Ивашикина

#### АКТ О ВНЕДРЕНИИ

**Предложение:** «СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ»

**Основание:** Патент № 2596792 от 10.09.2016 «Способ лечения рассеянного склероза у детей»

**Авторы:** к.м.н. Скрипченко Елена Юрьевна, профессор Скрипченко Наталья Викторовна, д.м.н. Иванова Галина Петровна, д.м.н. Железникова Галина Федоровна, к.м.н. Суровцева Анна Владимировна, Середняков Константин Владимирович.

**Аннотация:** Рассеянный склероз - это мультифакторное хроническое демиелинизирующее заболевание нервной системы, приводящее к инвалидизации лиц молодого возраста, причиной которого наиболее часто является расстройство двигательных функций, сопровождающееся в отдельных случаях практически полным обездвиживанием пациента. Поиск методов и средств, позволяющих добиться более продолжительной ремиссии с отсутствием прогрессирования неврологических симптомов, является актуальной проблемой современной неврологии. Авторами предложен способ лечения рассеянного склероза у детей путем проведения комплексной терапии с применением плазмафереза, иммунокорректирующей и противовирусной терапии, отличающийся тем, что 2 раза в год с промежутком в 6 месяцев проводят 1 сеанс каскадной плазмафильтрации одного объема циркулирующей плазмы, затем вводят внутривенно, капельно иммуноглобулин G в дозе 0,2-0,4 г/кг в течение 2-х дней, далее внутривенно, капельно вводят Ронколейкин в дозе 0,5 мг/сут в течение двух дней с последующим назначением Виферона в дозе 3 млн МЕ в сутки 3 раза в неделю в течение 1 месяца - при рецидивирующе-ремиттирующем течении рассеянного склероза и 3 месяцев - при вторично (или первично) прогрессирующем течении рассеянного склероза. При выявлении в крови и/или ликворе вирусов герпеса 1-6 типов вместе с внутривенным иммуноглобулином G, Ронколейкином и Вифероном назначают Фамцикловир в дозе 250 мг 2 раза в день в течение 10 дней детям до 15 лет и по 250 мг 3 раза в день в течение 10 дней детям старше 15 лет.

**Форма внедрения:** обучение инфекционистов, неврологов, клинических ординаторов, аспирантов.

**Раздел внедрения:** лечебно-диагностический процесс

**Срок внедрения:** 2018- 2019 гг.

**База внедрения:** 192289 г. Санкт-Петербург, улица Олеко Дундича, д. 36 к.2, СПбГБУЗ «Консультативно-диагностический центр для детей».

**Эффективность:** Согласно предложению по внедрению, при применении комплексной терапии у пациентов была достигнута более выраженная иммунокоррекция, уменьшилась частота выявления герпесвирусов в крови и ЦСЖ, наблюдалось снижение степени инвалидизации и, нередко, отсутствовали клинические обострения заболевания в течение курса терапии, что позволило сократить частоту и длительность госпитализаций таких пациентов.

Заместитель главного врача по медицинской части

И.Б.Соснина

Заведующая неврологическим отделением

Е.В.Снегова

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**Предложение:** «Способ поэтапного моделирования дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей»

**Авторы:** к.м.н. Скрипченко Е.Ю., д.м.н. Лобзин В.Ю., к.м.н. Иванова М.В., к.м.н. Пульман Н.Ф., Суровцева А.В.

**Аннотация:** Авторами предлагается способ поэтапного моделирования дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей, причем на первом этапе итоговая модель имеет вид:

$$\text{ЛДФ}_1 (\text{ЭФ}) = -99,1 + 27,4 \times X_1 + 49,0 \times X_2 + 3,9 \times X_3 - 8,9 \times X_4 - 1,2 \times X_5 + 15,0 \times X_6 + 5,7 \times X_7 - 11,5 \times X_8 + 41,9 \times X_9;$$

$$\text{ЛДФ}_2 (\text{ДЭМ}) = -59,3 + 30,8 \times X_1 + 21,3 \times X_2 + 4,0 \times X_3 - 9,2 \times X_4 + 2,6 \times X_5 + 7,5 \times X_6 + 10,8 \times X_7 + 3,6 \times X_8 + 28,0 \times X_9;$$

$$\text{ЛДФ}_3 (\text{РС}) = -81,7 + 26,8 \times X_1 + 43,3 \times X_2 + 6,3 \times X_3 - 15,0 \times X_4 - 17,2 \times X_5 + 8,5 \times X_6 + 5,5 \times X_7 - 4,1 \times X_8 + 37,4 \times X_9$$

Рекомендуется использовать клинические признаки, указанные в таблице 1.

Таблица 1. Перечень признаков, включенных в модель дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей на первом этапе

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

Затем рекомендуется проведение второго этапа, на котором итоговая модель имеет следующий вид:

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

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

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

Рекомендуется использовать МРТ-признаки, указанные в таблице 2.

Таблица 2. Перечень признаков, включенных в модель дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза

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

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

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

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

## Продолжение приложения 11

Таблица 3. Перечень признаков, включенных в модель дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза

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

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.

Способ может быть применен с целью повышения диагностической эффективности оказания медицинской помощи как в амбулаторно-поликлинических условиях, так и в стационарах 1-го уровня, в медицинских учреждениях, оказывающих высокотехнологичную медицинскую помощь

**Раздел внедрения:** диагностический процесс.

**Сроки внедрения:** 2018-2019 гг.

**База внедрения:** клиника ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», отделения: нейроинфекций и органической патологии нервной системы, дифференциально-диагностическое, реанимации и интенсивной терапии

**Эффективность:** Предлагаемый авторами способ поэтапного моделирования дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей был апробирован у 35 детей, из них у 15 – с энцефалитами, 20 – с диссеминированными энцефаломиелитами и 15 – с рассеянным склерозом. Преимуществом метода является его этапность и математический подход к дифференциальной диагностике, что исключает субъективизм в практической работе. Способ прост в исполнении, отмечена высокая диагностическая значимость. У 100 детей имело место совпадение окончательного диагноза с рабочим диагнозом.

Главный врач клиники



Самойлова И.Г.

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

**Предложение:** Способ диагностики рассеянного склероза у детей

**Авторы:** сотрудники кафедры психоневрологии ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России и кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Иванова М.В., Скрипченко Н.В., Суровцева А.В.

