

УДК 616.831-002.4-053.2:616.13-018.74

**CLINICAL AND BIOCHEMICAL FEATURES OF ENDOTHELIAL  
DYSFUNCTION AND BLOOD–BRAIN BARRIER IMPAIRMENT IN CHILDREN  
WITH PROGRESSIVE MULTIFOCAL LEUKOENCEPHALOPATHY.**

**Dilovar Imomnazarovna Khudoyberdiyeva**

Assistant of the Department of Anatomy and Microanatomy, Central Asian Medical University,  
Neurologist.

E-mail: [dilovarhudojberdiyeva46@gmail.com](mailto:dilovarhudojberdiyeva46@gmail.com)

ORCID: 0009-0003-9078-1305

**Shukhrat Toshtemirovich Niyozov**

DSc, Associate Professor of the Department of Neurology,  
Samarkand State Medical University.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.20292948>

**Abstract:** Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in children is a severe neurodemyelinating disease associated with pronounced neuroinflammatory and neurovascular disorders. The aim of the study was to assess the clinical and biochemical features of endothelial dysfunction and blood-brain barrier impairment in pediatric PML. Children aged 3 to 18 years with confirmed PML were examined. Comprehensive assessment included clinical neurological status, neuroimaging, laboratory, and biochemical parameters. The level of circulating endothelial cells was determined using flow cytometry.

A significant increase in circulating endothelial cells was detected in patients with PML, correlating with the severity of neurological deficit and the extent of demyelinating changes on MRI. The findings indicate an important role of endothelial dysfunction and blood-brain barrier impairment in the pathogenesis of the disease. Circulating endothelial cells may serve as promising biomarkers for disease activity, early diagnosis of neurovascular disorders, and monitoring of pathogenetic therapy effectiveness.

**Keywords:** PML, children, endothelial dysfunction, blood-brain barrier, circulating endothelial cells, demyelination.

**КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ  
ДИСФУНКЦИИ И НАРУШЕНИЯ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ПРИ  
ПРОГРЕССИРУЮЩЕМ МУЛЬТИФОКАЛЬНОМ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛИТЕ У  
ДЕТЕЙ.**

**Худойбердиева Диловар Имомназаровна**

Ассистент кафедры анатомии и микроанатомии Central Asian Medical  
University, невролог.

E-mail: [dilovarhudojberdiyeva46@gmail.com](mailto:dilovarhudojberdiyeva46@gmail.com)

ORCID: 0009-0003-9078-1305

**Ниёзов Шухрат Тоштемирович**

DSc, доцент кафедры неврологии  
Самаркандский Государственный Медицинский Университет

**Аннотация:** Прогрессирующий мультифокальный лейкоэнцефалит (PML) у детей является тяжелым нейродемиелинизирующим заболеванием, сопровождающимся



выраженными нейровоспалительными и нейроваскулярными нарушениями. Цель исследования- оценка клинко-биохимических особенностей эндотелиальной дисфункции и нарушения гематоэнцефалического барьера при PML у детей. Обследованы дети в возрасте от 3 до 18 лет с подтвержденным диагнозом PML. Проведена комплексная оценка клинко-неврологического статуса, нейровизуализационных, лабораторных и биохимических показателей. Уровень циркулирующих эндотелиоцитов определяли методом проточной цитометрии. Установлено достоверное повышение уровня циркулирующих эндотелиоцитов у пациентов с PML, коррелирующее с тяжестью неврологического дефицита и выраженностью демиелинизирующих изменений по данным МРТ. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли эндотелиальной дисфункции и нарушения гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболевания. Циркулирующие эндотелиоциты могут рассматриваться как перспективные биомаркеры активности заболевания, ранней диагностики нейроваскулярных нарушений и мониторинга эффективности патогенетической терапии.

**Ключевые слова:** PML, дети, эндотелиальная дисфункция, гематоэнцефалический барьер, циркулирующие эндотелиоциты, демиелинизация.

