

Сравнительный анализ нарушений гемостаза при бактериальных и вирусных нейроинфекциях у детей

Е. С. ЕГОРОВА¹, Н. В. СКРИПЧЕНКО^{1,2}, А. А. ВИЛЬНИЦ^{1,2}, Л. А. АЛЕКСЕЕВА¹, Е. Ю. СКРИПЧЕНКО^{1,2}

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Гнойные менингиты и вирусные энцефалиты являются наиболее часто встречаемыми нейроинфекциями у детей. Тяжесть поражения, частота инвалидизирующих проявлений, а также высокая летальность определяют актуальность их изучения. Нарушения гемостаза как при гнойных менингитах, так и при вирусных энцефалитах являются одними из важных патогенетических механизмов, определяющих характер течения и исходы заболевания.

Материалом для клиничко-лабораторного и лучевого исследования послужили 100 детей с гнойными менингитами различной этиологии и вирусными энцефалитами в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 мес. Помимо клинического мониторинга, всем пациентам проводили исследование количества Д-димера и циркулирующих эндотелиоцитов в остром периоде и в динамике заболевания. Доказан различный характер повреждения сосудов: с превалированием повреждения эндотелия при гнойных менингитах, и нарушение его функциональной активности с дисфункцией сосудистого тонуса при вирусных энцефалитах. Представлены лучевые маркеры повреждения церебральных сосудов в остром периоде нейроинфекций. Установлена разнонаправленность патогенетических механизмов структурно-функциональных нарушений сосудистой стенки и гемостаза при бактериальных и вирусных нейроинфекциях.

Ключевые слова: дети, гнойный менингит, вирусный энцефалит, нарушения гемостаза, васкулит, Д-димер, циркулирующие эндотелиоциты

Comparative analysis of hemostatic disorders in bacterial and viral neuroinfections at a children

E. S. Egorova¹, N. V. Skripchenko^{1,2}, A. A. Vilnits^{1,2}, L. A. Alekseeva¹, E. Yu. Skripchenko^{1,2}

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Purulent meningitis and viral encephalitis are the most common neuroinfections in children. The severity of the lesion, the frequency of disabling manifestations, as well as high mortality, determine the relevance of their study. Violations of hemostasis both in purulent meningitis and in viral encephalitis are some of the important pathogenetic mechanisms that determine the nature of the course and the similarity of the disease.

The material for clinical, laboratory, and radiation studies was 100 children with purulent meningitis of various etiologies and viral encephalitis from the age of 1 month to 17 years 11 months. In addition to clinical monitoring, all patients underwent D-dimer and circulating endotheliocytes in the acute period and disease dynamics. The different nature of vascular damage has been proved: with the prevalence of endothelial damage in purulent meningitis, and a violation of its functional activity with vascular tone dysfunction — in case of viral encephalitis.

Radiation markers of cerebral vascular damage in the acute period of neuroinfections are described. The pathogenetic significance of structural and functional disorders of the vascular wall and hemostasis in the genesis of purulent meningitis and viral encephalitis in children has been established.

Keywords: children, purulent meningitis, viral encephalitis, hemostatic disorders, vasculitis, D-dimer, circulating endotheliocytes

Для цитирования: Е.С. Егорова, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, Л.А. Алексеева, Е.Ю. Скрипченко. Сравнительный анализ нарушений гемостаза при бактериальных и вирусных нейроинфекциях у детей. Детские инфекции. 2020; 19(2):5-13. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-5-13

For citation: E.S. Egorova, N.V. Skripchenko, A.A. Vilnits, L.A. Alekseeva, E.Yu. Skripchenko. Comparative analysis of hemostatic disorders in bacterial and viral neuroinfections at a children. *Detskii Infektsii=Children's Infections*. 2020; 19(2):5-13. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-5-13

Контактная информация: Скрипченко Наталья Викторовна (Natalya Skripchenko), д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России; заведующая кафедрой инфекционных болезней ФП и ДПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России; MD, Professor, Deputy Director for Research of the Children's Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of FMBA of Russia; Head of the Department of Infectious Diseases of St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of Russia; snv@niidi.ru; orcid.org/0000-0001-8927-3176

Нейроинфекции у детей составляют лишь 3–5% от всей инфекционной патологии детского возраста. Среди инфекционных заболеваний нервной системы у детского населения наиболее распространенными являются гнойные менингиты (ГМ) и вирусные энцефалиты (ВЭ), частота которых достигает 43%. Тяжесть поражения, обусловленная развитием неотложных состояний, угрожающих жизни пациента, частота инвалидизирующих проявлений (26–75%), а также высокая летальность (8–36%), определяют актуальность их изучения [1].