**Аннотация.** Постановка диагноза рассеянный склероз у детей в зависимости от возраста имеет свои особенности. Установлено, что у детей до 12 лет диагноз ставится в соответствии с международными критериями McDonald 2005, а также критериев, предложенных Kupp с соавт. в 2007г., а после 12 лет – на основании критериев McDonald 2010 года. Авторами был разработан алгоритм диагностики, включающей клинико-лабораторные, лучевые методы, что способствует наиболее быстрой постановке диагноза, назначению адекватной патогенетической терапии, и, как следствие, уменьшению частоты обострений и степени инвалидизации у детей с РС. Способ включает исследование цереброспинальной жидкости и крови на определение концентрации олигоклонального иммуноглобулина G, свободных каппа- и лямбда цепей, проведение повторных МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга с внутривенным контрастным усилением в динамике через 1-3-6 месяцев от дебюта заболевания.

**Форма внедрения:** обучение неврологов, педиатров, врачей общей практики

**Раздел внедрения:** лечебно-диагностический процесс.

**Срок внедрения:** 2015-2016гг.

**База внедрения:** ФГБУЗ КБ №8, 249034, Калужская область, г. Обнинск, пр. Ленина, д. 85.

**Эффективность.** Способ апробирован у 40 пациентов до 18 лет с диагнозом рассеянный склероз. В результате диагноз был установлен у 77% пациентов, назначена патогенетическая терапия, что позволило снизить среднегодовую частоту обострений заболевания.



Главный врач

В.А. Петров

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

**Предложение:** СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА У ДЕТЕЙ

**Авторы:** сотрудники кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО СПбГПМУ и кафедры психоневрологии ФП и ДПО СПбГПМУ Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Железникова Г.Ф., Скрипченко Е.Ю., Суровцева А.В.

**Аннотация.** Вопросы терапии рассеянного склероза у детей, протекающего с многоочаговым поражением белого вещества и приводящего к инвалидизации лиц молодого возраста, тесно взаимосвязаны с представлениями об этиологии и патогенезе, которые остаются дискуссионными до настоящего времени. Авторами установлено, что при рассеянном склерозе наблюдается увеличение частоты регистрации вирусов герпеса с доминированием ВЭБ и ВГ6 типа в ЦСЖ с 15% в периоде ремиссии до 45% в периоде обострения, в сочетании с появлением лимфоцитарного плеоцитоза, увеличением содержания ОБМ в 3 раза, а также появлением симптоматики респираторной инфекции верхних дыхательных путей и лимфаденопатии в 48% , что свидетельствует о значении инфекции в развитии обострений рассеянного склероза. Авторами был разработан алгоритм комплексной терапии, включающей экстракорпоральные методы, противовирусные препараты, что способствует уменьшению частоты обострений и степени инвалидизации у детей с РС. Способ включает назначение иммунокорректирующей терапии в виде каскадного плазмафереза с последующим применением рекомбинантного ИЛ-2 и внутривенных иммуноглобулинов G в сочетании с противовирусной терапией интерферонами альфа-2. Длительность и объем терапии определяется характером течения заболевания и динамикой восстановления неврологического дефицита.

**Форма внедрения:** обучение инфекционистов, неврологов, клинических ординаторов, аспирантов.

**Раздел внедрения:** лечебно-диагностический процесс.

**Срок внедрения:** 2015-2017 гг.

**База внедрения:** ФГБУЗ КБ №8, 249034, Калужская область, г. Обнинск, пр. Ленина, д.85

**Эффективность.** Способ лечения применялся у 10 детей с рассеянным склерозом. Отмечена быстрая стабилизация состояния у 8 детей. Прогрессирование заболевания отмечалось лишь в 20% случаев. Длительность и объем терапии определяется индивидуально в соответствии с характером течения заболевания и динамикой восстановления неврологического дефицита.



Главный врач

В.А. Петров



### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**Предложение:** «Способ дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей»

**Основание:** Патент 2648215 (сайт [www.fips.ru](http://www.fips.ru)) «Способ дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде», 2017г.

**Авторы:** сотрудники кафедры психоневрологии ФН и ДПО СПбГПМУ Минздрава России к.м.н. доцент Скрипченко Е.Ю., зав.кафедры д.м.н. профессор Пальчик А.Б.

**Аннотация:** Авторами предлагается способ дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде, включающий при поступлении больного в стационар определение в ликворе и крови ДНК/РНК вируса ветряной оспы, Эпштейна-Барр, герпеса 1,2,6 типа, цитомегаловируса, вируса клещевого энцефалита, энтеровирусов, а также боррелий, иммуноглобулины класса М, G, и их avidность, цитоз и белок, проведение МРТ исследования в режимах T1-взвешенном изображении T2-ВИ, FLAIR-импульсной последовательности DWI и с контрастом и при наличии: нарушения сознания, эпилептических приступов, первичной генерализованной инфекции в крови/ликворе - ДНК/РНК возбудителей, иммуноглобулинов М, низкоавидных ИГ G с индексом avidности менее 40%, или признаков реактивации хронической инфекции в ликворе -ДНК/РНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60% в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом свыше 100 клеток в 1 мкл и протеинражией свыше 0,6 ммоль/л, 1-3-х асимметричных неправильных очагов с захватом корково-субкортикальных областей височной и/ или лобной долей вещества головного мозга с генерализованным отеком, геморрагическим пропитыванием на МРТ в режиме T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, накопления контраста в очагах в 100% случаев - диагностируют энцефалит; при наличии подострого начала заболевания, церебральных и спинальных чувствительных и пирамидных нарушений, тазовых расстройств в виде императивных позывов или острой задержки мочеиспускания, мозжечковых расстройств, признаков реактивации хронической моноинфекции - вируса варицелла зостер, вируса Эпштейна-Барр, боррелия, в ликворе - ДНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 100 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрагии, 3,8±0,8 неправильных и 1-2 очагов в головном и спинном мозге, расположенных субкортикально и перивентрикулярно, правильной округло-овальной формы с перифокальным отеком, размером 10-20 мм на МРТ в режиме T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, с накоплением контраста в очагах в 50% случаев - диссеминированный энцефаломиелит; при наличии у детей ретробульбарного неврита, рефлекторных нарушений со стороны пирамидных трактов, глазодвигательных - 3,4,6 пара ЧМН расстройств, признаков реактивации хронической микст-герпесвирусной инфекции - вируса Эпштейна-Барр и герпеса 6 типа, в ликворе - ДНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 30 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрагии, более 10 очагов правильной овальной или округлой формы, располагающихся в спинном мозге, перивентрикулярно, субкортикально, в мозжечке и перпендикулярно к мозолистому телу в головном мозге, размером от 3 до 10 мм с локальным отеком вокруг «новых» очагов, на МРТ в режиме в T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR-ИП, DWI с накоплением контраста в очагах в виде полукольца - рассеянный склероз.

