

Клинико-лучевая диагностика церебральных васкулитов при нейроинфекциях у детей

Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова, Е.С. Егорова, Н.В. Моргацкий, Е.А. Космачева

Clinical and radiation diagnosis of cerebral vasculitis in children with neuroinfections

N.V. Skripchenko, T.N. Trofimova, E.S. Egorova, N.V. Morgatsky, E.A. Kosmacheva

НИИ детских инфекций; Российско-финская клиника «Скандинавия»;
Медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург

Представлены результаты обследования 50 больных в возрасте от 1 мес до 17 лет с различными нейроинфекциями и подтвержденными церебральными васкулитами. Выявлены клинико-лабораторные и МРТ особенности нейроинфекций, протекающих с церебральным васкулитом. Уточнен характер изменений показателей Д-димера и циркулирующих эндотелиоцитов в крови при данной патологии. Определены особенности изменений сосудов в зависимости от нозологии заболевания.

Ключевые слова: дети, нейроинфекции, васкулит.

The paper gives the results of examining 50 patients aged 1 month to 18 years with various neuroinfections and verified cerebral vasculitides. The clinical laboratory and magnetic resonance imaging features of neuroinfections proceeding with cerebral vasculitis have been revealed. The nature of changes in the blood values of D-dimer and circulating endotheliocytes in this pathology is specified. The specific features of vascular changes are defined depending on the nosological entity.

Key words: children, neuroinfections, vasculitis.

Отличительной особенностью генерализованных инфекций, в том числе нейроинфекций, является нарушение системы гемостаза, которое может определять эффективность терапии и исход болезни. Среди инфекционных заболеваний нервной системы в детском возрасте наиболее распространенными являются бактериальные гнойные менингиты и вирусные энцефалиты, частота которых достигает 43%. Тяжесть течения, высокая летальность (8—36%) и частота органического поражения центральной нервной системы (26—75%) определяют актуальность их изучения [1].

© Коллектив авторов, 2010

Ros Vestn Perinatol Pediat 2010; 1:101–106

Адрес для корреспонденции: Скрипченко Наталья Викторовна — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе НИИ детских инфекций Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 9
E-mail: rmtc@mail.ru

Трофимова Татьяна Николаевна — д.м.н., проф., зам. генерального директора по медицинским вопросам, главный врач Российско-финской клиники «Скандинавия» Санкт-Петербург, Невский проспект, 72, офис 11
E-mail: Trofimova-TN@avacclinic.ru

Егорова Екатерина Сергеевна — асп. отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы НИИ детских инфекций
E-mail: kate_inf@mail.ru

Моргацкий Николай Валерьевич — к.м.н., зам. гл. врача по клинико-экспертной работе НИИ детских инфекций
E-mail: Morgatsky@pochta.ru

Космачева Екатерина Александровна — кл. ординатор кафедры рентгенологии Медицинской академии последипломного образования Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
E-mail: kosmacheva.e@mail.ru

Повреждение сосудистого русла при нейроинфекционных заболеваниях является обязательным компонентом в связи с преимущественно гематологическим путем распространения возбудителей [2]. Проникновение микроорганизмов через гематоэнцефалический барьер в полость черепа и их гематогенная интратекальная циркуляция обуславливают поражение церебральных вен и артерий, приводя к развитию васкулопатий и васкулитов в зависимости от тяжести поражения. Под васкулитом понимают патологический процесс, характеризующийся воспалением и некрозом сосудистой стенки, приводящий к ишемическим и/или геморрагическим изменениям органов и тканей. Доказана роль васкулитов при системных заболеваниях, нарушениях мозгового кровообращения, дисциркуляторных энцефалопатиях, а также при церебральных инсультах [3].

Известно, что церебральные васкулиты могут быть первичными, вызванными герпетическим, хламидийным, листериозным поражением центральной нервной системы, могут иметь место при болезни Лайма, Шенлейна—Геноха, язвенном колите, брюшном тифе и других риккетсиозах [4]. По особенностям поражения сосудов при различных нейроинфекциях также выделяют васкулопатии, которые классифицируются как: 1) васкулопатии крупных и средних сосудов с ишемическими и/или геморрагическими инфарктами; 2) васкулопатии мелких сосудов со смешанными ишемическими/демиелинизирующими очагами [5].