**BOLALARDA PROGRESSIRLOVCHI KO‘P O‘CHOQLI LEYKOENSEFALITDA  
ENDOTELIAL DISFUNKSIYA VA GEMATOENSEFALIK TO‘SIQ BUZILISHINING  
KLINIK-BIOKIMYOVIY XUSUSIYATLARI.**

**Xudoyberdiyeva Dilovar Imomnazarovna**

Central Asian Medical University Anatomiya va mikroanatomiya kafedrasida assistenti, nevrolog.

E-mail: [dilovarhudojberdiyeva46@gmail.com](mailto:dilovarhudojberdiyeva46@gmail.com)

ORCID: 0009-0003-9078-1305

**Niyozov Shuxrat Toshtemirovich**

Tibbiyot fanlari doktori (DSc), Nevrologiya kafedrasida dotsenti,

Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti

**Annotatsiya:** Bolalarda progressirlovchi ko‘p o‘choqli leykoensefalit (PML) yaqqol neyroinflamator va neyrovaskulyar buzilishlar bilan kechuvchi og‘ir neyrodemyelinizatsiyalovchi kasallik hisoblanadi. Tadqiqot maqsadi — bolalarda PMLda endotelial disfunktsiya va gematoensefalik to‘siq buzilishining klinik-biokimyoviy xususiyatlarini baholash. Tadqiqotga PML tashxisi tasdiqlangan 3–18 yoshdagi bolalar kiritildi. Klinik-nevrologik holat, neyrovizualizatsiya, laborator va biokimyoviy ko‘rsatkichlar kompleks baholandi. Qonda aylanib yuruvchi endoteliositlar miqdori oqimli sitometriya usuli yordamida aniqlandi. PML bilan kasallangan bemorlarda qonda aylanib yuruvchi endoteliositlar miqdorining ishonchli ortishi aniqlanib, bu nevrologik deficit og‘irligi va MRTdagi demiyelinizatsion o‘zgarishlar darajasi bilan korrelyatsiya qilishi kuzatildi. Olingan natijalar kasallik patogeneza endotelial disfunktsiya va gematoensefalik to‘siq buzilishi muhim o‘rin tutishini ko‘rsatdi. Qonda aylanib yuruvchi endoteliositlar kasallik faolligini baholash, neyrovaskulyar buzilishlarni erta aniqlash hamda patogenetik terapiya samaradorligini monitoring qilish uchun istiqbolli biomarker sifatida qaralishi mumkin.

**Kalit so‘zlar:** PML, bolalar, endotelial disfunktsiya, gematoensefalik to‘siq, qonda aylanib yuruvchi endoteliositlar, demiyelinizatsiya.

**Актуальность.** В последние годы во всем мире отмечается неуклонный рост распространенности демиелинизирующих и нейровоспалительных заболеваний центральной нервной системы.



Согласно данным международной статистики, в настоящее время более 2,8 миллиона человек страдают нейродемиелинизирующими заболеваниями, при этом показатели заболеваемости продолжают ежегодно увеличиваться. В детской неврологии демиелинизирующие процессы приобретают особую клиническую и социальную значимость, поскольку сопровождаются формированием выраженного неврологического дефицита, когнитивных нарушений и ранней инвалидизации. Среди педиатрических нейровоспалительных заболеваний прогрессирующий мультифокальный лейкоэнцефалит (PML) рассматривается как одна из наиболее тяжелых и быстро прогрессирующих патологий центральной нервной системы. Согласно современным нейроиммунологическим представлениям, в патогенезе PML и других демиелинизирующих заболеваний ключевую роль играют не только иммуновоспалительные механизмы, но и нейроваскулярные нарушения, а также дисфункция гематоэнцефалического барьера [6,7]. В настоящее время эндотелий рассматривается не исключительно как механический барьер, а как высокоактивная метаболическая и регуляторная система, обеспечивающая поддержание иммунологического гомеостаза, цитокиновую сигнализацию, микроциркуляцию и нейроиммунные взаимодействия [6,7]. Повреждение эндотелиальных клеток сопровождается повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера, миграцией периферических иммунных клеток в структуры центральной нервной системы и дальнейшим прогрессированием демиелинизирующих процессов. Данные патологические изменения приводят к значительному снижению качества жизни детей, задержке когнитивного развития, необходимости длительной медицинской и социальной реабилитации, а также повышению психоэмоциональной нагрузки на семью.

