

Инфекционные васкулиты в патогенезе демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей

Е.Ю. Скрипченко^{1,3}, Г.П. Иванова², Н.В. Скрипченко^{1,3}, В.Е. Карев¹, Е.С. Егорова¹,
Г.Ф. Железникова¹, А.В. Суrowцева¹, Е.А. Мурина¹

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

²ООО Детский медицинский центр «ВИРИЛИС», Санкт-Петербург, Россия;

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Infectious vasculitis in the pathogenesis of demyelinating diseases of the central nervous system in children

E.Yu. Skripchenko¹, G.P. Ivanova², N.V. Scripchenko¹, V.E. Karev¹, E.S. Yegorova¹,
G.F. Zheleznikova¹, A.V. Surovtseva¹, E.A. Murina¹

¹Pediatric Research Clinical Centre of Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Saint Petersburg, Russia;

²VIRILIS Pediatric Medical Centre, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

Резюме. Обследованы 69 детей в возрасте от 5 до 17 лет с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС. Этиологическая диагностика проводилась методами полимеразной цепной реакцией, иммуноцитохимии и иммуноферментного анализа. При поступлении в стационар, на 30-е сутки, через 3 и 6 мес больным проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного и спинного мозга, в крови определяли содержание десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера. Установлены достоверно более высокие показатели десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера при остром течении демиелинизирующих заболеваний ЦНС в сравнении с затяжным и, особенно, хроническим течением. У 87% пациентов выявлены возбудители: в виде моно- в 58% или микстинфекций в 42% случаев. Установлено, что при выделении вирусов в крови и/или цереброспинальной жидкости после терапии через 3 и 6 мес у больных сохраняется повышенное содержание десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов, а при отрицательных результатах наблюдается нормализация уровня десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера. Максимально высокие показатели Д-димера отмечаются у пациентов, имеющих геморрагические участки воспаления на МР-томограммах, а достоверно более высокие средние показатели десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов – у больных с множественными очагами контрастирования на МР-томограммах. Предполагается, что основной мишенью при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС у детей являются церебральные вены, поражение которых взаимосвязано с течением инфекционного процесса герпесвирусной этиологии в 80% случаев.

Ключевые слова: дети, ЦНС, демиелинизирующие заболевания, васкулит, вирусная инфекция, десквамированные циркулирующие эндотелиоциты, Д-димер.

Для цитирования: Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Карев В.Е., Егорова Е.С., Железникова Г.Ф., Суrowцева А.В., Мурина Е.А. Инфекционные васкулиты в патогенезе демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(3): 76–83. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-76-83

Sixty-nine children with demyelinating diseases of CNS aged from 5 to 17 years were examined. Etiological diagnostics was performed using the polymerase chain reaction, immune cytochemistry and enzyme immunoassay techniques. The brain and spinal cord magnetic resonance imaging (MRI) was performed, and desquamated circulating endotheliocytes and D-dimer levels in blood were determined on the day of admission to the hospital, on the 30th day, in 3 and 6 months. Significantly higher desquamated circulating endotheliocytes and D-dimer levels were established during the acute course of demyelinating diseases of the central nervous system vs. the prolonged and especially chronic one. Pathogens were detected in 87% of patients: in the form of either mono (in 58%) or mixed infections (in 42% of cases). It was found that if viruses are isolated in blood and/or cerebrospinal fluid after therapy in 3 and 6 months, the desquamated circulating endotheliocyte level remains elevated in patients, and with negative results, desquamated circulating endotheliocytes and D-dimer levels are normalized. The highest D-dimer values are observed in patients with hemorrhagic inflammatory sites on MRI, and significantly higher mean values of desquamated circulating endotheliocytes are found in patients with multiple contrasting foci on MRI scans. It is assumed that the main target in children with demyelinating CNS diseases are cerebral venules, the lesion of which is interrelated with the course of the infectious process of herpes virus aetiology in 80% of cases.

Key words: children, central nervous system, demyelinating diseases, vasculitis, viral infection, desquamated circulating endotheliocytes, D-dimer.