Поражение сосудов при инфекционной патологии не является новой проблемой, поскольку отличительной особенностью генерализованных инфекций является нарушение системы гемостаза [2]. Попадая в организм, возбудитель преодолевает биологические барьеры слизистых оболочек, распространяется преимущественно гематогенным путем, вызывая бактериемию или вирусемию [3]. Вследствие этого происходит активация иммунных реакций, которые направлены как на элиминацию микроорганизма, так и на деструкцию клеток организма хозяина.

Помимо иммунологических изменений, в сосудистом русле патоген контактирует с эндотелиальным слоем стенки кровеносных сосудов. Повреждение сосудистого русла при инфекционных заболеваниях является обязательным компонентом патогенеза в связи с преимущественно гематогенным путем распространения возбудителей [4]. С накоплением в кровеносном русле антигена возникает острое взаимодействие организма и инфекта по типу реакции антиген — антитело. Эта реакция развивается на эндотелии внутренних стенок артериол, капилляров, венул, в результате чего возникает нарушение его функций. Поврежденные эндотелиальные клетки попадают в кровеносное русло, начинают усиливать процесс тромбообразования, поскольку истощается их антитромботический потенциал и начинается продукция тканевого тромбопластина, дающего стимул к агрегации тромбоцитов, а также изменению антитромбогенной активности сосудистой стенки. Нарушения микроциркуляции патогенетически связаны с эндотелиальной дисфункцией, в развитии которой принимают участие и провоспалительные цитокины, способные привлекать лейкоциты к эндотелию, изменяя его гемостатические свойства, что, в конечном итоге, способствует формированию протромботического статуса, индуцированию острофазных реакций, и, как следствие, возникновению локальной вазоконстрикции [5].

Предполагается, что основной мишенью при ВЭ у детей являются церебральные вены, поражение которых взаимосвязано с течением инфекционного процесса, особенно герпесвирусной этиологии в 80% случаев [6]. При герпесвирусной инфекции имеет значение как способность вируса к цитопатическому эффекту, тропизм к кровеносным сосудам, так и продукты деструкции тканей. В основе патологического процесса лежит преимущественное взаимодействие между вирусными антигенами и антителами иммунной системы организма. Этот комплекс реакций также имеет значение и в поражении вещества головного мозга [7, 8]. В ответ на внедрение вируса продуцируются цитокины. Происходит активация не только системы мононуклеарных фагоцитов, но и свертывающей системы крови и фибринолиза, дисрегуляция сосудистого тонуса. Мощный выброс ФНО-альфа, превосходящий по выраженности действие самого инфекта, влечет за собой деструкцию клеток стенки микрососудов мозга, которые являются наиболее ранней мишенью патологического воздействия нейровируса [9]. Изменение структурной целостности эндотелиального слоя приводит к нарушению кровообращения, что является причиной патологии трофики, развития гипоксии вплоть до инфарктов мозга. Структурные изменения при энцефалитах, полученные при патоморфологических исследованиях, а также МРТ, свидетельствуют о расширении венул в центре очагов. Не исключается, что при остром процессе, таком как диссеминированный энцефаломиелит, возможно поражение и мелких сосудов артериального звена. Инфекционные агенты,

чаще вирусы, способны персистировать в эндотелии сосудов, а также в иммунокомпетентных клетках, участвующих в воспалении, и могут при реактивации проникать в сосуды из ганглиев по вегетативным нервам [10, 11].