**Раздел внедрения:** диагностический процесс.

**Сроки внедрения:** 2017-2018 гг.

## Продолжение приложения 14

**База внедрения:** ООО «Стомамедсервис». 188300, Ленинградская область, г. Гатчина, ул. Достоевского дом 8, лит Б.

**Эффективность:** Предлагаемый авторами способ диагностики органических поражений ЦНС в остром периоде у детей был апробирован у 7 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет, поступивших в стационар в острый период заболевания. Применение данного способа позволило в течение недели провести дифференциальную диагностику энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза с уточнением особенностей течения, возможности прогрессирования данных заболеваний, провести своевременную коррекцию терапии, что позволило избежать летальные исходы и способствовало благоприятному течению заболевания.



Лавицкий врач

Асатрян А.Ж.

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**Предложение:** «Способ дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей»

**Основание:** изобретение «Способ дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде», 2017г.

**Авторы:** сотрудники кафедры психоневрологии ФН и ДПО СПбГПМУ Минздрава России к.м.н. доцент Скрипченко Е.Ю., зав.кафедры д.м.н. профессор Пальчик А.Б.

**Аннотация:** Авторами предлагается способ дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде, включающий при поступлении больного в стационар определение в ликворе и крови ДНК/РНК вируса ветряной оспы, Эпштейна-Барр, герпеса 1,2,6 типа, цитомегаловируса, вируса клещевого энцефалита, энтеровирусов, а также боррелий, иммуноглобулины класса М, G, и их avidность, цитоз и белок, проведение МРТ исследования в режимах T1-взвешенном изображении T2-ВИ, FLAIR-импульсной последовательности DWI и с контрастом и при наличии: нарушения сознания, эпилептических приступов, первичной генерализованной инфекции в крови/ликворе - ДНК/РНК возбудителей, иммуноглобулинов М, низкоavidных ИГ G с индексом avidности менее 40%, или признаков реактивации хронической инфекции в ликворе -ДНК/РНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60% в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом свыше 100 клеток в 1 мкл и протеинражией свыше 0,6 ммоль/л, 1-3-х асимметричных неправильных очагов с захватом корково-субкортикальных областей височной и/или лобной долей вещества головного мозга с генерализованным отеком, геморрагическим пропитыванием на МРТ в режиме в T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, накопления контраста в очагах в 100% случаев - диагностируют энцефалит; при наличии подострого начала заболевания, церебральных и спинальных чувствительных и пирамидных нарушений, тазовых расстройств в виде императивных позывов или острой задержки мочеиспускания, мозжечковых расстройств, признаков реактивации хронической моноинфекции - вируса варицелла зостер, вируса Эпштейна-Барр, боррелия, в ликворе - ДНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 100 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрахии, 3,8+0,8 неправильных и 1-2 очагов в головном и спинном мозге, расположенных субкортикально и перивентрикулярно, правильной округло-овальной формы с перифокальным отеком, размером 10-20 мм на МРТ в режиме T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, с накоплением контраста в очагах в 50% случаев - диссеминированный энцефаломиелит; при наличии у детей ретробульбарного неврита, рефлекторных нарушений со стороны пирамидных трактов, глазодвигательных - 3,4,6 пара ЧМН расстройств, признаков реактивации

## Продолжение приложения 15

хронической микст-герпесвирусной инфекции - вируса Эпштейна-Барр и герпеса 6 типа, в ликворе - ДНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 30 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрагии, более 10 очагов правильной овальной или округлой формы, располагающихся в спинном мозге, перивентрикулярно, субкортикально, в мозжечке и перпендикулярно к мозолистому телу в головном мозге, размером от 3 до 10 мм с локальным отеком вокруг «новых» очагов, на МРТ в режиме в T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR-ИП, DWI с накоплением контраста в очагах в виде полукольца - рассеянный склероз.

**Раздел внедрения:** диагностический процесс.

**Сроки внедрения:** 2017-2018 гг.

**База внедрения:** ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», 443095, г. Самара, ул. Ташкентская, 159

**Эффективность:** Предлагаемый авторами способ диагностики органических поражений ЦНС в остром периоде у детей был апробирован у 16 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет, поступивших в стационар в острый период заболевания. Применение данного способа позволило в течение недели провести дифференциальную диагностику энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза с уточнением особенностей течения, возможности прогрессирования данных заболеваний, провести своевременную коррекцию терапии, что позволило избежать летальные исходы и способствовало благоприятному течению заболевания.

Заместитель главного врача по педиатрии **К.М.Н.**  **Н.И. Куликова**

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**Предложение:** «Способ дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей»

**Основание:** изобретение «Способ дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде», 2017г.

**Авторы:** к.м.н. Скрипченко Е.Ю., к.б.н. Голева О.В., к.м.н. Иванова М.В., к.м.н. Пульман Н.Ф., д.м.н. профессор Скрипченко Н.В., д.б.н. Мурина Е.А.

**Аннотация:** Авторами предлагается способ дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде, включающий при поступлении больного в стационар определение в ликворе и крови ДНК/РНК вируса ветряной оспы, Эпштейна-Барр, герпеса 1,2,6 типа, цитомегаловируса, вируса клещевого энцефалита, энтеровирусов, а также боррелий, иммуноглобулины класса М, G, и их avidность, цитоз и белок, проведение МРТ исследования в режимах T1-взвешенном изображении T2-ВИ, FLAIR-импульсной последовательности DWI и с контрастом и при наличии: нарушения сознания, эпилептических приступов, первичной генерализованной инфекции в крови/ликворе - ДНК/РНК возбудителей, иммуноглобулинов М, низкоavidных ИГ G с индексом avidности менее 40%, или признаков реактивации хронической инфекции в ликворе -ДНК/РНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60% в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом свыше 100 клеток в 1 мкл и протеинрахией свыше 0,6 ммоль/л, 1-3-х асимметричных неправильных очагов с захватом корково-субкортикальных областей височной и/ или лобной долей вещества головного мозга с генерализованным отеком, геморрагическим пропитыванием на МРТ в режиме в T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, накопления контраста в очагах в 100% случаев - диагностируют энцефалит; при наличии подострого начала заболевания, церебральных и спинальных чувствительных и пирамидных нарушений, тазовых расстройств в виде императивных позывов или острой задержки мочеиспускания, мозжечковых расстройств, признаков реактивации хронической моноинфекции - вируса варицелла зостер, вируса Эпштейна-Барр, боррелия, в ликворе - ДНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 100 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрахии, 3,8+0,8 неправильных и 1-2 очагов в головном и спинном мозге, расположенных субкортикально и перивентрикулярно, правильной округло-овальной формы с перифокальным отеком, размером 10-20 мм на МРТ в режиме T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, с накоплением контраста в очагах в 50% случаев - диссеминированный энцефаломиелит; при наличии у детей ретробульбарного неврита, рефлекторных нарушений со стороны пирамидных трактов, глазодвигательных - 3,4,6 пара ЧМН расстройств, признаков реактивации хронической микст-герпесвирусной инфекции - вируса Эпштейна-Барр и