For citation: Skripchenko E.Yu., Ivanova G.P., Scripchenko N.V., Karev V.E., Yegorova E.S., Zheleznikova G.F., Surovtseva A.V., Murina E.A. Infectious vasculitis in the pathogenesis of demyelinating diseases of the central nervous system in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2018; 63:(3): 76–83 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-3-76-83

Васкулиты – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, характеризующихся воспалительными изменениями сосудистой стенки и периваскулярного пространства. Демиелинизирующие заболевания ЦНС традиционно не относятся к группе

васкулитов, но, согласно существующим диагностическим стандартам, нередко требуют проведения дифференциального диагноза с ними [1, 2]. Тем не менее существующие представления о патогенезе рассеянного склероза и структурные изменения при этом

заболевании, полученные при патоморфологических исследованиях, а также магнитно-резонансной томографии (МРТ), свидетельствуют о перивенулярном расположении бляшек демиелинизации, а также о расширении венул в центре очагов. При этом наличие венулы в центре очага при исследовании на сверхвысокопольных магнитно-резонансных томографах в последние годы рассматривается как один из патогномичных симптомов заболевания [3, 4]. Перивенулярное расположение очагов описано и при других демиелинизирующих заболеваниях ЦНС — диссеминированных энцефаломиелитах и оптиконейромиелите Девика. Вопросы взаимосвязи инфекции с демиелинизирующими заболеваниями также привлекают 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.

Цель исследования: установить значение инфекционного церебрального васкулита в патогенезе демиелинизирующих заболеваний ЦНС у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 69 детей в возрасте от 5 до 17 лет с различными формами демиелинизирующих заболеваний ЦНС: с диссеминированными

лейкоэнцефаломиелитами ($n=37$), клинически изолированным синдромом* ($n=8$), рассеянным склерозом ($n=20$) и оптиконейромиелитом Девика ($n=4$). Диагностика указанных заболеваний проводилась с учетом международных критериев и стандартов [5–7].

С целью диагностики васкулита у всех пациентов в сыворотке крови определяли циркулирующие десквамированные эндотелиоциты и Д-димер при поступлении, на 30-е сутки и через 3 и 6 мес. Количество десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов в сыворотке крови определяли по методу J. Hladovic (1978) в модификации Н.Н. Петрищева и соавт. (1999) [8, 9], содержание Д-димера — методом латексной агглютинации с использованием тест-систем «D-Dimer Test» компании Ф. Хоффманн-Ля Рош (Швейцария) на иммунохимическом экспресс-анализаторе Кардиак Ридер (Cardiac Reader), производитель Roche Diagnostics (Швейцария). Исследование Д-димера и десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов проводилось в лаборатории гемостазиологии Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Этиологическая диагностика с исследованием крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на ДНК герпесвирусов (1–6-го типа), а также парвовируса В19, РНК энтеровирусов и клещевого энцефалита, ДНК боррелии бургдорфери (*B. burgdorferi* s.l.) осуществлялась в лабораториях отделов вирусологических и молекулярно-биологических методов исследования и медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии. Для иммуноферментного анализа с определением IgM и IgG использовали тест-системы фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Измерения учитывались на автоматических приборах Immuno Chem2100 и Microplate Reader. Иммуноцитохимическое исследование лейкоцитарной взвеси и клеток ЦСЖ проводили в отделе тканевых и патоморфологических методов на вирусы герпеса 1–6-го типа на аппарате Autostainer A360 (Thermo, США) с учетом результатов на светооптическом микроскопе Zeiss AxioScore A1. Вся этиологическая диагностика выполнялась согласно инструкции производителя при поступлении пациента в стационар на 30-е сутки, через 3 и 6 мес.

МРТ головного и спинного мозга осуществлялась на высокопольных томографах 1,5 или 3 Т. Программа лучевого обследования включала методики следующих импульсных последовательностей: SE, FSE, IR, FLAIR, DWI, SWI для получения PD, T1- и T2-взвешенных изображений (ВИ) в трех плоскостях. Всем больным проводилось контрастное усиление изображения с использованием внутривенных препаратов омнискан или магневист в дозе 0,2 мг/кг. МРТ выполнялась при поступлении,

* Клинически изолированный синдром при рассеянном склерозе — Clinically isolated syndrome (CIS).

© Коллектив авторов, 2018

Адрес для корреспонденции: Скрипченко Елена Юрьевна — к.м.н., ст.н.с. отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; доц. кафедры психоневрологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; зав. детским неврологическим отделением Института мозга человека им. Н.П.Бехтерева, ORCID: 0000-0002-8789-4750
Иванова Галина Петровна — д.м.н., рук. отдела реанимации и интенсивной терапии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; врач-невролог ООО «Детский медицинский центр «Вирилис»
Скрипченко Наталья Викторовна — засл. деят. науки РФ, д.м.н., проф., зам. директора, рук. центра демиелинизирующих заболеваний и рассеянного склероза у детей Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; зав. кафедрой инфекционных болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7218-9346

Карев Вадим Евгеньевич — д.м.н., рук. отдела тканевых и патоморфологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней

Егорова Екатерина Сергеевна — к.м.н., н.с. отдела реанимации и интенсивной терапии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней

Железничкова Галина Федоровна — ст.н.с. отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, ORCID: 0000-0003-2943-7460

Суровцева Анна Владимировна — к.м.н., мл.н.с. отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней

Мурина Елена Александровна — д.б.н., вед. научн. сотр. отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования. Детского научно-клинического центра инфекционных болезней
197022 Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д.9

затем через 3 и 6 мес для уточнения динамики демиелинизирующего процесса. При поступлении однократно проводили МР-ангиографию и веннографию сосудов головного мозга для исключения окклюзий средних и крупных артерий и венозных синусов. Анализ полученных данных осуществлялся с помощью персонального компьютера с применением пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003-2007 и Statistica 7 для Windows, различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Среди демиелинизирующих заболеваний ЦНС преобладал диссеминированный энцефаломиелит (53,6%) и рассеянный склероз (28,9%), а клинически изолированный синдром и оптиконеуромиелит Девика диагностировались реже (в 11,6 и 5,8% случаев соответственно). У 43,4% больных демиелинизирующее заболевание ЦНС имело острое течение, у 20,3% – затяжное, у 36,2% – хроническое. Острое течение устанавливалось в случаях, когда нарастание клинической симптоматики не превышало 2 нед (в среднем $7,4 \pm 2,5$ сут). Среди пациентов с острым течением преобладали больные с диссеминированным энцефаломиелитом – 66,7% ($n=20$). Дети с клинически изолированным синдромом при поступлении имели первое клиническое проявление болезни с острым развитием симптомов. При оптиконеуромиелите Девика острое течение наблюдалось в половине всех случаев.

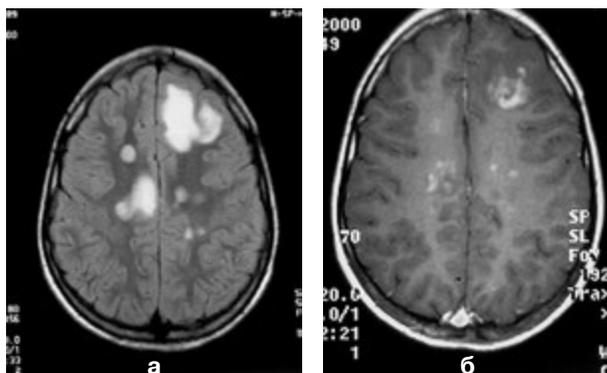


Рис. 1. МР-томограмма пациента Ш., 10 лет, диагноз: диссеминированный лейкоэнцефаломиелит цитомегаловирусной этиологии.

а – FLAIR-ИП, аксиальная плоскость. Диффузные сливные очаги демиелинизации разных размеров в белом веществе обоих полушарий головного мозга; б – T1-ВИ с внутривенным контрастированием. Множественные очаги накопления контраста в перивентрикулярных отделах, крупный очаг в виде полукольца в белом веществе левой лобной доли.

Fig. 1. MRI of a 10 year-old patient Sh., diagnosis: Disseminated leucoencephalitis cytomegalovirus etiology.

а – FLAIR, axial plane. Diffuse confluent demyelinate lesions of different size in white matter of both brain hemispheres; б – T1-WI with intravenous contrast. Multiple contrast accumulated lesions in periventricular zone, big semicircle lesion in white matter of a left front lobe.

Затяжное течение имело место у пациентов с диссеминированным энцефаломиелитом и оптиконеуромиелитом Девика. При затяжном течении чаще отмечались повторные волны в течение 3 мес, реже – медленное прогрессирование с нарастанием или сохранением клинических симптомов без изменений продолжительностью более 3–4 нед (в среднем $4,3 \pm 0,8$ нед). Среди больных с хроническим течением доминировали пациенты с рассеянным склерозом, имевшие в анамнезе в среднем $3,4 \pm 1,1$ обострения и длительность заболевания $1,5 \pm 0,8$ года. При хроническом течении диссеминированного энцефаломиелита и оптиконеуромиелита Девика продолжительность заболевания была более 6 мес, но совокупность клинико-лучевых параметров не позволяла поставить диагноз рассеянного склероза.

Среди пациентов в возрасте от 5 до 10 лет встречались только случаи диссеминированного энцефаломиелита и оптиконеуромиелита Девика. Тогда как при рассеянном склерозе и клинически изолированном синдроме возраст больных был старше 10 лет.