Известно, что обязательным компонентом воспалительного процесса при ГМ также является вовлечение сосудов с развитием васкулитов, васкулопатий, вследствие которых могут развиваться инсульты [12, 13]. Эндотелиальная дисфункция практически всегда сопровождается изменениями в системе гемостаза. Морфологические изменения при менингококкемии соответствуют септическому шоку с выраженным тромбгеморрагическим синдромом. В микроциркуляторном русле наблюдаются плазморрагия, гиперемия, стаз, обнаруживаются фибриновые тромбы и фибриноидный некроз стенок сосудов. Для менингококкемии особенно характерны множественные кровоизлияния в кожу, сопровождающиеся двусторонними массивными кровоизлияниями в надпочечники. В оболочках мозга менингококки вызывают вначале серозно-гнойное, реже серозное, воспаление, однако через несколько часов или к концу суток экссудат становится гнойным. Воспалительный процесс из оболочек мозга периваскулярно распространяется на вещество мозга, образуются периваскулярные инфильтраты. Помимо воспалительных изменений в оболочках и веществе мозга наблюдаются выраженные сосудистые расстройства, полнокровие, стазы, тромбы, кровоизлияния. При пневмококковых менингоэнцефалитах отмечается очаговое скопление фагоцитированных и мало измененных нейтрофильных лейкоцитов [14, 15]. Начиная со 2-х суток, отмечается более интенсивная инфильтрация мозговых оболочек, которая становится лейкоцитарно-макрофагальной. Выявляются фибриновые тромбы в сосудах, а в дальнейшем гнойные васкулиты во всех отделах головного мозга. Периваскулярно при гипертоническом течении болезни нередко обнаруживаются и кровоизлияния. При гемофильной инфекции характер микроскопических изменений, по литературным данным, сходен с выявляемыми при менингококковом менингите. Диагностированы отдельные случаи с более выраженным тромбгеморрагическим синдромом.

Общепризнано, что высокоспецифичным и чувствительным маркером тромбообразования является Д-димер. Его физиологический уровень позволяет с точностью до 98% исключить состояния, сопровождающиеся повышенным тромбообразованием. Поскольку тромбы являются частым осложнением многих инфекционных заболеваний (как бактериальной, так и вирусной этиологии), определение Д-димера является необходимым звеном в контроле за процессом тромбообразования. Одним из прямых маркеров повреждения эндотелия является степень его десквамации, которая оценивается по количеству циркулирующих (десквамированных) эн-

дотелиоцитов в крови по методике Hladovec (1978) [16, 17].

Традиционно нарушения гемостаза в виде церебральных васкулитов диагностируют с помощью морфологических исследований и лучевых методов путем магнитно-резонансной томографии (МРТ) с ангиографией (МРА). В тоже время, МРТ семиотика поражений сосудов у детей практически не изучена [18].

Уточнение роли нарушений гемостаза в патогенезе бактериальных и вирусных нейроинфекций позволяет пересмотреть позиции комплексного лечения, оптимизировать применение современных препаратов, что будет способствовать улучшению исходов.

Цель работы: представить клинко-лабораторную характеристику гемостатических нарушений при гнойных менингитах и вирусных энцефалитах у детей путем оценки структурно-функциональных изменений сосудистой стенки и определения лучевых маркеров повреждения церебральных сосудов для совершенствования лечения и улучшения исходов заболевания.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 100 пациентов с различной нейроинфекционной патологией, из них 50 детей с ГМ и 50 — с ВЭ в возрасте от 1 месяца до 17 лет 11 мес., получавших лечение в клинике ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Критериями включения детей в группу явилось наличие общинфекционных, общемозговых, менингеальных проявлений при ГМ, а также очаговых неврологических симптомов при ВЭ.

Клинко-неврологическое обследование больных проводилось с момента их госпитализации в клинику ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с последующим ежедневным динамическим осмотром в стационаре в течение всего периода госпитализации. Неврологически оценивался уровень сознания, выраженность интоксикации, общемозговых и менингеальных симптомов, наличие лихорадки, состояние двигательной, чувствительной сферы, координации движений, речевых и корковых нарушений.

Этиология ГМ и ВЭ подтверждалась стандартными методами в вирусологической лаборатории и лаборатории микробиологии человека с помощью вирусологических и молекулярно-генетических методов исследования.

Показатели степени повреждения эндотелия сосудов (количество циркулирующих эндотелиоцитов в сыворотке крови), а также функциональной активности эндотелия (Д-димер) исследовались в лаборатории биохимических исследований. В норме показатели Д-димера составляют менее 550 мкг/мл, а циркулирующих эндотелиоцитов — от 2 до 4 кл/мкл (Hladovec, 1978).