**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

**Предложение:** «Способ дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей»

**Основание:** изобретение «Способ дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде», 2017г.

**Авторы:** к.м.н. Скрипченко Е.Ю., к.б.н. Голева О.В., к.м.н. Иванова М.В., к.м.н. Пульман Н.Ф., д.м.н. профессор Скрипченко Н.В., д.б.н. Мурина Е.А.

**Аннотация:** Авторами предлагается способ дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде, включающий при поступлении больного в стационар определение в ликворе и крови ДНК/РНК вируса ветряной оспы, Эпштейна-Барр, герпеса 1,2,6 типа, цитомегаловируса, вируса клещевого энцефалита, энтеровирусов, а также боррелий, иммуноглобулины класса М, G, и их avidность, цитоз и белок, проведение МРТ исследования в режимах T1-взвешенном изображении T2-ВИ, FLAIR-импульсной последовательности DWI и с контрастом и при наличии: нарушения сознания, эпилептических приступов, первичной генерализованной инфекции в крови/ликворе - ДНК/РНК возбудителей, иммуноглобулинов М, низкоавидных ИГ G с индексом avidности менее 40%, или признаков реактивации хронической инфекции в ликворе -ДНК/РНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60% в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом свыше 100 клеток в 1 мкл и протеинражией свыше 0,6 ммоль/л, 1-3-х ассимметричных неправильных очагов с захватом корково-субкортикальных областей височной и/или лобной долей вещества головного мозга с генерализованным отеком, геморрагическим пропитыванием на МРТ в режиме в T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, накопления контраста в очагах в 100% случаев - диагностируют энцефалит; при наличии подострого начала заболевания, церебральных и спинальных чувствительных и пирамидных нарушений, тазовых расстройств, признаков реактивации хронической моноинфекции - вируса варицелла зостер, вируса Эпштейна-Барр, боррелия, в ликворе - ДНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 100 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрахии, 3,8+0,8 неправильных и 1-2 очагов в головном и спинном мозге, расположенных субкортикально и перивентрикулярно, правильной округло-овальной формы с перифокальным отеком, размером 10-20 мм на МРТ в режиме T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, с накоплением контраста в очагах в 50% случаев - диссеминированный энцефаломиелит; при наличии у детей ретроульбарного неврита, рефлекторных нарушений со стороны пирамидных трактов, глазодвигательных - 3,4,6 пара ЧМН расстройств, признаков реактивации хронической микст-герпесвирусной инфекции - вируса Эпштейна-Барр и герпеса 6 типа, в ликворе - ДНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 30 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрахии, более 10 очагов правильной овальной или округлой формы, располагающихся в спинном мозге, перивентрикулярно, субкортикально, в мозжечке и перпендикулярно к мозолистому телу в головном мозге, размером от 3 до 10 мм с локальным отеком вокруг «новых» очагов, на МРТ в режиме в T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR-ИП, DWI с накоплением контраста в очагах в виде полукольца - рассеянный склероз.

**Раздел внедрения:** диагностический процесс.

**Сроки внедрения:** 2017-2018 гг.

**Севастопольская городская больница №6 Г. Севастополь ул. Умрихина 16 299703**

**Эффективность:** Предлагаемый авторами способ диагностики органических поражений ЦНС в остром периоде у детей был апробирован у 16 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет, поступивших в стационар в острый период заболевания. Применение данного способа позволило в течение недели провести дифференциальную диагностику энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза с уточнением особенностей течения, возможности прогрессирования данных заболеваний, провести своевременную коррекцию терапии, что позволило избежать летальные исходы и способствовало благоприятному течению заболевания.

Главный врач



*А.С. Шелест*

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

**Предложение:** «Способ ранней неинвазивной диагностики аксонального и демиелинизирующего поражения центральной нервной системы у детей»

**Авторы:** профессор Скрипченко Н.В., к.м.н. Войтенков В.Б., к.м.н. Скрипченко Е.Ю., к.м.н. Климкин А.В., к.м.н. Иванова М.В.

**Аннотация.** Органические заболевания центральной нервной системы (ЦНС) могут приводить к тяжелым инвалидизирующим последствиям, в связи с чем диагностика характера поражения мозга на разных этапах заболевания является важным компонентом диагностического процесса, так как позволяет определять тактику ведения пациентов и способствует прогнозированию течения патологического процесса. Авторами предложен способ ранней неинвазивной диагностики демиелинизирующего и аксонального поражения ЦНС у детей, основанный на оценке времени центрального моторного проведения (ВЦМП), показателей латентности, амплитуды, порога и формы вызванного моторного ответа (ВМО) при проведении транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС). Все получаемые показатели сравниваются с медицинской нормой и между сторонами. При асимметрии порогов ВМО более чем на 50%, снижении амплитуды ВМО с ног ниже 1,0 и рук ниже 2,0 мВ, правильной форме ВМО, отсутствии замедления и асимметрии ВЦМП и асимметрии латентностей между сторонами менее 2 мс диагностируется аксональное поражение; при регистрации полифазии ВМО, дисперсной форме ВМО, амплитуде ВМО выше 1,5 мВ с ног и 2,5 мВ с рук, латентности ВМО более 41 мс с ног и 25 мс с рук и асимметрии латентностей ВМО более 2 мс с рук и ног, а также асимметрии ВЦМП более 2 мс с рук и ног диагностируется демиелинизирующее поражение ЦНС.

**Раздел внедрения:** диагностический процесс

**Срок внедрения:** 2017-2018 г.

**Севастопольская городская больница №6 Г. Севастополь ул. Умрихина 16 299703**

**Эффективность.** Применение предложенного способа оценки характера поражения мозга при органических заболеваниях ЦНС у 14-и детей, позволило улучшить диагностику демиелинизирующего и аксонального поражения ЦНС и провести коррекцию терапии уже на ранних сроках, что способствовало уменьшению резидуальных неврологических проявлений у всех наблюдаемых пациентов.