Клинико-радиологическая характеристика рассеянного склероза, диссеминированного энцефаломиелита, клинически изолированного синдрома и оптиконеуромиелита Девика у детей представлена в табл. 1. Большинство пациентов всех групп имели очаги, накапливающие контрастное вещество после внутривенного введения. У пациентов с диссеминированным энцефаломиелитом, клинически изолированным синдромом и оптиконеуромиелитом

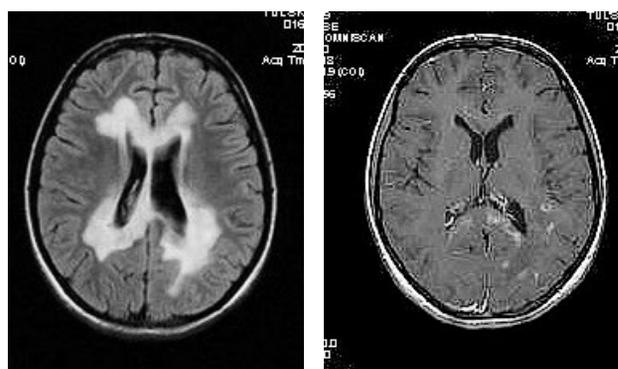


Рис. 2. МР-томограмма пациентки Т., 11 лет. Диагноз: диссеминированный лейкоэнцефаломиелит, боррелиозной этиологии.

а – FLAIR-ИП, аксиальная плоскость. Диффузные сливные очаги демиелинизации в белом веществе перивентрикулярных отделов обоих полушарий; б – T1-ВИ с внутривенным контрастированием, аксиальная плоскость. Множественные участки накопления контраста в области заднего рога бокового желудочка левого полушария.

Fig. 2. MRI of a 11 year-old patient T., diagnosis: Disseminated leucoencephalitis borreliosis etiology.

а – FLAIR, axial plane. Diffuse confluent demyelinate lesions in white matter of periventricular zone of both hemispheres; б – T1-WI with intravenous contrast, axial plane. Multiple contrast accumulated lesions in posterior corn of left hemisphere lateral ventricle.

Девика в половине случаев встречались 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. Это позволяет заключить, что наиболее поврежденные сосуды проницаемы для контраста, а менее поврежденные – только для плазмы и клеток крови (рис. 1, 2). При оптиконеуромиелите Девика во всех случаях выявлялись очаги в шейном отделе спинного мозга с накоплением контраста (рис. 3). При рассеянном склерозе были характерны участки контрастирования правильной округлой формы – в виде полукольца и кольца, а также сплошного окрашивания (рис. 4).

Частота выявления инфекционных агентов составила у детей с рассеянным склерозом и клинически изолированным синдромом 75%, при диссеминированном энцефаломиелите – 94,6%, при оптиконеуромиелите Девика – 100%. Чаще положительные результаты на инфекцию методами прямой детекции (ПЦР и иммуноцитохимия) были получены при исследовании ЦСЖ (59,3%), чем крови (40,7%).

При демиелинизирующих заболеваниях ЦНС самой частой (80,3%) оказалась герпесвирусная инфекция, при этом можно говорить о реактивации хронической инфекции в 2/3 случаев, а о первичной инфекции – только в 1/3. У больных всех групп наиболее часто выявлялся вирус Эпштейна–Барр (29,6%) и вирус варицелла зостер (26,9%), несколько реже (13%) – вирус герпеса 6-го типа. Выявлено, что при отдельных формах демиелинизирующих заболеваний ЦНС часто преобладают разные инфекционные агенты. Так, при диссеминированном энцефаломиелите самым частым возбудителем оказался вирус варицелла зостер (38,5%), при рассеянном склерозе – вирус Эпштейна–Барр и вирус герпеса 6-го типа, а оптиконеуромиелит Девика в 1/2 случаев был связан с энтеровирусной инфекцией. При клинически изолированном синдроме самыми частыми возбудителями оказались вирус Эпштейна–Барр и вирус варицелла зостер. Микстинфекция чаще встречалась при рассеянном склерозе, а моноинфекция – при диссеминированном энцефаломиелите и клинически изолированном синдроме, а при оптиконеуромиелите Девика в 1/2 случаев отмечалась моно-, а в 1/2 – микстинфекция. В группе

Таблица 1. Клинико-лучевая характеристика рассеянного склероза (РС), диссеминированного энцефаломиелита (ДЭМ), клинически изолированного синдрома (КИС) и оптиконеуромиелита Девика (ОНД) у детей, абс (%)

Table 1. Clinical and radiological characteristics of multiple sclerosis, disseminative encephalomyelitis, clinical isolated syndrome and Devic's neuromyelitis in children, (%)