Дебют заболевания в раннем возрасте нередко сопровождается нарушением образовательного процесса, затруднением социальной адаптации и ограничением трудового потенциала в будущем. В связи с этим нейродемиелинизирующие заболевания следует рассматривать не только как медицинскую, но и как значимую социально-экономическую проблему современного здравоохранения.

Несмотря на активное развитие нейроиммунологии, клинко-биохимические особенности эндотелиальной дисфункции и нарушения гематоэнцефалического барьера при прогрессирующем мультифокальном лейкоэнцефалите у детей остаются недостаточно изученными. В частности, ограничены данные о взаимосвязи уровня циркулирующих эндотелиоцитов с клинко-неврологическим статусом, изменениями нейровизуализации и степенью прогрессирования заболевания.

Это определяет необходимость проведения комплексных клинко-лабораторных исследований, направленных на изучение нейроваскулярных механизмов развития данной патологии. В связи с вышеизложенным изучение клинко-биохимических особенностей эндотелиальной дисфункции и нарушения гематоэнцефалического барьера при прогрессирующем мультифокальном лейкоэнцефалите у детей представляет значительный научный и практический интерес.

Результаты данного исследования могут способствовать более глубокому пониманию патогенетических механизмов нейровоспалительных процессов, разработке биомаркеров ранней диагностики, совершенствованию прогностических критериев течения заболевания, а также оптимизации патогенетически обоснованных терапевтических подходов [1–10].

**Цель исследования:** Оценить клинко-биохимические особенности эндотелиальной дисфункции и нарушения гематоэнцефалического барьера при прогрессирующем мультифокальном лейкоэнцефалите у детей.



**Материалы и методы исследования:** Исследование проводится в специализированных стационарных медицинских учреждениях Ферганской области, оказывающих помощь детям с неврологической патологией.

В качестве объекта исследования отобраны пациенты, проходившие стационарное лечение в многопрофильном детском медицинском центре Ферганской области, а также в областных отделениях детской неврологии. В исследование включены дети в возрасте от 3 до 18 лет с диагнозом прогрессирующего мультифокального лейкоэнцефалита, установленным на основании клинико-неврологических данных и результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Основную группу составили пациенты с подтвержденным диагнозом прогрессирующего мультифокального лейкоэнцефалита. В контрольную группу включены условно здоровые дети, проживающие в Ферганской области, сопоставимые по возрасту и полу, не имеющие неврологических и тяжелых соматических заболеваний. В ходе исследования проводилась комплексная оценка следующих показателей:

- клинико-неврологического статуса;
- длительности заболевания;
- степени выраженности неврологического дефицита;
- данных нейровизуализации;
- лабораторных и биохимических параметров.

Все исследования выполнялись в соответствии с действующими клиническими протоколами и требованиями биоэтики.

**Результаты и обсуждение.** Результаты проведенного исследования показали, что эндотелиальная дисфункция и нарушение стабильности гематоэнцефалического барьера являются одними из ключевых патобиологических механизмов развития прогрессирующего мультифокального лейкоэнцефалита у детей. В основной группе пациентов было выявлено достоверное увеличение количества циркулирующих эндотелиоцитов в периферической крови по сравнению с контрольной группой.

Данный факт свидетельствует о деструкции сосудистого эндотелия, функциональной декомпенсации нейроваскулярной единицы и активации микроангиопатических изменений.