Главный врач



*Иванов М.В.*



### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**Предложение:** Роль инфекционного фактора в формировании характера течения рассеянного склероза у детей

**Основание:** Руководство для врачей «Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей», 2016

**Авторы:** сотрудники кафедры психоневрологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России доцент к.м.н. Скрипченко Е.Ю., профессор Пальчик А.Б.

**Аннотация.** Вопросы терапии рассеянного склероза у детей, протекающего с многоочаговым поражением белого вещества и приводящего к инвалидизации лиц молодого возраста, тесно взаимосвязаны с представлениями об этиологии и патогенезе, которые остаются дискуссионными до настоящего времени. Авторами установлено, что при рассеянном склерозе наблюдается увеличение частоты регистрации вирусов герпеса с доминированием ВЭБ и ВГЧ-6 типа в ЦСЖ с 15% в периоде ремиссии до 45% в периоде обострения, в сочетании с появлением лимфоцитарного плеоцитоза, увеличением содержания ОБМ в 3 раза, а также появлением симптоматики респираторной инфекции верхних дыхательных путей и лимфаденопатии в 48%, что свидетельствует о значении инфекции в развитии обострений рассеянного склероза. Авторами был разработан алгоритм комплексной терапии, включающей экстракорпоральные методы, противовирусные препараты, что способствует уменьшению частоты обострений и степени инвалидизации у детей с РС. Способ включает назначение иммунокорректирующей терапии в виде каскадного плазмафереза с последующим применением рекомбинантного ИЛ-2 и внутривенных иммуноглобулинов G в сочетании с противовирусной терапией интерферонами альфа-2. Длительность и объем терапии определяется характером течения заболевания и динамикой восстановления неврологического дефицита.

**Форма внедрения:** обучение неврологов, педиатров, клинических ординаторов, аспирантов, инфекционистов.

**Раздел внедрения:** лечебно-диагностический процесс.

**Срок внедрения:** 2017-2018 гг.

Севастопольская городская больница №6 Г. Севастополь ул. Умрихина 16 299703

**Эффективность.** Способ терапии рассеянного склероза апробирован у 14 детей. Благодаря предложенному алгоритму терапии удалось достичь снижения прогрессирования заболевания у 13 человек, что определило медико-социальную эффективность данного предложения.

Главный врач



*А.С. Давыдов*

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

**Предложение:** Инновационная тактика ведения рассеянного склероза у детей

**Основание:** Руководство для врачей «Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей», 2016

**Авторы:** сотрудники кафедры психоневрологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России доцент к.м.н. Скрипченко Е.Ю., профессор Пальчик А.Б.

**Аннотация.** Лечение рассеянного склероза у детей, протекающего с многоочаговым поражением белого вещества и приводящего к инвалидизации лиц молодого возраста, тесно взаимосвязаны с представлениями об этиологии и патогенезе, которые остаются дискуссионными до настоящего времени.

Авторами установлено, что при рассеянном склерозе наблюдается увеличение частоты регистрации вирусов герпеса с доминированием ВЭБ и ВГЧ-6 типа в ЦСЖ с 15% в периоде ремиссии до 45% в периоде обострения, в сочетании с появлением лимфоцитарного плеоцитоза, увеличением содержания ОБМ в 3 раза, а также появлением симптоматики респираторной инфекции верхних дыхательных путей и лимфаденопатии в 48%, что свидетельствует о значении инфекции в развитии обострений рассеянного склероза.

Авторами был разработан алгоритм комплексной терапии, включающей экстракорпоральные методы, противовирусные препараты, что способствует уменьшению частоты обострений и степени инвалидизации у детей с РС. Способ включает назначение иммунокорректирующей терапии в виде каскадного плазмафереза с последующим применением рекомбинантного ИЛ-2 и внутривенных иммуноглобулинов G в сочетании с противовирусной терапией интерферонами альфа-2. Длительность и объем терапии определяется характером течения заболевания и динамикой восстановления неврологического дефицита.

**Форма внедрения:** обучение инфекционистов, неврологов, педиатров, клинических ординаторов, аспирантов.

**Раздел внедрения:** лечебно-диагностический процесс.

**Срок внедрения:** 2017-2018 гг.

Севастопольская городская больница №6 Г. Севастополь ул. Умрихина 16 299703

**Эффективность.** Способ терапии рассеянного склероза апробирован у 14 детей. Благодаря предложенному алгоритму терапии удалось достичь снижения прогрессирования заболевания у 12 человек, что определило медико-социальную эффективность данного предложения.

Главный врач



*Скрипченко Е.Ю.*

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

**Предложение:** «Способ лечения рассеянного склероза у детей»

**Основание:** Патент №2596792, 2016 «Способ лечения рассеянного склероза у детей». Заявка: 2015119534/15, 22.05.2015

**Авторы:** к.м.н. Скрипченко Е.Ю., к.м.н. Иванова М.В., д.м.н. Иванова Г.П., к.м.н. Пульман Н.Ф., д.м.н. профессор Скрипченко Н.В., к.м.н. Суровцева А.В., Середняков К.В.

**Аннотация:** Авторами предложен способ лечения рассеянного склероза у детей путем проведения комплексной терапии с применением плазмафереза, иммунокорректирующей и противовирусной терапии, отличающийся тем, что 2 раза в год с промежутком в 6 месяцев проводят 1 сеанс каскадной плазмафильтрации одного объема циркулирующей плазмы, затем вводят внутривенно, капельно иммуноглобулин G в дозе 0,2-0,4 г/кг в течение 2-х дней, далее внутривенно, капельно вводят Ронколейкин в дозе 0,5 мг/сут в течение двух дней с последующим назначением Виферона в дозе 3 млн МЕ в сутки 3 раза в неделю в течение 1 месяца - при рецидивирующе-ремиттирующем течении рассеянного склероза и 3 месяцев - при вторично (или первично) прогрессирующем течении рассеянного склероза. При выявлении в крови и/или ликворе вирусов герпеса 1-6 типов вместе с внутривенным иммуноглобулином G, Ронколейкином и Вифероном назначают Фамцикловир в дозе 250 мг 2 раза в день в течение 10 дней детям до 15 лет и по 250 мг 3 раза в день в течение 10 дней детям старше 15 лет.