Васкулопатия — термин, предложенный для определения патологии сосудов, при которой отсутствуют четкие морфологические признаки воспалительно-клеточной инфильтрации сосудистой стенки и периваскулярного пространства. Полагают, что гистологические изменения при этих заболеваниях ограничиваются микротромбозом, дистрофией, некрозом или десквамацией эндотелиальных клеток, а также пролиферацией клеточных элементов интимы. Многие клинические проявления васкулопатий, а также изменения, обнаруживаемые с помощью инструментальных и даже морфологических методов исследования, напоминают таковые при васкулитах [6]. Воспаление при дегенеративных изменениях сосудистого русла приводит к ишемии мозговых структур, что обуславливает появление неврологической симптоматики и усугубляет ее тяжесть. В этой связи обоснованным является своевременная диагностика характера и тяжести поражения сосудистого русла. В настоящее время, благодаря широкому внедрению в работу диагностических методов визуализации, стало возможным выявлять церебральные васкулиты при нейроинфекциях, что определяет актуальность исследования.

Целью исследования явилось совершенствование и уточнение клинко-лабораторной и магнитно-резонансной семиотики церебральных васкулитов у детей в зависимости от нозологии.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено комплексное клинко-лабораторное и лучевое обследование 50 пациентов с различными нейроинфекциями: по 25 детей с бактериальными гнойными менингитами и вирусными энцефалитами. Больные находились в клинике нейроинфекций с 2002 по 2008 г. Возраст детей от 1 мес до 17 лет.

Всем больным проводился неврологический мониторинг, этиологическая верификация диагнозов в бактериологической и вирусологической лабораториях методами бактериоскопии, полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа. Определяли маркеры повреждения эндотелия и эндотелиальной дисфункции в сыворотке крови — циркулирующие эндотелиоциты по методу Hladovec и Д-димер количественным методом [7], основанным на латексной агглютинации. Исследование проводили троекратно: при поступлении, через 21 и 45 дней от начала заболевания. С целью прижизненной оценки морфологических особенностей головного мозга 18 пациентам проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Импульсные последовательности включали спиновое эхо (SE), быстрое спиновое эхо (FSE), IR (Inversion Recovery — время обратного восстановления), FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery — методика, обеспечивающая подавление

сигнала свободной воды) и диффузионно-взвешенное изображение (DWI) для получения изображения, взвешенного по протонной плотности (PD), T1 и T2-взвешенные изображения в трех плоскостях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ нейроинфекций, протекающих с церебральным васкулитом, показал, что среди заболевших бактериальными гнойными менингитами преобладали дошкольники (48%) и дети раннего возраста (32%), в то время как при вирусных энцефалитах — только дошкольники (40%). Дети раннего возраста, школьники и подростки составили по 20% (рис. 1).

Бактериальными гнойными менингитами и вирусными энцефалитами мальчики и девочки болели одинаково часто. Анализ показал, что в этиологической структуре гнойных менингитов преобладала менингококковая и гемофильная инфекция (по 40% случаев), реже встречалась пневмококковая инфекция (8%). У 3 детей этиология гнойного менингита не была уточнена. Среди вирусных энцефалитов в этиологии

