

**РАССЕЯННЫЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ У ДЕТЕЙ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ****Ш. Т. Ниёзов, Н. Н. Абдуллаева, А. Т. Джурабекова**

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

**Ключевые слова:** рассеянный энцефаломиелит, дети и подростки, экспериментальные исследования, мыши, масс-спектрометрия озонированного церебролизина, шкала FIM.

**Таянч сўзлар:** тарқоқ энцефаломиелит, болалар ва ўсмирлар, экспериментал тадқиқотлар, сичқонча, озонланган церебролизиннинг масс-спектрометрияси, FIM шкаласи.

**Key words:** disseminated encephalomyelitis, children and adolescents, experimental studies, mice, mass spectrometry of ozonated cerebrolysin, FIM scale.

Рассеянный энцефаломиелит по данным ВОЗ за 2021 год варьирует от 0,52 до 4,4 на 100 тыс. населения. За 5 лет в Самаркандской области зафиксированы 172 пациента среди детского населения с РЭМ. Работа проведена в 3-х этапах, в 1 этапе – экспериментальном, зараженным мышам проводился забой, до и после предложенного лечения, 2 этап – как продолжение, изучали масс спектрический анализ озонированного церебролизина, на 3 этапе – с разрешения фармкомитета Республики Узбекистан, детям и подросткам с рассеянным энцефаломиелитом, оптимизировали лечение озонированным церебролизином, на основании клинических данных по шкалам FIM, инструментальных и нейровизуализационных методов до и после лечения, с подсчетом суммарного балла, представлены результаты проведенного исследования.

**БОЛАЛАРДА ТАРҚАЛАНГАН ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ, ДИАГНОСТИКА ВА ДАВОЛАШ****Ш. Т. Ниёзов, Н. Н. Абдуллаева, А. Т. Джурабекова**

2021 йил учун ЖССТ маълумотларига кўра, кўп энцефаломиелит 0,52 дан 4,4 минг аҳолига 100 дан фарқ қилади. Самарқанд вилоятида 5 йил давомида ТЭМ билан касалланган болалар орасида 172 бемор қайд этилди. Иш 3 босқичда олиб борилди, 1 - босқичда-экспериментал, касалланган сичқонлар сўйилди, тавсия этилган даволашдан олдин ва кейин, 2 – босқич-давоми сифатида озонланган церебролизин массивий спектрал таҳлили ўрганилди, 3-босқичда-Ўзбекистон Республикаси фармацевтика Комитети рухсати билан, тарқоқ энцефаломиелит билан касалланган болалар ва ўсмирлар, озонланган церебролизин билан даволаш оптималлаштирилди, FIM шкаласи бўйича клиник маълумотлар, даволанишдан олдин ва кейин инструментал ва нейровизуализацион усуллари асосида умумий баллини ҳисоблаш билан тадқиқот натижалари келтирилган

**DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS IN CHILDREN, DIAGNOSIS AND TREATMENT****Sh. T. Niyozov, N. N. Abdullayeva, A. T. Djurabekova**

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

Disseminated encephalomyelitis, according to WHO data for 2021, varies from 0.52 to 4.4 per 100,000 population. For 5 years in the Samarkand region, 172 patients with REM were recorded among the child population. The work was carried out in 3 stages, in stage 1 - experimental, infected mice were slaughtered, before and after the proposed treatment, stage 2 - as a continuation, we studied the mass-spectrum analysis of ozonized cerebrolysin, in stage 3 - with the permission of the Pharmaceutical Committee of the Republic of Uzbekistan, children and adolescents with disseminated encephalomyelitis, optimized treatment with ozonated cerebrolysin, based on clinical data on FIM scales, instrumental and neuroimaging methods before and after treatment, with the calculation of the total score, the results of the study are presented.

Рассеянный энцефаломиелит – это аутоиммунное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы [1, 3]. Демиелинизация головного и спинного мозга чаще всего развивается без причины (идиопатическая форма) или толчком к заболеванию является перенесенная вирусная инфекция, вакцинирование [4, 8]. Воздействие вируса на нервную систему доказать напрямую сложно, предположительно, это связано и обусловлено молекулярной мимикрией (благодаря сходству между антигенами вируса), либо это связано с сенсибилизацией к основному белку миелина [5, 9]. Многочисленная команда неврологов, непосредственно занимающихся проблемой энцефаломиелита, склонна считать, что восприимчивость к заболеванию связана с сочетанием нескольких факторов, генетических и экологических [2, 6]. Для заболевания характерна сезонность, в холодное время, в гендерном отличии к заболеванию привержены мальчики 1,3:1. Зарубежные авторы, описывая заболевание, в пубертатном возрасте, говорят о монофазности процесса, что дает возможность сравнивать патологический процесс в едином механизме с рассеянным склерозом, объеди-