Всем детям в остром периоде заболевания и далее в зависимости от динамики нейроструктурных изменений повторно проводилась магнитно-резонансная томография на сверхпроводящем магнитном томографе Signa

Echo-Speed 1,5 Тл фирмы General Electric. Программа лучевого обследования включала методики следующих импульсных последовательностей: SE, FSE, IR, FLAIR и ДВТ для получения PD, T1 и T2-взвешенных изображений в трех плоскостях. При проведении ДВ-МРТ оценивали коэффициент диффузии. Всем больным проводилось контрастное усиление изображения с использованием препарата омнискан в дозе 0,2 мг/кг, вводимого внутривенно, а также бесконтрастная МР-ангиография сосудов головного мозга.

При поступлении и в динамике заболевания проводилось транскраниальное дуплексное сканирование сосудов (ТКДС) головного мозга в отделении лучевых и функциональных методов исследования. Сканирование проводилось на ультразвуковых аппаратах: Toshiba Xario модель SSA-660A и Aloka SSD-3500 и включало исследование сосудов каротидного бассейна: средней мозговой артерии М1 сегмента, передней мозговой артерии А1 сегмента; сосудов вертебро-базиллярного бассейна: задней мозговой артерии Р2 сегмента, позвоночной артерии V4 сегмента, основной артерии; венозной системы.

Анализ полученных данных осуществлялся с помощью персонального компьютера с применением пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003—2007 и Statistica 7 для Windows. Для оценки достоверности различий применялся F-критерий Фишера, χ^2 -Пирсона, t-критерий Стьюдента, различия считались значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования выявлено, что в этиологии ГМ преобладала менингококковая (46%) и гемофильная (34%) инфекции, реже пневмококковая (6%). Изучение возрастной и этиологической структуры нейроинфекций показало, что у пациентов в возрасте от 3 до 7 лет и подростков преобладали менингиты менингококковой этиологии (ММ) (54,5% и 30% соответственно), тогда как у детей раннего возраста в 50,0% случаев имели место гемофильные менингиты (ГМ) (табл. 1).

При ВЭ у 60% детей в возрасте от 1 до 11 мес. заболевание было вызвано вирусом простого герпеса (ВПГ). У детей от 3 до 6 лет 11 мес в 50% случаев наблюдались ВЭ, вызванные вирусом *Varicella Zoster* (ВВЗ) (табл. 2).

На основании проведенного исследования выявлено, что клинические особенности ГМ зависят от этиологии заболевания. Так, клинические проявления ММ характеризовались остро развившейся интоксикацией. В 87% случаев заболевание начиналось с подъема температуры до 39—40°, нарастающей вялости, общемозговых симптомов. У 78,3% детей отмечалась клиника септического шока. Начало ГМ у 58,9% детей было острым, у 17,6% — сверхострым, и только в 23,5% наблюдений у детей в возрасте от 5 мес. до 3 лет развитию ГМ

Таблица 1. Этиологическая и возрастная структура гнойных менингитов ($n = 50$)
Table 1. Etiological and age structure of purulent meningitis ($n = 50$)

Этиология ГМ/ etiology of purulent meningitis	Число детей/ Number of children		Возраст/age					
			1 мес—2 г 11 мес		3—7 лет		12—17 лет	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
ММ/ meningococcal meningitis	23	46,0	8	44,4	12	54,5	3	30,0
ГМ/ hemophilic meningitis	17	34,0	9	50,0	6	27,3	2	6,7
ПМ/ pneumococcal meningitis	3	6,0	—	—	2	9,1	1	10,0
НМ/ unspecified meningitis	7	14,0	3	16,7	2	9,1	2	6,7
Всего/ Total	50	100,0	18	36,0	22	44,0	10	20,0

Таблица 2. Этиологическая и возрастная структура вирусных энцефалитов ($n = 50$)
Table 2. Etiological and age structure of viral encephalitis ($n = 50$)