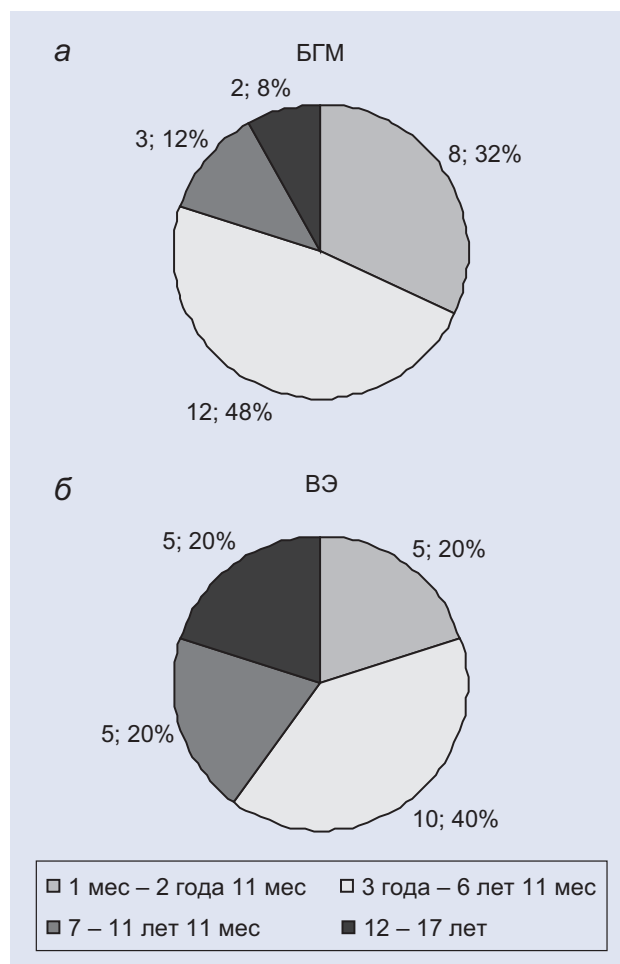


Рис. 1. Возрастная структура больных бактериальными гнойными менингитами (а) и вирусными энцефалитами (б), протекающими с церебральным васкулитом.

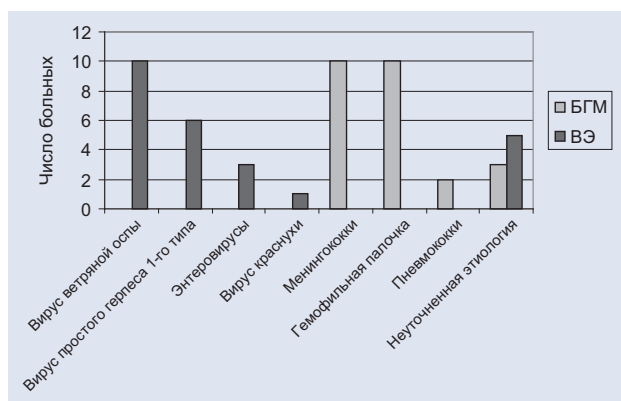


Рис. 2. Этиологическая структура бактериальных гнойных менингитов (БГМ) и вирусных энцефалитов (ВЭ), протекающих с церебральным васкулитом.

превалировали герпесвирусы (вирус простого герпеса 1-го типа — 24% случаев, вирус ветряной оспы — 40%), реже вирус краснухи и энтеровирусы (рис. 2).

Общеинфекционный синдром проявлялся повышением температуры тела до 37,6—38,5°C, а также симптомами интоксикации, головной болью, что имело место в 92% случаев как при вирусных энцефалитах, так и при бактериальных менингитах (табл. 1). Общемозговая симптоматика и менингеальные симптомы отмечались у всех детей с менингитами и только у 6 пациентов с энцефалитами. У 80% детей в дебюте развития первичных церебральных васкулитов на

фоне вирусного поражения ЦНС прослеживалась очаговая симптоматика в виде атаксии (56% случаев), тонико-клонических судорог (48%), парезов и параличей (28%) в сочетании с невритами лицевого нерва (16%).

Течение заболевания у всех детей с гнойными менингитами и у 88% пациентов с вирусными энцефалитами имело тенденцию к прогрессированию. У 2 детей с вирусными энцефалитами в начале заболевания имело место несколько кратковременных эпизодов ухудшения самочувствия, появления неврологической симптоматики, которые купировались самостоятельно, однако в дальнейшем отмечалось стойкое прогрессирование симптомов. У 1 ребенка наблюдалось волнообразное течение заболевания, с периодами обострения и ремиссии.