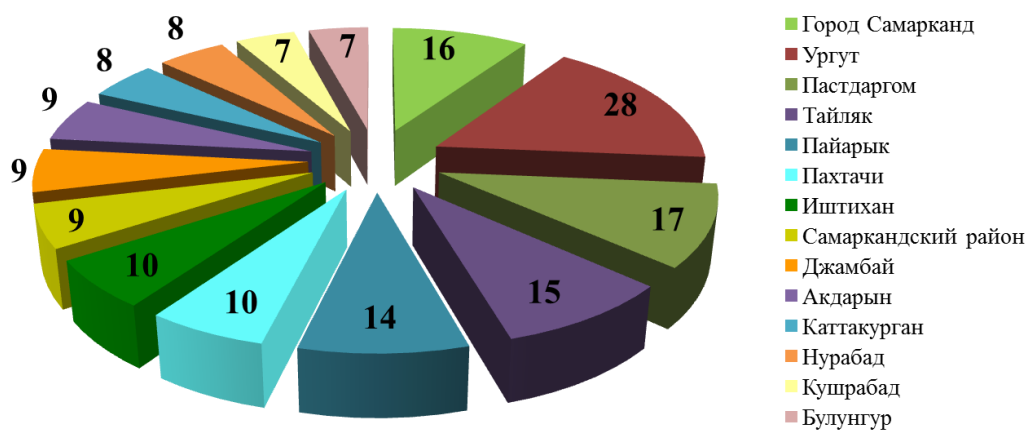


Рис. 1. Распространенность РЭМ в Самаркандской области.

нив в один блок G35-G37 по МКБ-10, как демиелинизирующие заболевания [7, 10]. Если представить характер заболевания по патоморфологическим параметрам поражения, то это преимущественно белое вещество головного и спинного мозга, в виде множественных очагов демиелинизации, разбросанных, и разных по величине, особенностям клеточной реакции вокруг очага [8, 6]. В самих участках демиелинизации обнаруживают грубые изменения в миелиновых оболочках и осевых цилиндрах, и наряду с ними дистрофические дисциркуляторные явления [10, 4], что в итоге, нейровизуализационно, соответствует расположению воспалительного инфильтрата [5, 1]. Распространенность рассеянного энцефаломиелита, прежде всего, зависит от региона (больше всего холодные зоны, северная часть), и затем от социально-экономических показателей, приблизительно варьирует от 0,52 до 4,4 на 100 тыс. населения, по данным ВОЗ за 2021 год.

За пятилетний период, с 2015 по 2021 годы, в Самаркандской области, зарегистрировано среди детского населения 172 пациента с оптикомиелитом, лейкоэнцефалитом, стволовым энцефалитом, рассеянным энцефалитом. Важно отметить, что после г. Самарканда, больше всего зафиксировано больных - в Ургутском районе (рис.1), где высокая численность населения; соблюдаются традиции родственных браков; горная местность (по многим литературным источникам, эти показатели рассматриваются как факторы, предрасполагающие к заболеванию [7, 3]), но в значительной части случаев, причина заболевания остается неясной.

Рассеянный энцефаломиелит начинается остро, сопровождается выраженными обще-мозговыми расстройствами, может развиваться спонтанно. В таких случаях существует необходимость дифференцирования, схожих по клинике демиелинизированных заболеваний. Так, для диффузно-диссеминированного склероза характерно поражение спинного и головного мозга, а начальные проявления характеризуются нарушением психики (потеря навыков), апраксией и генерализованными судорожными приступами. Болезнь Девика (острый оптикомиелит), тяжелое течение, с поражением зрительного нерва, с полной потерией зрения, и в большинстве случаев с летальным исходом. Болезнь Бало, начинается лихорадкой, быстро прогрессирует, также имеются нарушения зрительные и двигательные, эпилептические приступы, смерть наступает за несколько месяцев. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия, частые эпилептические приступы приводят к развитию деменции. Лейкоэнцефалит периаксиальный, поражает мальчиков, начало с расстройства зрения и слуха (и как следствие, расстройства речи), довольно таки быстро прогрессирует, смерть наступает в течение года [9, 7, 5]. С учетом вышеизложенных литературных обзорных фактов, проблема рассеянного энцефаломиелита среди детского населения, остается актуальной и нуждается в исследовании.

**Цель работы.** Изучить клинико-параклинические и экспериментальные аспекты рассеянного энцефаломиелита (РЭМ) у детей, с разработкой и оптимизацией тактики лечения.