Характеристика	РС (n=20)	ДЭМ (n=37)	КИС (n=8)	ОНМ (n=4)
Средний возраст, годы	13,5±1,9	9,7±1,1	11,4±1,2	10,9±2,5
Головная боль	15 (75)	30 (81)	5 (62,5)	2 (50)
Рвота, тошнота	2 (10)	8 (21,6)	1 (12,5)	2 (50)
Очаговая церебральная симптоматика полушарная*	18 (90)	35 (94,5)	6 (75)	0
Очаговая мозжечковая симптоматика	15 (75)	18 (48,6)	6 (75)	3 (75)
Очаговая стволовая симптоматика	9 (45)	12 (32,4)	3 (37,5)	2 (50)
Очаговая спинальная симптоматика	10 (50)	8 (21,6)	2 (25)	4 (100)
Нарушение сознания	0	14 (37,8)	0	1 (25)
Нарушение зрения (ретробульбарный неврит одно- и двусторонний)	14 (70)	6 (16,2)	4 (50)	3 (75)
Эпилептические приступы	0	6 (16,2)	0	0
Плеоцитоз в ЦСЖ, число клеток в 1 мкл ($M \pm m$)	35±10	108±22	21±12	72±28
Очаги на T2-ВИ (или FLAIR) в головном мозге	20 (100)	34 (91,7)	8 (100)	3 (75)
Очаги на T2-ВИ в спинном мозге	18 (90)	10 (27)	2 (25)	4 (100)
Количество пациентов, имеющих очаги в головном и/или спинном мозге в T2-ВИ размером >2 см	3 (15)	27 (73)	6 (75)	4 (100)
Очаги на T1-ВИ гипоинтенсивные	19 (95)	21 (56,7)	4 (50)	3 (75)
Геморрагические очаги на SWI или T1-ВИ	0	4 (21,6)	0	1 (25)
Очаги в веществе головного и/или спинного мозга, накапливающие контрастирующее вещество на T1-ВИ	20 (100)	30 (81)	6 (75)	3 (75)

Примечание. * – Очаговая неврологическая симптоматика, связанная с поражением полушарий большого мозга, глубоких и/или поверхностных отделов.

пациентов с микстинфекцией, имевших положительные результаты на два или более агента, доминировала герпесвирусная инфекция, реже – клещевая (боррелия бургдорфери + вирус клещевого энцефалита).

У большинства пациентов (95%, $n=57$) были выявлены в крови специфические IgG, реже – IgM (15%, $n=9$), которые совпадали с результатами прямой диагностики, подтверждая течение инфекционного процесса. Титры специфических IgG увеличивались в 3–4 раза при повторном обследовании при развитии неврологической симптоматики. Установлены этиологические особенности в зависимости от характера течения заболеваний. Так, при остром течении различных форм демиелинизирующих заболеваний ЦНС доминировал вирус варицелла зостер (73%, $n=22$), при затяжном – вирус Эпштейна–Барр (42,9%, $n=6$) и цитомегаловирус (28,6%, $n=4$), а также боррелия бургдорфери – (28,6%, $n=4$), а при хроническом – микстинфекция (вирус Эпштейна–Барр + вирус герпеса 6-го типа) была диагностирована в 80% ($n=12$) случаев.

У всех пациентов с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС при первом обследовании наблюдалось повышение содержания десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера ~ в 1,5–3 раза выше нормы. Максимально высокие показатели с повышением содержания Д-димера наблюдались у пациентов с диссеминированным энцефаломиелитом при остром течении, а средние показатели у больных этой группы были достоверно выше, чем при рассеянном склерозе. У пациентов с клинически изолированным синдромом по содержанию десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов не выявлено различий с диссеминированным энцефаломиелитом, но уровень Д-димера оказался достоверно ниже. Не получено различий между пациентами с клинически изолированным синдромом и оптиконеуромиелитом Девика по содержанию Д-димера и десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов; показатели были выше нормы (в 2 раза) в обеих группах.

Динамика после терапии выявила более быстрое снижение показателей в группе диссеминированного энцефаломиелита. Так, уровень Д-димера снижался в среднем в 2 раза на 30-е сутки и не превышал норму при последующих обследованиях через 3 и 6 мес. В отличие от Д-димера уровень десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов у больных с этим заболеванием восстанавливался медленнее, снижаясь на 16% к 30-м суткам и на 44,5% через 3 мес, достигнув нормы к 6 мес. У пациентов с рассеянным склерозом показатели имели тенденцию к снижению при повторных обследованиях, но нормализовались только у 33% больных. У 4 пациентов, развивших новые клинко-лучевые обострения через 3 мес, наблюдалось повторное повышение содержания как Д-димера, так и десквамированных

циркулирующих эндотелиоцитов. У остальных детей с рассеянным склерозом, не имевших за период наблюдения обострений, параметры оставались умеренно повышенными на протяжении всех исследований. У пациентов с клинически изолированным синдромом и оптиконеуромиелитом Девика также отмечалось более быстрое восстановление до нормы показателей Д-димера и более продолжительное – показателей десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов.