Проведённые исследования показали, что циркулирующие эндотелиоциты являются одним из наиболее чувствительных и прямых маркеров эндотелиального повреждения, а их количество тесно коррелирует с интенсивностью поражения сосудистой стенки [1]. Анализ научной литературы и собственных результатов исследования продемонстрировал прямую корреляционную связь между повышением уровня циркулирующих эндотелиоцитов и степенью выраженности неврологического дефицита.

Наиболее высокие показатели эндотелиального повреждения регистрировались у пациентов со спастическим тетрапарезом, центральными координаторными нарушениями, псевдобульбарным синдромом и выраженной когнитивной дисфункцией. Данные изменения могут быть обусловлены повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера и усилением периваскулярной инфильтрации на фоне активации иммуновоспалительных каскадов в центральной нервной системе.

Ряд авторов указывает, что увеличение количества циркулирующих эндотелиоцитов является лабораторным эквивалентом системной эндотелиопатии и сосудистого ремоделирования [2].

При анализе результатов нейровизуализации установлено, что у пациентов с диффузным характером демиелинизирующих очагов, их перивентрикулярной локализацией и поражением субкортикального белого вещества уровень циркулирующих



эндотелиоцитов был значительно выше. Кроме того, при наличии атрофических изменений и накопления контрастного вещества по данным магнитно-резонансной томографии проявления эндотелиальной дисфункции были наиболее выраженными.

Полученные данные свидетельствуют о патогенетической взаимосвязи между нарушением целостности гематоэнцефалического барьера, нейроваскулярным повреждением и прогрессированием демиелинизирующих процессов. В ряде исследований показано, что выход эндотелиоцитов в периферический кровоток отражает процессы эндотелиальной десквамации и активации воспалительных реакций [3]. Использование технологии проточной цитометрии для идентификации эндотелиоцитов с иммунным фенотипом CD146+, CD31+ и CD45- продемонстрировало высокую диагностическую чувствительность и специфичность.

Предложенный стандартизированный алгоритм идентификации позволяет объективно оценивать степень эндотелиального повреждения [4]. Исследователи, работающие в данной области, отмечают, что современные технологии выделения циркулирующих эндотелиоцитов из периферической крови значительно расширяют возможности раннего выявления эндотелиальной сенесценции- процесса «старения» эндотелиальных клеток и утраты их функциональной активности - а также сосудистой дисфункции [5].

Полученные нами результаты подтверждают высокую информативность данных технологий и при педиатрических нейроиммунных заболеваниях. В ходе исследования установлено, что у пациентов с более выраженным повреждением сосудистого эндотелия также отмечалось повышение воспалительных показателей. Это свидетельствует о тесной взаимосвязи между нейровоспалительными процессами и эндотелиальной дисфункцией.

Таким образом, эндотелиальные клетки являются не пассивными участниками иммунопатологических процессов, а их активными регуляторами. Многие авторы указывают, что эндотелиальные биомаркеры представляют собой важные индикаторы тяжести воспалительных и сосудистых заболеваний [6].

Эндотелиальная дисфункция играет центральную роль в активации цитокинового каскада, нарушении микроциркуляции и развитии иммунологической дисрегуляции [7].

В систематическом обзоре показана высокая прогностическая значимость циркулирующих эндотелиоцитов при сосудистых патологиях [9]. Мутин и соавт. доказали, что увеличение количества эндотелиоцитов является морфологически верифицированным признаком деструкции эндотелия [10]. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что эндотелиальная дисфункция, микроангиопатические изменения и декомпенсация гематоэнцефалического барьера являются одними из ведущих патогенетических механизмов прогрессирования нейровоспалительных процессов при прогрессирующем мультифокальном лейкоэнцефалите.

Определение количества циркулирующих эндотелиоцитов в сыворотке крови может иметь высокую клиническую и научную значимость для оценки активности заболевания, ранней диагностики нейроваскулярных нарушений, прогнозирования риска тяжелого течения и мониторинга эффективности индивидуализированной патогенетической терапии.

**Заключение.** Установлено, что нейроваскулярные нарушения и изменения функционального состояния сосудистого эндотелия являются одними из ключевых патобиохимических механизмов развития прогрессирующего мультифокального лейкоэнцефалита у детей.