**Материал и методы исследования.** Работа подразделена на три этапа. **1 этап** - экспе-

риментальный, где подопытные мыши, подвергались искусственному заражению, РЭМ. Животные через 5-6 часов, заражения отказывались принимать пищу, через 20 часов становились агрессивными, нападали друг на друга, отмечалась повышенная чувствительность к свету, шуму. На 7-10 сутки, животные гиподинамичны, постоянно находились в одном положении. На 1-2 сутки, на фоне общего истощения, выявлялись парезы, преимущественно в задних конечностях. В нескольких случаях на 15 сутки присоединялись судорожные симптомы. Животные, на каждом из отмеченных периодов, разделялись для забоя, где в лабораторных условиях производилось макро- и микро-диагностирование. Из общего числа животных, каждый этап забоя фиксировался, в конце остались мыши для проведения экспериментального лечения, и соответствующая диагностика проводилась методом забоя, для выяснения эффективности предложенной терапии. **2 этап** – был необходим для выяснения пептидного спектра, озонированного нейропротектора, в частности препарата церебролизин, методом суммарной ионной хроматограммы. Для получения, озонированного церебролизина, использовали аппарат «OZONATOR O-1», с помощью которого озонкислородная газовая смесь пропусклась через флакон ёмкостью 100 мл, со стерильным 0,9% раствором натрия хлорида и церебролизина, в течение 5-15 мин, для получения необходимой концентрации аминокислот, (принимая во внимание дозозависимый эффект озона, необходимо строго соблюдать режим дозирования). Дозирование соблюдалось по общепринятым правилам, где высокая концентрация от 2,5 до 4 мг/л используется при бактерицидном действии (сепсис), а низкие от 0,5 до 2,0 мг/л, только в случаях заживления дефекта ткани и регенерации [5, 8, 10]. В дальнейшем оценка проведенного анализа представлена в виде масс-спектрометрических рисунков. **3 этап** – использование вышеизложенных экспериментальных данных, в практике (с разрешения фармкомитета Республики Узбекистан), 36 детей с диагнозом рассеянный энцефаломиелит (РЭМ), прошли комплексное обследование и лечение, на базе детского неврологического отделения 1-Клиники СамМГУ. Комплексное обследование включало: клинико-неврологический осмотр в динамике, лабораторный анализ, инструментальную диагностику (ЭЭГ), нейровизуализацию МРТ (головного и спинного мозга); клинико-неврологический дефицит обследованных оценивали с помощью шкалы FIM (шкала функциональной независимости), модифицированной для детского возраста, с подсчетом суммарного клинического балла по показателям шкалы. Статистическая обработка результатов проводилась на индивидуальном компьютере, с использованием стандартных показателей Стьюдента.

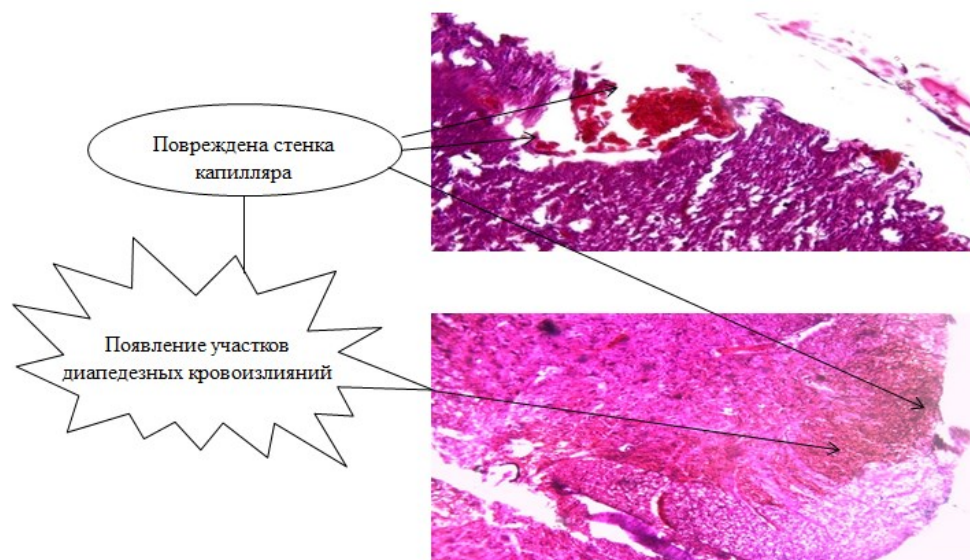
**Результат исследования.** В соответствии с предложенными этапами проведения исследования, на 1 этапе, на 20 сутки макроскопический анализ показал, выраженные признаки воспаления в веществе мозга, покраснение, сглаженность мозговых извилин, застой кровеносных сосудов головного мозга, отечность. На 30 сутки – отмечено усиление отека, увеличение количества ликвора, на разрезе обнаружены серо-желтые участки некроза. В тоже время, микроскопические показатели, на 5 сутки, воспалительные очаги, больше фиксированные в перивентрикулярной зоне белого вещества полушария и спинного мозга, а в приграничных зонах белого вещества, ткань мозга рыхлая, меньшей плотности. На 12 сутки, процесс распада, макрофагальная реакция (рис. 2).

В клетках промежуточного мозга прослеживается дилатация кровеносных сосудов, в периваскулярной зоне формируется светлая отечная зона, со значительным расширением вен, наличием веноулярного стаза крови, что свидетельствует о ярком проявлении заболевания, отмечена реакция глиальных элементов и сосудов микроциркуляторного русла. С самого начала, нервные клетки подвергались частичному и



Рис. 2. Макроскопическая картина головного мозга экспериментальной мыши на 29-30 сутки от момента заражения.

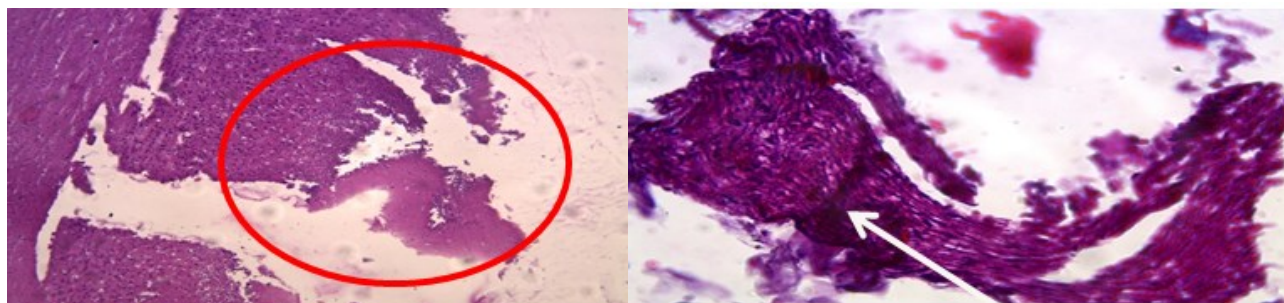




диффузному распаду, при этом обнаружен лизис миелиновых структур (рис. 3).