При лабораторных исследованиях (табл. 2) в клиническом анализе крови у всех больных с церебральными васкулитами на фоне бактериальных гнойных менингитов отмечался лейкоцитоз (до $30 \pm 12 \cdot 10^9/\text{л}$) и увеличение СОЭ (45 ± 15 мм/ч). При вирусных энцефалитах у 60% пациентов также был выявлен лейкоцитоз и увеличение СОЭ ($25 \pm 5,4$ мм/ч), у 36% определялась лейкопения, и только 1 ребенок имел неизмененный анализ крови. У 88% больных гнойными менингитами и 48% пациентов с вирусными энцефалитами было выявлено увеличение количества тромбоцитов ($520 \pm 160,4 \cdot 10^9/\text{л}$).

Анализ результатов исследования цереброспи-

Таблица 1. Частота синдромов в дебюте бактериальных гнойных менингитов и вирусных энцефалитов, протекающих с церебральным васкулитом

Синдромы	Бактериальные гнойные менингиты (n=25)		Вирусные энцефалиты (n=25)	
	абс.	усл. %	абс.	усл. %
Общеинфекционный				
лихорадка	23	92	17	68
вялость	20	80	21	84
интоксикация	20	80	20	80
головная боль	18	72	14	56
Общемозговая симптоматика				
рвота	23	92	6	24
гиперестезия	18	72	3	12
нарушение сознания	5	20	2	8
Менингеальные симптомы				
	25	100	6	24
Очаговая симптоматика				
судороги	4	16	12	48
нарушение речи	0	—	10	40
гиперкинезы	0	—	5	20
атаксия	0	—	14	56
парезы и параличи	2	8	7	28
неврит лицевого нерва	1	4	4	16
неврит отводящего нерва	3	12	2	8
диплопия	3	12	4	16

Таблица 2. Характеристика клинического анализа крови и цереброспинальной жидкости в остром периоде нейроинфекций, протекающих с синдромом церебрального васкулита

Показатель	Бактериальные гнойные менингиты (n=25)		Вирусные энцефалиты (n=25)	
	абс.	усл. %	абс.	усл. %
Кровь				
Количество лейкоцитов				
повышено ($30 \pm 12 \cdot 10^9/\text{л}$)	25	100	15	60
норма	0	—	1	4
понижено ($3,4 \pm 1,07 \cdot 10^9/\text{л}$)	0	—	9	36
Количество тромбоцитов				
норма ($320 \pm 110 \cdot 10^9/\text{л}$)	3	12	13	52
повышено ($520 \pm 160,4 \cdot 10^9/\text{л}$)	22	88	12	48
СОЭ (мм/ч)				
норма (до 12 мм/ч)	0	—	10	40
увеличена ($25 \pm 5,4$ мм/ч)			15	60
резко увеличена ($45 \pm 15,3$ мм/ч)	25	100	0	—
Цереброспинальная жидкость				
Плеоцитоз				
норма	0	—	17	68
повышен ($170 \pm 15,4$ клеток в 1 мкл)	0	—	8	32
высокий (>4000 клеток в 1 мкл)	25	100	0	—
Белок				
норма	1	4	5	20
повышен ($0,78 \pm 0,0225$ г/л)	19	76	7	28
высокий ($2,0 \pm 1,0254$ г/л)	5	20	13	52

нальной жидкости показал, что все дети с бактериальными менингитами имели изменения в составе ликвора — цитоз более 4000 клеток в 1 мкл с преобладанием нейтрофилов при нормальном или повышенном до 1 г/л содержании белка. При вирусных энцефалитах, сопровождающихся развитием церебрального васкулита, в 1/2 случаев при неизменном клеточном составе ликвора содержание белка было увеличено до 1,5 г/л.