**Раздел внедрения:** лечебно-диагностический процесс.

**Сроки внедрения:** 2017-2018 гг.

**Севастопольская городская больница №6 Г. Севастополь ул. Умрихина 16 299703**

**Эффективность:** При внедрении в практическую работу данного способа лечения у 15 – и пациентов с РС отмечено снижение степени инвалидизации у всех пациентов, а в 46% случаев полностью отсутствовали клинические обострения заболевания в течение последних 2-лет терапии, что позволило сократить частоту и длительность госпитализаций за год. Включение в схему терапии препаратов, обладающих противовирусным действием и цитокинотерапии, позволило повысить эффективность лечения в 65-70% случаев. Данный способ рекомендуется для широкого применения в клинической практике в неврологических и реанимационных отделениях стационаров.

Главный врач



*А.С. Думек*

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**Предложение:** «Способ дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей»

**Основание:** изобретение «Способ дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде», 2017г.

**Авторы:** к.м.н. Скрипченко Е.Ю., к.б.н. Голева О.В., к.м.н. Иванова М.В., к.м.н. Пульман Н.Ф., д.м.н. профессор Скрипченко Н.В., д.б.н. Мурина Е.А., д.м.н. Лобзин В.Ю.

**Аннотация:** Авторами предлагается способ дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде, включающий при поступлении больного в стационар определение в ликворе и крови ДНК/РНК вируса ветряной оспы, Эпштейна-Барр, герпеса 1,2,6 типа, цитомегаловируса, вируса клещевого энцефалита, энтеровирусов, а также боррелий, иммуноглобулины класса М, G, и их avidность, цитоз и белок, проведение МРТ исследования в режимах T1-взвешенном изображении T2-ВИ, FLAIR-импульсной последовательности DWI и с контрастом и при наличии: нарушения сознания, эпилептических приступов, первичной генерализованной инфекции в крови/ликворе - ДНК/РНК возбудителей, иммуноглобулинов М, низкоавидных ИГ G с индексом avidности менее 40%, или признаков реактивации хронической инфекции в ликворе -ДНК/РНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60% в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом свыше 100 клеток в 1 мкл и протеинражией свыше 0,6 ммоль/л, 1-3-х асимметричных неправильных очагов с захватом корково-субкортикальных областей височной и/или лобной долей вещества головного мозга с генерализованным отеком, геморрагическим пропитыванием на МРТ в режиме в T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, накопления контраста в очагах в 100% случаев - диагностируют энцефалит; при наличии подострого начала заболевания, церебральных и спинальных чувствительных и пирамидных нарушений, тазовых расстройств в виде императивных позывов или острой задержки мочеиспускания, мозжечковых расстройств, признаков реактивации хронической моноинфекции - вируса варицелла зостер, вируса Эпштейна-Барр, боррелия, в ликворе - ДНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 100 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрахии, 3,8±0,8 неправильных и 1-2 очагов в головном и спинном мозге, расположенных субкортикально и перивентрикулярно, правильной округло-овальной формы с перифокальным отеком, размером 10-20 мм на МРТ в режиме T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, с накоплением контраста в очагах в 50% случаев - диссеминированный энцефаломиелит; при наличии у детей ретробульбарного неврита, рефлекторных нарушений со стороны пирамидных трактов,

## Продолжение приложения 22

глазодвигательных - 3,4,6 пара ЧМН расстройств, признаков реактивации хронической микст-герпесвирусной инфекции - вируса Эпштейна-Барр и герпеса 6 типа, в ликворе - ДНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 30 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрагии, более 10 очагов правильной овальной или округлой формы, располагающихся в спинном мозге, перивентрикулярно, субкортикально, в мозжечке и перпендикулярно к мозолистому телу в головном мозге, размером от 3 до 10 мм с локальным отеком вокруг «новых» очагов, на МРТ в режиме в T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR-ИП, DWI с накоплением контраста в очагах в виде полукольца - рассеянный склероз.

**Раздел внедрения:** диагностический процесс.

**Сроки внедрения:** 2018-2019 гг.

**База внедрения:** ОГБУЗ «Клиническая больница №1»  
Адрес: 214000, г. Смоленск, ул. Фрунзе., дом 40.  
Тел.: 27-06-95. email: Smolensk1KB@yandex.ru

**Эффективность:** Предлагаемый авторами способ диагностики органических поражений ЦНС в остром периоде у детей был апробирован у 8-и детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет, поступивших в стационар в острый период заболевания. Применение данного способа позволило в течение недели провести дифференциальную диагностику энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза с уточнением особенностей течения, возможности прогрессирования данных заболеваний, провести своевременную коррекцию терапии, что позволило избежать летальные исходы и способствовало благоприятному течению заболевания.

**Главный врач**  
д.м.н., профессор



Крюковский С. Б.

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**Предложение:** «Способ дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей»

**Основание:** изобретение «Способ дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде», 2017г.

**Авторы:** к.м.н. Скрипченко Е.Ю., к.б.н. Голева О.В., к.м.н. Иванова М.В., к.м.н. Пульман Н.Ф., д.м.н. профессор Скрипченко Н.В., д.б.н. Мурина Е.А., д.м.н. Лобзин В.Ю.