Изменения в глии отмечены выраженностью, размножением ее клеток и появлением среди них дегенеративных форм, на 17-18 сутки. При этом пролиферативные процессы глиальной ткани носили то очаговый,

Рис. 3. Микроскопическая картина мозга экспериментальных мышей.



Некроз ткани головного мозга и очаг энцефаломалиции

Рубец воспалительного очага

Рис. 4. Микроскопическая картина мозга экспериментальных мышей.

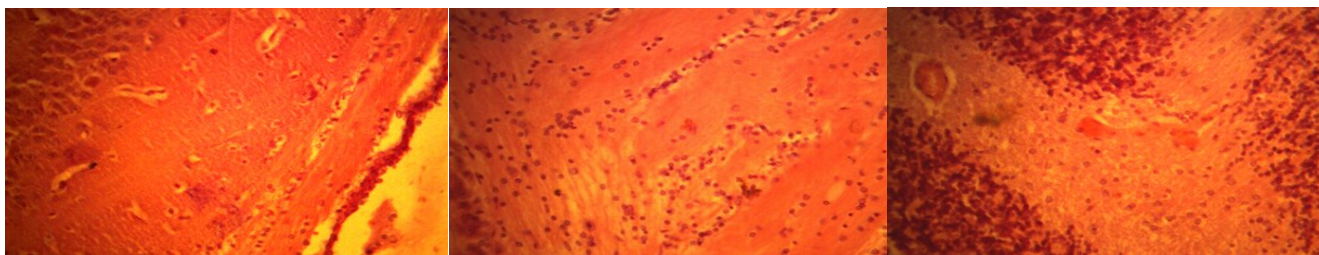
то диффузный характер (рис. 4).

В более длительные сроки (25-35 сутки) заболевания, увеличивалась степень распада и энцефаломалиция мозговой ткани в очаге воспаления, лейкоцитарная инфильтрация с периваскулярным и перичеллюлярным отеком в окружении нервной ткани.

Таким образом, результаты первого этапа исследования указывают на развитие явлений связанных с активацией и выработкой факторов повреждения глиальными клетками и клетками стенок сосудов, где далее происходят деструктивно-некротические изменения в очаге воспаления, и как следствие, ответные воспалительно-регенеративные реакции. Окончательная патоморфологическая картина формировалась на 32-33 сутки, в результате, в белом веществе выявлялись нежные и грубоволокнистые рубцы.

Второй этап был не менее важным, цель данного этапа, прежде всего заключалась в оптимизации лечения, а на втором плане изучении структуры нейропротектора (церебролизин) с озонированием.

Группа подопытных животных, искусственно зараженных, не подвергшихся забою, разделена на три подгруппы. В первой подгруппе (1 пгр) проводилось традиционное лечение; во 2 пгр к традиционному лечению (противовоспалительное, противотечное) дополнительно использовали введение церебролизин; 3 пгр - к традиционному лечению добавляли озонированный церебролизин. Оценка анализа результатов проведенной терапии, изучалась вновь по макро- и микроструктурным изменениям головного и спинного мозга, после забоя животных. В 1 пгр наблюдалась положительная динамика, после лечения в виде уменьшения размеров периваскулярных и перичеллюлярных отеков нервной ткани (рис. 5). Но, проявлялись участки разрыхления, с незначительными по интенсивности пролиферативными процессами, приводящие в итоге к формированию спаек, а на границах долей (теменной,



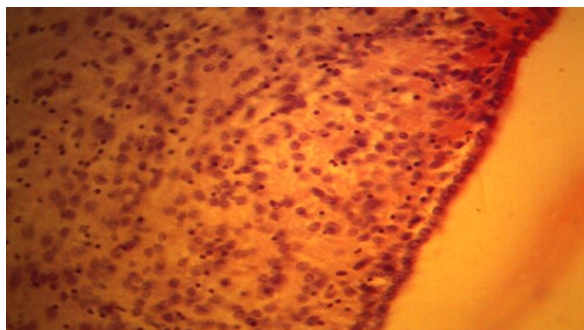
<p>1 группа. Применение традиционного лечения. Эпендима боковых желудочков отёчна, распад эпендимоцитов, перичеллюлярный отёк, множественные очаги демиелинизации.</p>	<p>2-А группа. Введено 0,05 мл церебролизина в хвостовую вену. Повышение количества микроглиальных и макрофагальных клеток. Появление пенистых телец в цитоплазме клеток, еденичные очаги демиелинизации.</p>	<p>2-Б группа. Введено 0,1 мл церебролизина в хвостовую вену. Значительное разрыхление и разжижение ткани мозга крыс. Сильнее выражен перичеллюлярный отёк, усилен физиологический апоптозаптоз.</p>
--	---	--