В ходе исследования выявлено, что как при бактериальных гнойных менингитах, так и при вирусных энцефалитах в остром периоде заболевания имело место увеличение содержания циркулирующих эндотелиоцитов (рис. 3), причем максимальные значения (до 13 клеток при норме до 4 клеток) определялись при гнойных менингитах, преимущественно менингококковой этиологии. Достоверно высокое содержание циркулирующих эндотелиоцитов имело место вплоть до 45-го дня болезни, тогда как при вирусных энцефалитах отмечалась иная динамика — повышенное содержание циркулирующих эндотелиоцитов в острый период, с последующей нормализацией этих показателей у 80% детей на 21-й день на фоне противовирусной терапии. Высокие показатели эндотелиоцитов при бактериальных менингитах и вирусных энцефалитах

могут свидетельствовать о выраженности и продолжительности повреждения эндотелия в связи с бактериемией и вирусемией при нейроинфекциях у детей.

Поврежденные эндотелиальные клетки начинают усиливать процесс тромбообразования вследствие того, что истощается их антитромботический потенциал, и во многих случаях начинается продукция тканевого тромбопластина, дающего стимул к агрегации тромбоцитов и свертыванию крови. В связи с этим как при бактериальном, так и при вирусном процессе в ЦНС имело место достоверное увеличение маркера тромбообразования, однако при бактериальных гнойных менингитах на 21-й день заболевания показатели Д-димера у 85% больных были в пределах нормы. В то время как при вирусных энцефалитах нарушение функциональной активности эндотелия превалировало и сохранялось на высоких цифрах в течение более 45 дней. Это могло быть связано с длительной персистенцией микроорганизмов в крови и отсутствием дифференцированной сосудистой терапии, когда в результате нарушения функциональной активности эндотелия происходит повышенное тромбообразование с последующим изменением просвета сосудов [8].

При проведении МРТ головного мозга у 7 больных с вирусными энцефалитами были выявлены очаги

различных размеров — от 2 до 30 мм, локализованные в мозжечке ($n=4$), субкортикально ($n=2$) и перивентрикулярно ($n=1$). Все выявленные очаги накапливали контрастное вещество. У 2 пациентов с вирусными энцефалитами очагов измененного магнитно-резонансного сигнала не было выявлено.

При МРТ головного мозга у детей с бактериальными гнойными менингитами в 8 случаях при внутривенном введении контрастного препарата отмечалось избирательное повышение интенсивности сигнала оболочек мозга на постконтрастных изображениях. У 1 ребенка определялись множественные ишемические очаги в веществе головного мозга, что свидетельствовало об увеличении проницаемости, а также о тяжелом воспалительном процессе в церебральных

сосудах, кровоснабжающих мозговые оболочки.

По нашему мнению, оптимальным для определения воспалительной активности очагов является диффузионно-взвешенное изображение DWI и контрастное усиление. Большинство очагов хорошо визуализируется на импульсных последовательностях FLAIR. Внутривенное введение контраста позволяет наиболее полно судить о характере очагов, их размерах и локализации. Во всех случаях, когда проводилось контрастное усиление, очаги накапливали контраст, что свидетельствовало о нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера. В наших наблюдениях судить о воспалительных изменениях в оболочках представлялось возможным по постконтрастному изображению, а также на FLAIR импуль-