Этиология ВЭ/ etiology of viral encephalitis	Число детей/ Number of children		Возраст/age									
			До 1 года		1—2 г 11 мес		3 — 6 л 11 мес		7—11 л 11 мес		12 — 17 лет	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
ВВЗ/ chickenpox virus	12	24,0	—	—	1	7,1	8	50,0	2	33,3	1	25,0
ВПГ/ herpes simplex virus	10	20,0	6	60,0	2	14,3	1	6,3	1	16,6	—	—
Энтеро-вирусная/enterovirus	8	16,0	—	—	4	28,6	3	18,8	1	16,7	—	—
Сочетанная/ mixed etiology	7	14,0	2	20,0	3	21,4	1	6,3	—	—	1	25,0
Н/у этиология/ unspecified encephalitis	13	26,0	2	20,0	4	28,6	3	18,8	2	33,3	2	50,0
Всего/Total	50	100,0	10	20,0	14	28,0	16	32,0	6	12,0	4	8,0

предшествовали явления ОРВИ, что в совокупности с нарастающим беспокойством, субфебрильной лихорадкой и общемозговыми симптомами свидетельствовало о подостром развитии заболевания. 47,1% детей поступали с признаками нарушения сознания до сопора. В 58,8% случаях имела место очаговая неврологическая симптоматика. ПМ у всех детей отличался острой развития, быстрым нарастанием интоксикации и отека головного мозга (ОГМ). Ухудшение состояния у 100% пациентов наблюдалось в течение 2—3 дней с расстройством сознания вплоть до оглушения и сопора. Характерны были резко выраженные менингеальные симптомы. В 12% случаев ГМ у детей имели среднетяжелую, в 64% — тяжелую, а в 12% — крайне-тяжелую степень тяжести.

При исследовании этиологической структуры ВЭ у 74% пациентов установлено, что в 44% случаев ВЭ были вызваны герпесвирусами, в том числе вирусами простого герпеса (ВПГ) 1—2 типа (20%), ВВЗ (24%), а также энтеровирусами (16%). В 14% случаях имела место сочетанная этиология заболевания: вирус клещевого энцефалита+боррелии ($n = 4$), энтеровирус+вирус

герпеса 1 типа ($n = 1$), цитомегаловирус+вирус герпеса 1, 2 типа ($n = 2$). В ходе оценки клинической симптоматики ВЭ в зависимости от этиологии было установлено, что общепаразитарные и общемозговые проявления характерны для ВЭ герпесвирусной этиологии (100%). При ВЭ, вызванных ВПГ, у 50% пациентов отмечалось нарушение сознания до сопора, парезы центрального происхождения, у 59,1% детей имел место судорожный синдром, а в 22,7% случаев — координаторные нарушения. В 25% при ВВЗ этиологии заболевания наблюдалось нарушение сознания до сопора. В 100% случаев отмечались мозжечковые нарушения различной степени выраженности. Судорожный синдром имел место у 16,7% больных. При энтеровирусной этиологии ВЭ заболевание у 75% детей дебютировало с диспептических явлений с расстройством стула, в 100% случаев отмечались мозжечковые нарушения в виде атаксии. ВЭ со средней степенью тяжести встречались в 14% случаев, тяжелой — в 60%. В крайне-тяжелой степени заболевание протекало у 26% пациентов. В ходе проведенного исследования было выявлено, что в 58% случаев име-

Таблица 3. Сравнительная характеристика динамики изменения показателей циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера в сыворотке крови при гнойных менингитах и вирусных энцефалитах в зависимости от степени тяжести

Table 3. Comparative characteristics of the dynamics of changes in indicators of circulating endotheliocytes and D-dimer in blood serum with purulent meningitis and viral encephalitis, depending on the severity