*Рис. 5. Морфологическая картина после проведенной терапии с различными дозами церебролизина.*

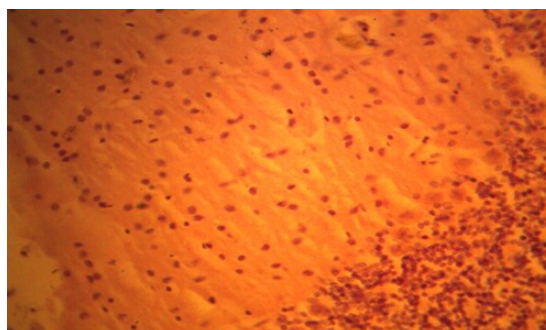
лобной и височной) выделялись единичные плотные рубцы.

2 пгр получала, помимо традиционной терапии, церебролизин в дозе 0,05 мл на мышшь с массой тела 180-200 граммов, срок лечения составлял 20 дней и в морфологической картине наблюдались следующие изменения: размеры периваскулярных и перичеллюлярных отеков резко изменены в субэпиндимальных зонах ткани мозга, отмечались очаговые пролиферативные, компенсаторного характера астроциты.

В 3 пгр, традиционная терапия сочеталась с озонированным церебролизином, где идет четкая динамика в положительную сторону как по клиническим, так и по морфологическим признакам. Микроструктура в нервной ткани обнаруживала единичные, с трудом заметные, малых размеров отеки. Не наблюдалась пролиферация в структурах коры и глии. Размеры цитоплазмы астроцитов одинаковые, очень редко прослеживались мононуклеарно-макрофагальные макрофаги (рис. 6).



На 20 день от начала лечения. В стенках бокового желудочка мозга эпендимоциты однородные. Субэпиндемальные сосуды полнокровны



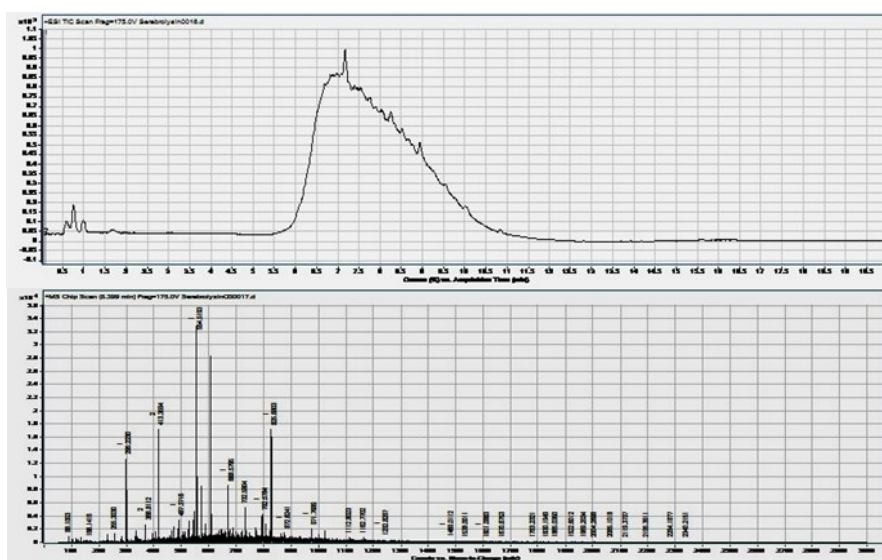
На 45-50 день от начала лечения. Умеренное разрежение и легкое разрыхление межклеточной стромы головного мозга.

*Рис. 6. Морфологическая картина после проведенной традиционной терапии и озонированного церебролизина (3 подгруппа).*

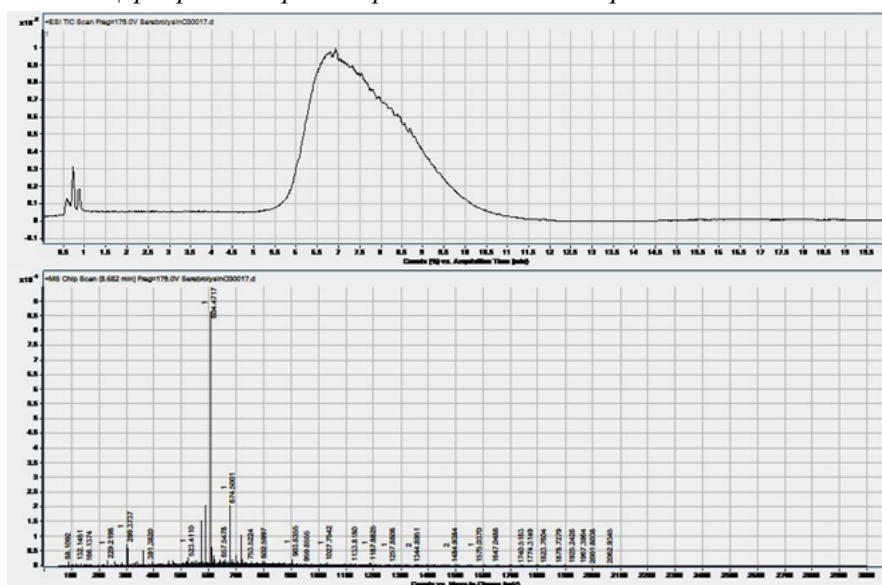
Регенерация трофики в самих клеток стимулировала их компенсаторные возможности, возросло количество гмперхромных клеток и одновременно, снизилось количество гипохромных нейронов. Наблюдались количественные нейрональные перестройки, изменения нейрональных связей, реакция глиальных элементов, изменилась структура и функция нейрона, улучшилась жизнеобеспеченность нейрона, включая нейроглию. Главное, не обнаружено рубцевание ткани, следовательно, предложенное лечение, с озонированием церебролизина намного эффективнее, даже в поздние сроки начатого лечения.