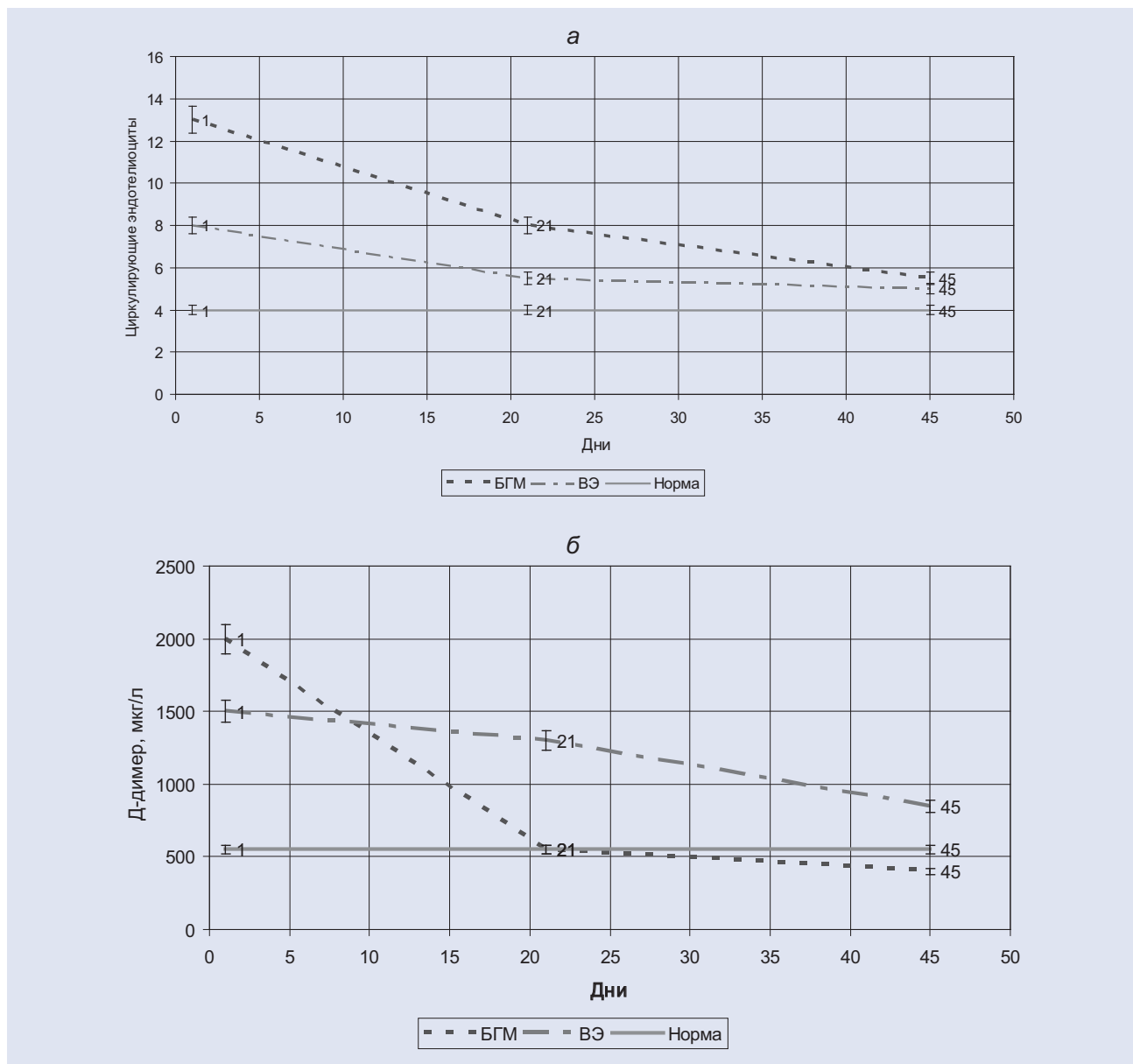


Рис. 3. Динамика содержания циркулирующих эндотелиоцитов (а) и Д-димера (б) в крови при бактериальных гнойных менингитах (БГМ) и вирусных энцефалитах (ВЭ); различия достоверны $p=0,05$.

сных последовательностях.

Зависимости характера очагов от этиологии вирусных энцефалитов выявлено не было. Большинство очагов у разных пациентов на всех импульсных последовательностях давали сходное изменение интенсивности сигнала [9—12].

При доплерографическом исследовании сосудов головного мозга у 90% детей с гнойными менингитами было выявлено снижение линейной скорости кровотока в бассейне задней и среднемозговых артерий, в том числе у 16% — с изменением толщины комплекса интима — медиа, тогда как при вирусных энцефалитах в 45% случаев встречался стеноз, сопровождавшийся в ¼ случаев субокклюзией, а у одного ребенка — полной окклюзией сосудов, что имело прямую зависимость от тяжести заболевания, длительности и характера воспалительных изменений в ЦНС. При вирусных энцефалитах пациенты с субокклюзией имели показатели Д-димера, превышающие нормальные в 3—4 раза, а при полной окклюзии — в 15 раз, что указывает на прямую корреляционную зависимость между нарушением функциональной активности эндотелия и стенотическими изменениями в стенке сосудов и может использоваться в качестве прогностического критерия для ранней диагностики окклюзии сосудов. Данные морфологические изменения указывают на выраженную дисфункцию сосудистого тонуса, характер которой определяется выраженностью и тяжестью воспалительных изменений в нервной системе.