Рис. 3. МР-томограмма больной Ш., 13 лет. Диагноз: оптиконеуромиелит энтеровирусной этиологии.

T1-ВИ с внутривенным введением контраста. Очаг накопления контрастного вещества в очаге демиелинизации в области шейного отдела спинного мозга.

Fig. 3. MRI of a 13 year-old patient Sh., diagnosis: Opticoneuromyelitis enteroviral etiology.

T1-WI with intravenous contrast. One contrast accumulated demyelinated lesion in cervical spinal cord zone.

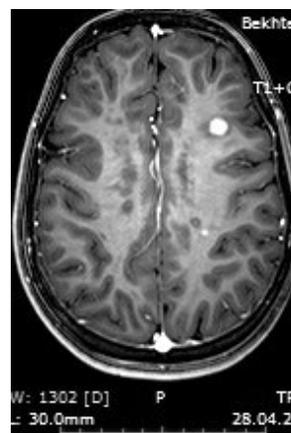


Рис. 4. МР-томограмма пациентки Д., 13 лет. Диагноз: рассеянный склероз, рецидивирующе-ремиттирующее течение. Хроническая сочетанная герпесвирусная инфекция (вирус герпеса 6-го типа + вирус Эпштейна–Барр).

T1-ВИ с внутривенным контрастированием. Два очага накопления контрастного вещества округлой формы в очагах демиелинизации в левом полушарии.

Fig. 4. MRI of a 13 year-old patient D., diagnosis: Multiple sclerosis, relapsing-remitting. Chronical mixt herpesvirus infection (herpesvirus 6 type and Epstein–Barr virus).

T1-WI with intravenous contrast. Two contrast accumulated demyelinated lesions round form in left hemisphere.

При анализе указанных параметров в зависимости от течения демиелинизирующего заболевания установлено, что при остром течении показатели Д-димера в среднем составили $1358,3 \pm 356,5$ мкг/мл, а показатели десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов – $12,2 \pm 2,5$ в 1 мкл, в 82% случаев сохранялись на высоких цифрах к 30-м суткам и снижались до нормы через 3 мес. При затяжном течении отмечалось более продолжительное восстановление показателей к 6 мес. При обострениях заболеваний выявлено меньшее по значению повышение уровня Д-димера и десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов (в среднем 825 ± 188 мкг/мл и $6,4 \pm 0,5$ в 1 мкл.).

Проведено сравнение показателей эндотелиальной дисфункции и тромбообразования в двух группах, различающихся динамикой инфекционного процесса. Первую группу составили 10 пациентов, у которых сохранялись положительные результаты ПЦР и/или иммуноцитохимии в крови и/или ЦСЖ после курса терапии (табл. 2). Все 10 пациентов имели хроническую герпесвирусную инфекцию, в том числе 8 детей – вирус Эпштейна–Барр + вирус герпеса 6-го типа, а 2 пациента – вирус Эпштейна–Барр + цитомегаловирус. Во 2-ю группу вошли 30 пациентов с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС, у которых при обследовании на 30-е сутки, через 3 и 6 мес после терапии инфекция не определялась, а также наблюдалось снижение титра специфических антигенов в крови.

Анализ показал, что на 30-е сутки показатель Д-димера был выше нормы у 1/2 пациентов 2-й группы и у всех пациентов 1-й группы, а средние параметры оказались выше нормы в обеих группах. При обследовании через 3 мес содержание Д-димера во 2-й группе достигло нормы, а содержание эндотелиоцитов восстановилось в большинстве случаев (73,3%, $n=22$), но средние показатели десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов остались

выше нормы ~ на 27,5%. Выявлена зависимость между повышением содержания десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов в периферической крови через 6 мес и хроническим течением сочетанной герпесвирусной инфекции. Так, у пациентов 1-й группы количество клеток через 6 мес увеличилось по сравнению с обследованием через 3 мес, а у пациентов 2-й группы – снизилось до нормальных показателей. Это позволяет заключить, что хроническая эндотелиальная дисфункция при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС взаимосвязана с хроническим течением инфекции.