Методика озонирования церебролизина, описана выше, для полноты проведенного исследования, было разработано графическое описание изменений в структуре препарата под воздействиями озонирования. Так, данные масс – спектра показали, что в составе церебро-





*Церебролизин растворенный в дистиллированной воде.*



*Озонированный церебролизин.*

*Рис. 7. Масс спектрометрический анализ церебролизина.*

36 детей с диагнозом рассеянный энцефаломиелит, прошли обследование (комплексное), а затем лечение, с разделением на 2 подгруппы. Первая подгруппа А (20) получала традиционную терапию, подгруппа Б (16) традиционное лечение с озонированным церебролизинном. При поступлении, неврологическая симптоматика отмечалась многообразно, и все же имелись общие признаки органического нарушения, на которые делался упор во время осмотра и постановки диагноза.

Пирамидный синдром прослеживался от незначительных пирамидных знаков до гемипареза. Мозжечковый синдром в пределах минимальной интенции до грубой атаксии или туловищной атаксии; глазодвигательные нарушения в различной степени офтальмопареза и снижение зрения. Основываясь на таких признаках можно думать о дебюте рассеянного склероза (РС), но у пациентов в наличие имелись и другие признаки, ставившие под сомнение диагноз рассеянный склероз. Это общемозговые симптомы в острый период, нарушение речи, в нескольких случаях нарушение или спутанность сознания и главное повышение температуры в некоторых случаях, у всех 36 детей отмечалась клиника хронического рассеянного энцефаломиелита, что давало повод в первую очередь дифференцирования с рассеянным склерозом (рис. 8).

лизина присутствуют аминокислоты: первый пик аланин, финилаланин, аскорбиновая кислота; во втором пике серин, метионин, триптофан; третий пик – лизин. Под воздействием озонирования количество аминокислот (особенно во втором пике) резко возросло, в основном метионин (рис. 7). В свою очередь метионин, обладает цитопробективным действием, и влияет на механизм восстановления клеток и синтеза нуклеиновых кислот и белков.

В масс – спектре неозонированного образца церебролизина обнаружены пептиды:  $793,9 \times 5 = 3969,5$  Да, в то время как, озонированный препарат, привел к структурным изменениям в пептидном спектре, с молекулярной массой 3936,5 Да, что объясняет вторичную структуру пептидов. Например, вся бугристая часть хроматограммы уходит вперед, под действием гидрофобности, составляющей молекулу препарата.

На 3 этапе - исследования,

Клиническо-неврологический дефицит обследованных лиц оценивали с помощью шкалы FIM (рис. 9, 10).

Суммарный клинический балл по шкалам при поступлении составил  $64,2 \pm 0,24$ . Результат оценки двигательной функции по FIM у обследованных детей показал, 35,4% детей не могли пользоваться столовыми приборами, умываться, самостоятельно одеваться, обуваться. Согласно оценке степени нарушения интеллекта по шкале у 60% детей отмечался уровень в 3,8 баллов, тяжесть нарушения интеллекта зависила от давности заболевания и если 3-х летний стаж показал 15,4 балла, то через 6 лет - это 17,8 баллов.

Динамика клинических симптомов РЭМ у детей на фоне проводимой терапии представлена в таб.1

Разделение пациентов на две группы на период лечения, было целесообразно. Динамические показатели по всем критериям были положительны в обеих группах, но длительность стационарного и реабилитационного лечения сократилась в Б подгруппе в 1,5 раза. Двигательные нарушения улучшились почти в 1,7 раза по сравнению с А подгруппой, шкала FIM показала улучшение по признакам самообслуживания интеллектуальных качеств. Доказательным оказались показатели стабильности состояния.

**Выводы:** рассеянный энцефаломиелит в основном развивается у детей и подростков, редко встречается у взрослого населения. Дебют рассеянного энцефаломиелита схож по клиническим проявлениям с рассеянным энцефаломиелитом, переходя в хроническое состояние (медленно-прогрессирующее) схож по клиническим проявлениям с рассеянным склерозом. МРТ картина при рассеянном энцефаломиелите динамически неустойчива и отличается от таковой при рассеянном склерозе. Экспериментальные исследования применения озонированного церебролизина показали улучшение, как клинической картины, так и морфологической структуры нервной ткани при рассеянном энцефаломиелите. Полученные результаты оценки по шкале FIM подчеркивают особенность реабилитационного вмешательства, и позволяют улучшить функционирование пациента.