	Средняя степень/ moderate severity		Тяжелая/ severe severity		Крайне-тяжелая/ extremely heavy	
	ГМ (n = 6)/ purulent meningitis	ВЭ (n = 7)/ viral encephalitis	ГМ (n = 32)/ purulent meningitis	ВЭ (n = 30)/ viral encephalitis	ГМ (n = 12)/ purulent meningitis	ВЭ (n = 13)/ viral encephalitis
Циркулирующие эндотелиоциты (кл/мкл)/ Circulating endotheliocytes (cells / μ l)						
Острый период (1—3 день)/ acute period (1—3 day)	7,4 $\pm$ 0,68	6,5 $\pm$ 0,36	8,9 $\pm$ 0,87*	7,4 $\pm$ 0,53*	9,6 $\pm$ 1,06*	8,3 $\pm$ 0,56*
20—21 день/20—21 days	5,9 $\pm$ 0,57	5,4 $\pm$ 0,34	7,8 $\pm$ 0,69*	6,8 $\pm$ 0,57*	9,1 $\pm$ 0,84*	6,1 $\pm$ 0,54*
42—45 день/days	4,7 $\pm$ 0,36	3,2 $\pm$ 0,14	6,2 $\pm$ 0,58*	5,3 $\pm$ 0,28*	8,0 $\pm$ 0,72*	6,0 $\pm$ 0,43*
Д-димер (мкг/л)/ D-dimer (μ g / L)						
Острый период (1—3 день)/ acute period (1—3 day)	1200,00 $\pm$ $\pm$ 135,64	1800,00 $\pm$ $\pm$ 150,34	1650,00 $\pm$ $\pm$ 365,74	2200,00 $\pm$ $\pm$ 345,22	2100,00 $\pm$ $\pm$ 578,94	2400,00 $\pm$ $\pm$ 550,67
20—21 день/20—21 days	500,00 $\pm$ $\pm$ 127,32*	1200,00 $\pm$ $\pm$ 125,86*	750,00 $\pm$ $\pm$ 354,65*	1750,00 $\pm$ $\pm$ 315,94*	1550,00 $\pm$ $\pm$ 456,98*	2150,00 $\pm$ $\pm$ 435,64*
42—45 день/42—45 days	275,00 $\pm$ $\pm$ 120,76*	450,00 $\pm$ $\pm$ 120,53*	655,34 $\pm$ $\pm$ 235,96*	1345,75 $\pm$ $\pm$ 355,98*	748,93 $\pm$ $\pm$ 364,53*	1500,00 $\pm$ $\pm$ 435,94*

* — достоверность $p \leq 0,05$ по сравнению со средне-тяжелой степенью тяжести/* — reliability $p \leq 0.05$ compared with moderate to severe severity

ло место острое, в 30% — подострое, а в 12% — хроническое течение ВЭ.

В результате проведенной работы выявлено увеличение содержания циркулирующих эндотелиоцитов в сыворотке крови в остром периоде ГМ, причем максимальные значения определялись преимущественно при менингококковой и гемофильной этиологии заболевания ($12,6 \pm 0,5$ и $9,8 \pm 0,4$ кл/мкл соответственно). Высокое содержание циркулирующих эндотелиоцитов имело место вплоть до 42—45 дня, что может свидетельствовать о выраженном повреждающем воздействии менингококковой и гемофильной бактериальной инфекции на эндотелий сосудов. Кроме того, выявлено достоверное увеличение количества Д-димера в крови в остром периоде ГМ. Максимальные значения Д-димера имели место при ГМ гемофильной ($1941,9 \pm 251,0$ мкг/л) и менингококковой этиологии ($1864,23 \pm 184,5$ мкг/л). В динамике на 20—21-й день у 83,3% детей уровень Д-димера в крови был в пределах нормы.

В результате проведенного исследования выявлена прямая зависимость между степенью тяжести ГМ, деструктивными изменениями в эндотелии сосудов и процессами тромбообразования. Чем тяжелее протекало заболевание, тем выше были показатели циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера в крови, что может быть связано с повышенной продукцией тканевого тромбопла-

тина, дающего стимул к агрегации тромбоцитов и свертыванию крови, вследствие выраженного повреждения эндотелия.

При ВЭ в остром периоде заболевания имело место увеличение количества циркулирующих эндотелиоцитов в сыворотке крови, с последующей их нормализацией у 93,3% детей к 20—21 дню на фоне проводимой противовирусной терапии.

Максимальные значения циркулирующих эндотелиоцитов определялись при ВЭ преимущественно герпетической ($7,8 \pm 0,6$ кл/мкл), а минимальные — при смешанной этиологии заболевания ($4,5 \pm 0,5$ кл/мкл), что может быть связано с тропностью возбудителей группы герпесвирусов к эндотелию сосудов, а также способностью оказывать выраженное цитопатическое действие. В динамике к 20—21-му дню у 93,3% детей отмечалось снижение этих показателей, исключение составили ВЭ сочетанной этиологии, при которых показатели деструкции эндотелия на 20—21 день исследования превышали таковые при поступлении. К 42—45-му дню у всех детей отмечалась нормализация количества циркулирующих эндотелиоцитов.