Показатели эндотелиальной дисфункции и нарушений тромбообразования также были исследованы в группе пациентов с диссеминированным энцефаломиелитом в зависимости от параметров МРТ. Максимальное повышение уровня Д-димера (1690 ± 296 мкг/мл) отмечалось в группе детей с наличием геморрагического компонента в очагах, а достоверно меньшее значение получено в группе детей, не имевших очагов с контрастным усилением. Десквамированные эндотелиоциты имели наиболее высокий средний показатель в группе с множественными очагами накопления контраста. Наименьшее количество ($9,4 \pm 1,8$) десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов определялось у пациентов с небольшим числом очагов контрастирования и при их отсутствии ($11,2 \pm 1,6$).

Обсуждение

Полученные в исследовании результаты и данные литературы позволяют предположить, что при рассеянном склерозе и других демиелинизирующих заболеваниях ЦНС воспалительный процесс происходит в церебральных венах, повреждение которых определяет повышение количества десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов и содержания Д-димера. Не исключается, что при остром демиелинизирующем процессе, таком как диссеминирован-

Таблица 2. Динамика показателей десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов – ДЦЭ (в 1 мкл) и Д-димера (мкг/мл) при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС у детей в двух группах, различающихся результатами детекции возбудителей методами ПЦР и/или иммуноцитохимии после курса терапии ($M \pm m$)

Table 2. Dynamics of desquamated circulating endotheliocytes (cytes/mcl) and D-dimer (mcg/ml) in serum in children with demyelinating diseases of the CNS, who were divided into two groups on the etiology (detected by PCR and/or immunocytochemistry) after therapy ($M \pm m$)

Группа пациентов	2-е обследование (30-е сутки)		3-е обследование (через 3 мес)		4-е обследование (через 6 мес)	
	ДЦЭ	Д-димер	ДЦЭ	Д-димер	ДЦЭ	Д-димер
1-я ($n=10$)	$7,2 \pm 1$	756 ± 146	$6,1 \pm 1,4$	590 ± 189	$7,1 \pm 2,0$	506 ± 111
2-я ($n=30$)	$6,2 \pm 1,5$	656 ± 155	$5,1 \pm 1,7$	460 ± 123	$3,5 \pm 0,9$	408 ± 109
Норма	2–4	<550	2–4	<550	2–4	<550
p_{1-2}	>0,05	>0,05	>0,05	0,02	0,002	0,04

Примечание. * В 1-ю группу включены пациенты, имеющие (положительные) результаты на 1 или более инфекционный агент в крови или крови и ЦСЖ в течение всех обследований после курса терапии; 2-ю группу составили пациенты, имевшие (отрицательный) результат на инфекционные агенты крови или крови и ЦСЖ при всех повторных обследованиях после терапии.

ный энцефаломиелит, возможно, поражение и мелких сосудов артериального звена.

При обследовании группы пациентов ($n=69$) с демиелинизирующими заболеваниями ЦНС в 87% случаев обнаружены различные инфекционные агенты и показано, что развитие демиелинизирующего процесса взаимосвязано с течением инфекционного, в основном вирусной природы [10, 11]. В настоящей работе выявлена взаимосвязь между течением хронической сочетанной (или микст-) инфекции у больных и повышенным содержанием эндотелиоцитов в периферической крови. Инфекционные агенты, чаще вирусы способны персистировать в эндотелии сосудов, а также в иммунокомпетентных клетках, участвующих в воспалении, могут при реактивации проникать в сосуды из ганглиев по вегетативным нервам. Применение этиотропной терапии при инфекционных васкулитах является решающим фактором для течения и исходов болезни, что определяет необходимость поиска возбудителей в каждом конкретном случае.

Современные международные рекомендации по терапии васкулитов включают преимущественно иммуносупрессирующие препараты разнонаправленного действия в зависимости от варианта васкулита: кортикостероиды, цитостатики (циклофосфамид, азатиоприн, метотрексат), моноклональные антитела (ритуксимаб, инфликсимаб), антицитокинотерапию (анти-ФНО- α , анти-интерлейкин-6R) и др. Указанные группы препаратов, как известно, в ряде случаев могут сами быть причиной реактивации персистирующих инфекций. В связи с этим поиск инфекционных агентов при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС с последующим применением этиотропной терапии является крайне актуальным. Кроме того, исследование

десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера может быть использовано для диагностики воспаления церебральных сосудов, уточнения рисков повышения тромбообразования при демиелинизирующих заболеваниях ЦНС у детей и необходимости включения в отдельных случаях в комплексную терапию антиагрегантов и антикоагулянтов.