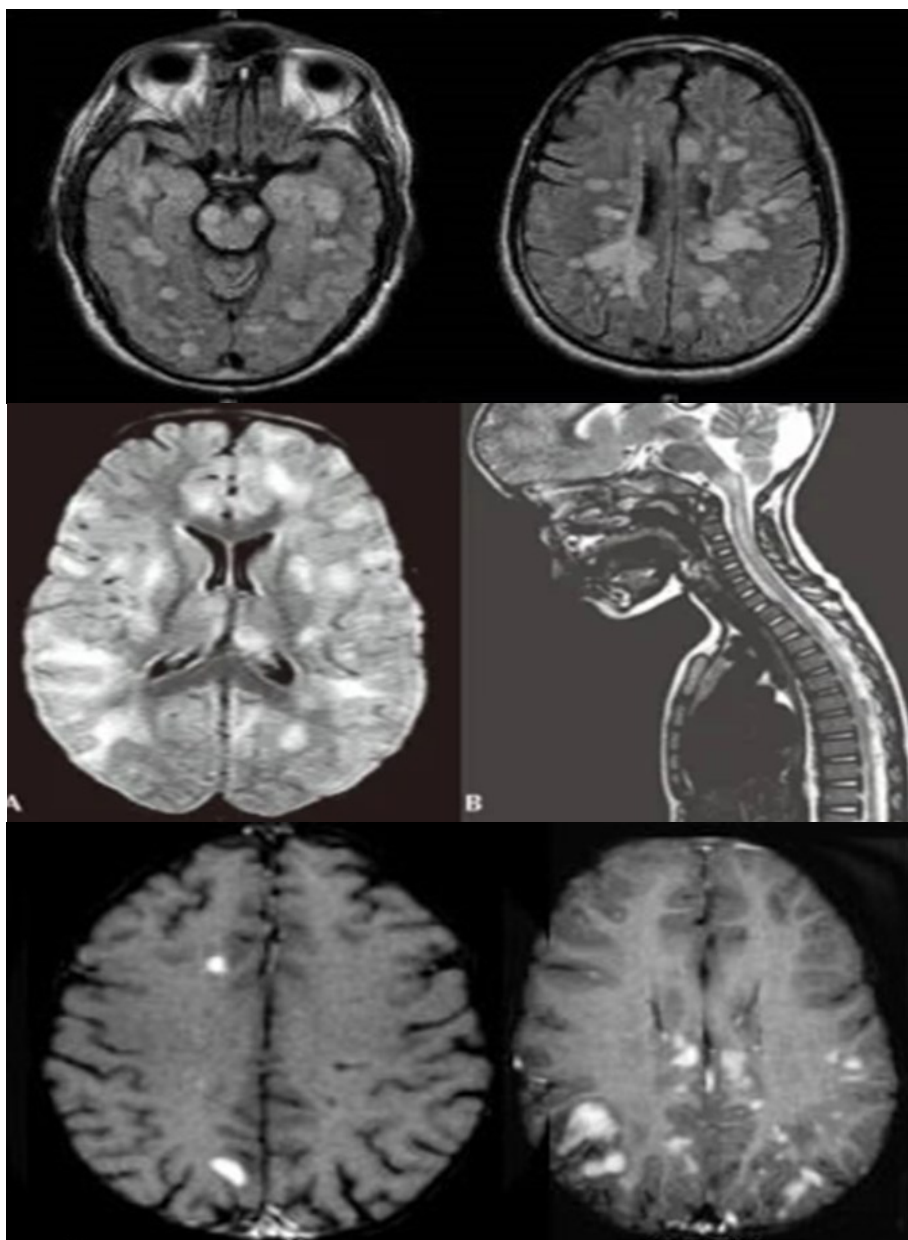


Рис. 8. МРТ детей с РЭМ.