ВЫВОДЫ

1. При бактериальных гнойных менингитах и вирусных энцефалитах у детей имеет место комплексное поражение сосудистой системы, связанное как с повреждением эндотелия (наиболее выраженным

при менингитах), так и нарушением его функциональной активности с дисфункцией сосудистого тонуса (превалирующим при энцефалитах).

2. Особенностью клинических проявлений нейроинфекций, протекающих с церебральным васкулитом, при бактериальных гнойных менингитах является острое начало заболевания с наличием выраженных симптомов интоксикации и быстрым (в течение 12—24 ч) прогрессированием болезни, а при вирусных энцефалитах — в сочетании с нарушением речи, развитием парезов, параличей, атаксии.

3. Для своевременной диагностики повреждения сосудистого русла при нейроинфекционной патологии необходимо использовать показатели количества циркулирующих эндотелиоцитов, Д-димера, а также данные МРТ головного мозга с проведением FLAIR импульсных последовательностей, DWI и контрастным усилением. МРТ позволяет выявить структурные изменения головного мозга у больных с вирусными энцефалитами и бактериальными менингитами, но не позволяет идентифицировать вирус (или бактериальный агент), ставший их причиной.

4. Выраженные изменения показателей Д-димера и циркулирующих эндотелиоцитов как в остром периоде заболевания, так и в динамике на протяжении 1,5 мес болезни, коррелирующие с сохраняющейся неврологической симптоматикой, указывают на патогенетическое значение повреждения сосудистого русла при нейроинфекциях.

5. Комплексный анализ лабораторных и лучевых методов исследования в совокупности с клиническими данными позволяет своевременно диагностировать системный васкулит и является научным обоснованием для дифференцированного и пролонгированного применения сосудистых препаратов, влияющих на различные компоненты сосудистого звена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2004. 416 с.
2. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. М.: Медицина, 2003. 313 с.
3. Одинак М.М., Вознюк И.А. Повреждение и защита гематоэнцефалического барьера при ишемии. Ст-Петербург: ИИЦ ВМА, 2005. 296 с.
4. Насонов Е.Л., Баранов А.А. Патогенетическое обоснование лечения системных васкулитов // Клинич. медицина. 1999. № 7. С. 15—18.
5. Салихов И.Г., Богданов Э.И., Заббарова А.Т. и др. Принципы диагностики церебральных васкулитов. Методическое пособие для врачей и студентов. Казань: КГМУ, 2001. 27 с.
6. Деконенко Е.П., Шишкина Л.В. Летальный исход энцефалита после ветряной оспы у пациента с аутоиммунным заболеванием // Журн. неврол. и психиат. 2008. № 2. С. 58.
7. Папаян Л.П., Князева Е.С. Д-димер в клинической практике. Пособие для врачей. Под ред. Н.Н. Петрищева. М.: ООО «Инсайт полиграфик», 2002. 20 с.
8. Клур М.В. Этиологическая структура и клинко-лабораторная диагностика менингитов в Санкт-Петербурге у взрослых. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ст-Петербург, 2006. 22 с.
9. Hollinger P., Matter L., Sturzenegger M. Normal MRI findings in herpes simplex virus encephalitis // J. Neurol. 2000. Vol. 247. № 10. P. 799—801.
10. Cakmakci H., Kovanlikaya A., Dirik E. et al. Herpes encephalitis in children. MRI assessment // Turk. J. Pediatr. 1998. Vol. 40. № 4. P. 556—559.
11. Scott W. Atlas. Magnetic resonance imaging of the brain and spine. 3 rd ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2002. 1240 p.
12. Khong P., Ho H., Cheng P. et al. Childhood acute disseminated encephalomyelitis the role of brain and spinal cord MRI // Pediatr. Radiol. 2002. Vol. 32. P. 59—66.

Поступила 11.07.09