**Аннотация:** Авторами предлагается способ дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде, включающий при поступлении больного в стационар определение в ликворе и крови ДНК/РНК вируса ветряной оспы, Эпштейна-Барр, герпеса 1,2,6 типа, цитомегаловируса, вируса клещевого энцефалита, энтеровирусов, а также боррелий, иммуноглобулины класса М, G, и их avidность, цитоз и белок, проведение МРТ исследования в режимах T1-взвешенном изображении T2-ВИ, FLAIR-импульсной последовательности DWI и с контрастом и при наличии: нарушения сознания, эпилептических приступов, первичной генерализованной инфекции в крови/ликворе - ДНК/РНК возбудителей, иммуноглобулинов М, низкоavidных ИГ G с индексом avidности менее 40%, или признаков реактивации хронической инфекции в ликворе -ДНК/РНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60% в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом свыше 100 клеток в 1 мкл и протеинражией свыше 0,6 ммоль/л, 1-3-х асимметричных неправильных очагов с захватом корково-субкортикальных областей височной и/ или лобной долей вещества головного мозга с генерализованным отеком, геморрагическим пропитыванием на МРТ в режиме T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, накопления контраста в очагах в 100% случаев - диагностируют энцефалит; при наличии подострого начала заболевания, церебральных и спинальных чувствительных и пирамидных нарушений, тазовых расстройств в виде императивных позывов или острой задержки мочеиспускания, мозжечковых расстройств, признаков реактивации хронической моноинфекции - вируса варицелла зостер, вируса Эпштейна-Барр, боррелия, в ликворе - ДНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 100 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрахии, 3,8±0,8 неправильных и 1-2 очагов в головном и спинном мозге, расположенных субкортикально и перивентрикулярно, правильной округло-овальной формы с перифокальным отеком, размером 10-20 мм на МРТ в режиме T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, с накоплением контраста в очагах в 50% случаев - диссеминированный энцефаломиелит; при наличии у детей ретробульбарного неврита, рефлекторных нарушений со стороны пирамидных трактов, глазодвигательных - 3,4,6 пара ЧМН расстройств, признаков реактивации хронической микст-герпесвирусной инфекции - вируса Эпштейна-Барр и герпеса 6 типа, в ликворе - ДНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 30 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрахии, более 10 очагов правильной овальной или округлой формы, располагающихся в спинном мозге, перивентрикулярно, субкортикально, в мозжечке и перпендикулярно к мозолистому телу в головном мозге, размером от 3 до 10 мм с локальным отеком вокруг «новых» очагов, на МРТ в режиме в T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR-ИП, DWI с накоплением контраста в очагах в виде полукольца - рассеянный склероз.

**Раздел внедрения:** диагностический процесс.

**Сроки внедрения:** 2018-2019 гг.

## Продолжение приложения 23

**База внедрения:** ООО «Стомамедсервис». 188300, Ленинградская область, г. Гатчина, ул. Достоевского дом 8, лит Б.

**Эффективность:** Предлагаемый авторами способ диагностики органических поражений ЦНС в остром периоде у детей был апробирован у 9 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет, поступивших в стационар в острый период заболевания. Применение данного способа позволило в течение недели провести дифференциальную диагностику энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза с уточнением особенностей течения, возможности прогрессирования данных заболеваний, провести своевременную коррекцию терапии, что позволило избежать летальные исходы и способствовало благоприятному течению заболевания.



А.Ж. Асатрян

### АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**Предложение:** Инновации в ведении рассеянного склероза у детей

**Основание:** Руководство для врачей «Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей», 2016

**Авторы:** сотрудники кафедры психоневрологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России доцент к.м.н. Скрипченко Е.Ю., профессор Пальчик А.Б.

**Аннотация.** Лечение рассеянного склероза у детей, протекающего с многоочаговым поражением белого вещества и приводящего к инвалидизации лиц молодого возраста, тесно взаимосвязаны с представлениями об этиологии и патогенезе, которые остаются дискуссионными до настоящего времени.

Авторами установлено, что при рассеянном склерозе наблюдается увеличение частоты регистрации вирусов герпеса с доминированием ВЭБ и ВГЧ-6 типа в ЦСЖ с 15% в периоде ремиссии до 45% в периоде обострения, в сочетании с появлением лимфоцитарного плеоцитоза, увеличением содержания ОБМ в 3 раза, а также появлением симптоматики респираторной инфекции верхних дыхательных путей и лимфаденопатии в 48%, что свидетельствует о значении инфекции в развитии обострений рассеянного склероза.

Авторами был разработан алгоритм комплексной терапии, включающей экстракорпоральные методы, противовирусные препараты, что способствует уменьшению частоты обострений и степени инвалидизации у детей с РС. Способ включает назначение иммунокорректирующей терапии в виде каскадного плазмафереза с последующим применением рекомбинантного ИЛ-2 и внутривенных иммуноглобулинов G в сочетании с противовирусной терапией интерферонами альфа-2. Длительность и объем терапии определяется характером течения заболевания и динамикой восстановления неврологического дефицита.

**Форма внедрения:** обучение инфекционистов, неврологов, педиатров, клинических ординаторов, аспирантов.

**Раздел внедрения:** лечебно-диагностический процесс.

**Срок внедрения:** 2017-2018 гг.

**База внедрения:** Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения Детская городская клиническая Больница №8, 454047, г. Челябинск, ул. Дружбы, д. 2, т. (351) 721-24-22

**Эффективность.** Способ терапии рассеянного склероза апробирован у 22 детей. Благодаря предложенному алгоритму терапии удалось достичь снижения прогрессирования заболевания у 16 человек, что определило медико-социальную эффективность данного предложения.

Главный врач МБУЗ ДГКБ №8



О.В. Лопатина



**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

**Предложение:** Значение инфекции в течении рассеянного склероза у детей

**Основание:** Руководство для врачей «Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей», 2016

**Авторы:** Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Суровцева А.В.

**Аннотация.** Вопросы терапии рассеянного склероза у детей, протекающего с многоочаговым поражением белого вещества и приводящего к инвалидизации лиц молодого возраста, тесно взаимосвязаны с представлениями об этиологии и патогенезе, которые останутся дискуссионными до настоящего времени. Авторами установлено, что при рассеянном склерозе наблюдается увеличение частоты регистрации вирусов герпеса с доминированием ВЭБ и ВГЧ-6 типа в ЦСЖ с 15% в периоде ремиссии до 45% в периоде обострения, в сочетании с появлением лимфоцитарного плеоцитоза, увеличением содержания ОБМ в 3 раза, а также появлением симптоматики респираторной инфекции верхних дыхательных путей и лимфаденопатии в 48%, что свидетельствует о значении инфекции в развитии обострений рассеянного склероза. Авторами был разработан алгоритм комплексной терапии, включающей экстракорпоральные методы, противовирусные препараты, что способствует уменьшению частоты обострений и степени инвалидизации у детей с РС. Способ включает назначение иммунокорректирующей терапии в виде каскадного плазмафереза с последующим применением рекомбинантного ИЛ-2 и внутривенных иммуноглобулинов G в сочетании с противовирусной терапией интерферонами альфа-2. Длительность и объем терапии определяется характером течения заболевания и динамикой восстановления неврологического дефицита.

**Форма внедрения:** обучение инфекционистов, неврологов, педиатров, клинических ординаторов, аспирантов.

**Раздел внедрения:** лечебно-диагностический процесс.

**Срок внедрения:** 2017-2018 гг.

**База внедрения:** Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения Детская городская клиническая Больница №8, 454047, г. Челябинск, ул. Дружбы, д. 2, т. (351) 721-24-22

**Эффективность.** Способ терапии рассеянного склероза апробирован у 22 детей. Благодаря предложенному алгоритму терапии удалось достичь снижения прогрессирования заболевания у 16 человек, что определило медико-социальную эффективность данного предложения.