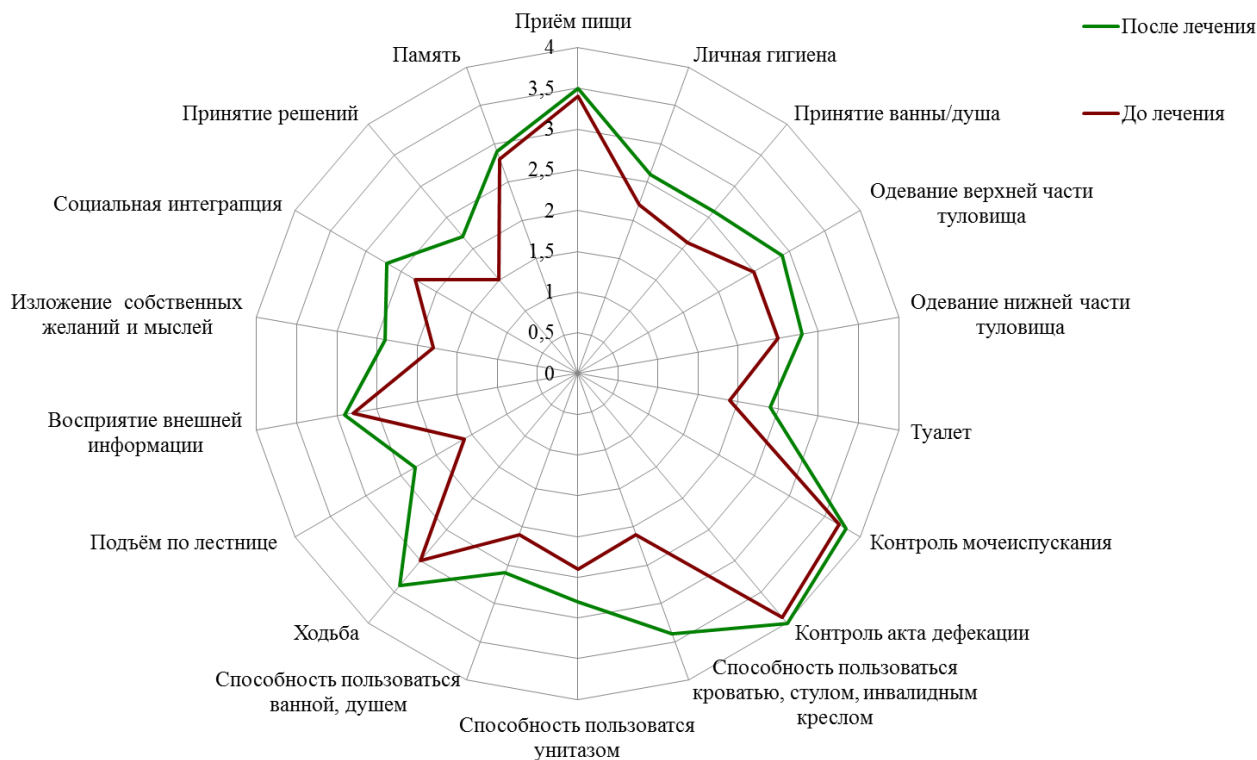


Рис. 9. FIM (Functional independence measure) – базовая шкала функциональной независимости для всех пациентов (1 группа) (баллы до лечения 46, после лечения - 53).



Рис. 10. FIM (Functional independence measure) – базовая шкала функциональной независимости для всех пациентов (2 группа) (баллы до лечения 40, после лечения - 87).

**Использованная литература:**

1. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклаушев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19 // журнал Клиническая практика. – том 11 № 2. 2020. С.-60-80
2. Бухалко М.А. Клинико-прогностическое значение дефицита витамина D и полиморфизма гена его рецептора при энцефалитах у детей// дис... к.м.н. Санкт-Петербург 2020. С.-118
3. Нгуен Тхи Зеу Лен Экспериментальное ремоделирование негативно трансформированного фенотипа



- нейтрофильных гранулоцитов при хронических герпес-вирусных инфекциях // дис...к.б.н. Москва 2019 с.-91
4. Ревегук Е.А. Диагностические и прогностические возможности определения фактора роста нервов в цереброспинальной жидкости и крови у детей с вирусными и бактериальными энцефалитами // дис...к.м.н. Ставрополь, 2021 С-116
  5. Ризаев Ж.А., Мавлянов И.Р., Мавлянов С.И., Мамадиеров А.М. Оценка приверженности к терапии путем анонимного анкетирования пациентов // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2013, №4, - С. 250-251.
  6. Рогозина Н.В., Васильев В.В., Гринева А.А., Михайлов А.В., Каштанова Т.А., Анте- и постнатальная диагностика и комплексное лечение врожденной цитомегаловирусной инфекции // журнал Российский вестник перинатологии и педиатрии, 64:(6) 2019; С. -89-93
  7. С. Н. Саидходжаева, Е. Н. Маджидова Изучение маркеров системного воспаления в аспекте развития ВИЧ-энцефалопатии у детей // Вестник врача, № 4 (97), 2020. С.89-93. DOI: 10.38095/2181-466X-2020974-89-93
  8. Aksamit A. J. Treatment of Viral Encephalitis //Neurologic Clinics. – 2021. – Т. 39. – №. 1. – С. 197-207.
  9. Assawawiroonhakarn S. et al. Immunogenicity of Vero Cell Culture-derived Japanese Encephalitis Vaccine in Pediatric and Young Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients //The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2021. – Т. 40. – №. 3. – С. 264-268.
  10. Bastard P. et al. Herpes simplex encephalitis in a patient with a distinctive form of inherited IFNAR1 deficiency // The Journal of Clinical Investigation. – 2021. – Т. 131. – №. 1.
  11. Cengiz A. B. et al. Etiological and Clinical Profile of Acute Nonbacterial Encephalitis in Children: A Single-Center Prospective Study //Neuropediatrics. – 2021.
  12. Ekinici F. et al. Pulmonary embolism complicated the course of anti-N-methyl-D aspartate receptor encephalitis in a pediatric intensive care unit setting: a case report //Postgraduate Medicine. – 2021. – Т. 133. – №. 1. – С. 102-107.
  13. Gu J. et al. Exosomes expressing neuronal autoantigens induced immune response in antibody-positive autoimmune encephalitis //Molecular immunology. – 2021. – Т. 131. – С. 164-170.
  14. Rizayev J.A., Khaydarov N.K. Medical rehabilitation of patients with acute disorders of cerebral circulation: Literature review // American journal of research, Vienna, Austria, - 9-10 september-october, - 2018, p. 128-133.