В ходе исследования выявлена взаимосвязь между повышением количества циркулирующих эндотелиоцитов в периферической крови и активностью демиелинизирующих процессов в центральной нервной системе. Наиболее выраженные



признаки эндотелиального повреждения наблюдались у пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом и диффузным поражением белого вещества по данным нейровизуализации. Изменения уровней воспалительных медиаторов и молекул адгезии свидетельствовали о нарушении стабильности гематоэнцефалического барьера и активации иммунопатологических процессов. Полученные данные подтверждают существование тесной патогенетической взаимосвязи между эндотелием и нейроиммунной системой.

Метод идентификации эндотелиоцитов на основе проточной цитометрии (Flow cytometry) продемонстрировал высокую диагностическую информативность и расширил возможности выявления невроаскулярных нарушений на субклинической стадии.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что внедрение эндотелиальных биомаркеров в клиническую практику при прогрессирующем мультифокальном лейкоэнцефалите имеет важное значение для оценки активности заболевания, прогнозирования риска тяжелого течения и выбора индивидуализированных патогенетически обоснованных терапевтических подходов.

### Список литературы.

1. Erdbruegger U., Dhaygude A. Circulating endothelial cells: a novel marker of endothelial damage // *Clinica Chimica Acta*. 2006. Vol. 373, № 1-2. P. 17-26. DOI: 10.1016/j.cca.2006.05.016.
2. Blann A.D., Woywodt A., Bertolini F. et al. Circulating endothelial cells. Biomarker of vascular disease // *Thrombosis and Haemostasis*. 2005. Vol. 93, № 2. P. 228-235. DOI: 10.1160/TH04-09-0578.
3. Dignat-George F., Sampol J. Circulating endothelial cells in vascular disorders: new insights into an old concept // *European Journal of Haematology*. 2000. Vol. 65, № 4. P. 215-220. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2000.90236.x.
4. Mancuso P., Antoniotti P., Quarna J. et al. Validation of a standardized method for enumerating circulating endothelial cells and progenitors: flow cytometry and molecular evaluation of endothelial integrity // *Clinical Cancer Research*. 2009. Vol. 15, № 1. P. 267-273. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1273.
5. Kalies K., Richter K., Schuett H. et al. Isolation of circulating endothelial cells provides tool to characterize endothelial senescence in vivo // *Scientific Reports*. 2024. Vol. 14. Article 54455. DOI: 10.1038/s41598-024-54455-5.
6. Martinez-Sanchez J., Moreno-Cruz A., Perez-Garcia M. et al. Common biomarkers of endothelial dysfunction across inflammatory and vascular diseases // *International Journal of Molecular Sciences*. 2026. Vol. 27, № 9. P. 3829. DOI: 10.3390/ijms27093829.
7. Calvaruso A., Pappalardo F., Russo G. et al. The potential role of endothelial cells in the pathophysiology of inflammatory and vascular diseases // *Journal of Clinical Medicine*. 2025. Vol. 14, № 7. DOI: 10.3390/jcm14072568.
8. Farina M., Scaini M.C., Facchinetti A. et al. Evaluation of circulating endothelial cells as direct marker of endothelial damage in allo-transplant recipients at high risk of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome // *Transplantation and Cellular Therapy*. 2024. Vol. 30, № 7. P. 620.e1-620.e10. DOI: 10.1016/j.jtct.2024.03.026.
9. Boos C.J., Lip G.Y.H. Elevated circulating endothelial cells in vascular disorders: a systematic review // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006. Vol. 4, № 4. P. 971-978. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01882.x.
10. Mutin M., Canavy I., Blann A. et al. Direct evidence of endothelial injury in acute myocardial infarction and unstable angina by demonstration of circulating endothelial cells // *Blood*. 1999. Vol. 93, № 9. P. 2951-2958. DOI: 10.1182/blood.V93.9.2951.