Главный врач МБУЗ ДГКБ №8

О.В. Лопатина

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

**Предложение:** «Способ дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей»

**Основание:** изобретение «Способ дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде», 2017г.

**Авторы:** к.м.н. Скрипченко Е.Ю., к.б.н. Голева О.В., к.м.н. Иванова М.В., к.м.н. Пульман Н.Ф., д.м.н. профессор Скрипченко Н.В., д.б.н. Мурина Е.А.

**Аннотация:** Авторами предлагается способ дифференциальной диагностики органических поражений ЦНС у детей в остром периоде, включающий при поступлении больного в стационар определение в ликворе и крови ДНК/РНК вируса ветряной оспы, Эпштейна-Барр, герпеса 1,2,6 типа, цитомегаловируса, вируса клещевого энцефалита, энтеровирусов, а также боррелий, иммуноглобулины класса М, G, и их avidность, цитоз и белок, проведение МРТ исследования в режимах T1-взвешенном изображении T2-ВИ, FLAIR-импульсной последовательности DWI и с контрастом и при наличии: нарушения сознания, эпилептических приступов, первичной генерализованной инфекции в крови/ликворе - ДНК/РНК возбудителей, иммуноглобулинов М, низкоавидных ИГ G с индексом avidности менее 40%, или признаков реактивации хронической инфекции в ликворе -ДНК/РНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60% в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом свыше 100 клеток в 1 мкл и протеинражией свыше 0,6 ммоль/л, 1-3-х асимметричных неправильных очагов с захватом корково-субкортикальных областей височной и/или лобной долей вещества головного мозга с генерализованным отеком, геморрагическим пропитыванием на МРТ в режиме в T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, накопления контраста в очагах в 100% случаев - диагностируют энцефалит; при наличии подострого начала заболевания, церебральных и спинальных чувствительных и пирамидных нарушений, тазовых расстройств в виде императивных позывов или острой задержки мочеиспускания, мозжечковых расстройств, признаков реактивации хронической моноинфекции - вируса варицелла зостер, вируса Эпштейна-Барр, боррелия, в ликворе - ДНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 100 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрагии, 3,8+0,8 неправильных и 1-2 очагов в головном и спинном мозге, расположенных субкортикально и перивентрикулярно, правильной округло-овальной формы с перифокальным отеком, размером 10-20 мм на МРТ в режиме T2-ВИ, FLAIR-ИП и DWI, с накоплением контраста в очагах в 50% случаев - диссеминированный энцефаломиелит; при наличии у детей ретробульбарного неврита, рефлекторных нарушений со стороны пирамидных трактов, глазодвигательных - 3,4,6 пара ЧМН расстройств, признаков реактивации хронической микст-герпесвирусной инфекции - вируса Эпштейна-Барр и герпеса 6 типа, в ликворе - ДНК возбудителей, ИГ G с индексом avidности 50-60%, в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом до 30 клеток в 1 мкл и отсутствием протеинрагии, более 10 очагов правильной овальной или округлой формы, располагающихся в спинном мозге, перивентрикулярно, субкортикально, в мозжечке и перпендикулярно к мозолистому телу в головном мозге, размером от 3 до 10 мм с локальным отеком вокруг «новых» очагов, на МРТ в режиме в T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR-ИП, DWI с накоплением контраста в очагах в виде полукольца - рассеянный склероз.

**Раздел внедрения:** диагностический процесс.

**Сроки внедрения:** 2017-2018 гг.

**База внедрения:** Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения Детская городская клиническая Больница №8, 454047, г. Челябинск, ул. Дружбы, д. 2, т. (351) 721-24-22

**Эффективность:** Предлагаемый авторами способ диагностики органических поражений ЦНС в остром периоде у детей был апробирован у 16 детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет, поступивших в стационар в острый период заболевания. Применение данного способа позволило в течение недели провести дифференциальную диагностику энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза с уточнением особенностей течения, возможности прогрессирования данных заболеваний, провести своевременную коррекцию терапии, что позволило избежать летальные исходы и способствовало благоприятному течению заболевания.

Главный врач МБУЗ ДГКБ №8

О.В. Лопатина

Список пациентов  
по диссертации Скрипченко Елены Юрьевны «Клинико-патогенетические  
детерминанты дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных  
энцефалитов и рассеянного склероза у детей»

№№	Пациент	№ истории болезни	год
1	А-в С.К.	2217	2014
2	Л-к А.И.	44	2016
3	Г-к А.К.	8127	2013
4	Л-в А.А.	9427	2015
5	Л-в А.А.	150	2016
6	К-в Н.Е.	6309	2017
7	Ш-в Д.С.	27141	2016
8	Ш-в Д.С.	315	2017
9	Р-а К.Е.	2346	2017
10	М-н Г.В.	8959	2016
11	Р-я В.Р.	2621	2014
12	Ф-в М.С.	6963	2014
13	С-о В.И.	5829	2013
14	Ш-в Е.А.	10210	2015
15	А-в Д.А.	646	2017
16	М-а А.М.	8581	2015
17	С-а К.В.	1352	2016
18	М-а Д.А.	5674	2014
19	М-в И.К.	7428	2015
20	П-а Л.С.	5674	2015
21	М-а В.А.	2186	2016
22	П-а З.В.	2705	2017
23	Г-в З.Р.	2707	2013
24	Г-в З.Р.	11570	2013
25	Ш-к К.А.	9756	2013
26	А-о Г.В.	4442	2015
27	М-е А.М.	1858	2014
28	Б-й Е.С.	16862	2017
29	С-в Ю.Ю.	14014	2016
30	М-в А.И.	5642	2015
31	И-в Н.Г.	655	2014
32	Ш-а А.Д.	3161	2015
33	Т-а М.К.	4624	2014

№№	Пациент	№ истории болезни	год
34	Д-к К.А.	3089	2015
35	М-в И.А.	5123	2013
36	И-а К.М.	612	2014
37	К-в Р.А.	8215	2016
38	Д-в Б.А.	71	2016
39	Е-а А.К.	567	2017
40	А-а Е.А.	11257	2017
41	Д-в М.Г.	5621	2017
42	И-в М.З.	462	2017
43	А-в И.Е.	1289	2016
44	Д-в С.В.	9827	2016
45	А-в А.К.	11606	2015
46	М-н Г.В.	5959	2016
47	Е-в М.А.	13889	2015