Выводы

1. Максимально высокие показатели десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера наблюдаются у пациентов с острым течением демиелинизирующего процесса, а при затяжном и особенно при хроническом течении показатели достоверно ниже, что свидетельствует об уменьшении выраженности васкулита при повторных обострениях и при более продолжительном течении болезни.
2. При демиелинизирующих заболеваниях ЦНС является моно- (58%) или микстинфекция (42%), этиологическая структура которой различается в зависимости от течения демиелинизирующего процесса.
3. Выявление герпесвирусов в течение 6 мес наблюдается у пациентов с рассеянным склерозом и ассоциируется с повышением содержания эндотелиоцитов, а отрицательные результаты детекции возбудителей после терапии – с восстановлением нормальных параметров десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера и регрессом клиничко-лучевых изменений.
4. Показатели десквамированных циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера взаимосвязаны с выраженностью церебрального васкулита по данным МРТ.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Calabresi P.A. Multiple sclerosis and demyelinating conditions of central nervous system. Multiple sclerosis and demyelinating conditions 2012; 2471–2480.
2. Höftberger R., Lassmann H. Inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. Handb Clin Neurol 2017; 145: 263–283. DOI: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00019-5
3. Filippi M., Rocca M. A., Ciccarelli O., De Stefano N., Evangelou N., Kappos L. et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. Lancet Neurol 2016; 15: 292–303. DOI:10.1016/S1474-4422(15)00393-2
4. Mistry N., Abdel-Fahim R., Samaraweera A., Mougín O., Tallantyre E., Tench C. et al. Центральные вены на T2-взвешенной МРТ 3 Тл головного мозга позволяют отличить очаги рассеянного склероза от микроангиопатических очагов. Multiple sclerosis J (русское изд-е) 2017; 3 (1): 121–127. DOI:10.1177/1352458515616700 [Mistry N., Abdel-Fahim R., Samaraweera A., Mougín O., Tallantyre E., Tench C. et al. Central brain veins on 3 Tesla T2-MRI help to differ multiple sclerosis lesions from microangiopathy lesions. Multiple sclerosis J. (Russian version) 2017; 3 (1): 121–127. (in Russ) DOI:10.1177/1352458515616700]
5. Polman Ch., Reingold S.C., Banwell G., Clanet M., Cohen J.A., Filippi M. et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011; 49: 292–302. DOI:10.1002/ana.22366
6. Krupp L.B., Tardieu M., Amato M.P., Banwell B., Chitnis T., Dale R.C. et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revision to the 2007 definitions. Multiple Sclerosis 2013; 19 (10): 1261–1267. DOI: 10.1177/1352458513484547
7. Wingerchuk D.M., Banwell B., Bennett J., Cabra Ph., Carroll W., Chitnis T. et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015; 14: 177–189. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729
8. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. Physiol Bohemoslov 1978; 27 (2): 140–144.
9. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови. Клиническая лабораторная диагностика 2001; 1: 50–52. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2). [Petrishev N.N., Berkovich O.A.,

Vlasov T.D. Diagnostical value of desquamated endothelial cytes in blood. Russian Clinical Laboratory Diagnostics 2001; 1: 50–52. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(2) (in Russ)]

10. Скрипченко Н.В., Егорова Е.С., Алексеева Л.А. Дисбаланс состояния эндотелия и свертывающей системы при гнойных менингитах у детей. В кн.: Гнойные менингиты у детей. Руководство для врачей. Под ред. Н.В. Скрипченко, Ю.В. Лобзина, А.А. Вильниц. СПб: СИНЕЛ, 2017; 96–100. [Skrpichenko N.V., Egorova E.S., Alekseeva L.A. The imbalance of endothelium and blood coagulation system in children with pure meningitis. In: Pure

meningitis in children. Medical guidelines. N.V. Skripchenko, Yu.V. Lobzin, A.A. Vilnitz (eds). St.Petersburg: SINEL, 2017; 96–100. (in Russ)]

11. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Суровцева А.В. Демиелинизирующие заболевания нервной системы у детей. Этиология, клиника, патогенез, диагностика, лечение. М: «Комментарий» 2016; 352. [Skrpichenko N.V., Ivanova G.P., Skripchenko E.Yu., Syrovtsseva A.V. Demyelinating diseases of the central nervous system in children. Etiology, clinic, pathogenesis, diagnostics, therapy. M: Commentarij 2016; 352. (in Russ)]

Поступила 27.03.18

Received on 2018.03.27

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.