При исследовании Д-димера в крови также было обнаружено его увеличение в остром периоде заболевания у всех детей, причем достоверно высокие показатели нарушения тромбообразования имели место при ВЭ

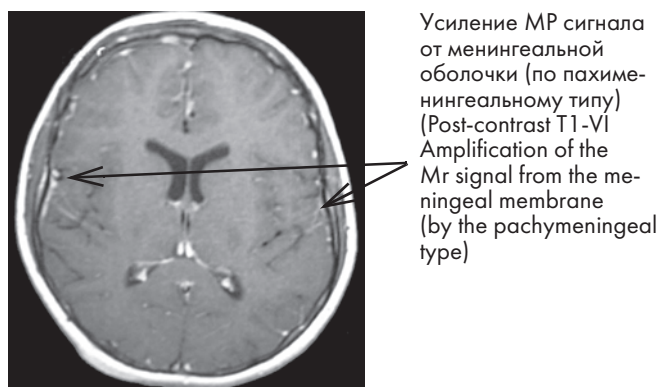


Рисунок 1. МРТ, больной З., 14 лет. Диагноз: пневмококковый менингит. Постконтрастное T1-ВИ
Figure 1. MRI of patient Z., 14 years old. The diagnosis is pneumococcal meningitis

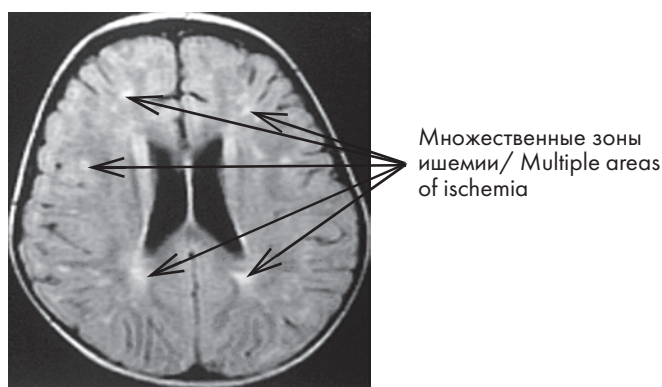


Рисунок 2. МРТ, больной К., 6 мес. Диагноз: гемофильный менингит. Церебральный васкулит. FLAIR-ВИ, аксиальная проекция
Figure 2. MRI of patient K., 6 months. Diagnosis: hemophilic meningitis. Cerebral vasculitis. FLAIR-VI, the axial projection

герпетической этиологии ($1358,3 \pm 356,5$ мкг/л). При исследовании на 20–21-й день при ВЭ герпетической и сочетанной этиологии выявлено увеличение Д-димера по сравнению показателями в остром периоде, а к 42–45-му дню только у 20% детей содержание Д-димера в крови было в пределах нормы.

При ВЭ средней степени тяжести нормализация показателей Д-димера происходила к 42–45 дню, а при тяжелой и крайне-тяжелой — сохранялись высокие значения маркера тромбообразования ($750,45 \pm 245,75$ мкг/л) на протяжении 4 мес., что может быть связано с опосредованным действием вируса на процессы тромбообразования, в результате чего нарушение функциональной активности эндотелия приводит к увеличению Д-димера. Чем тяжелее протекало заболевание, тем выше были показатели циркулирующих эндотелиоцитов в остром периоде ВЭ (табл.3).

Таким образом, как при ГМ, так и при ВЭ имело место структурно-функциональное повреждение системы гемостаза в виде генерализованного васкулита, связан-

ное как с повреждением эндотелия, наиболее выраженном при ГМ, так и с нарушением его функциональной активности и сосудистого тонуса, преобладающим при ВЭ.

При проведении МРТ головного мозга у 93,3% детей с ГМ на PD, T1 и T2-взвешенных изображениях изменения не выявлялись, однако при внутривенном введении контрастного препарата у всех пациентов отмечалось утолщение и избирательное повышение интенсивности сигнала от оболочек головного мозга (рис. 1).

У 8% пациентов с ММ и ГМ имели место очаги патологического МР-сигнала, обусловленного васкулитом с развитием множественных мелких зон ишемии в веществе головного мозга (рис. 2).

При дуплексном исследовании сосудов головного мозга при ГМ у 90% детей выявлено снижение ЛСК в бассейне задней и среднемозговых артерий, в том числе у 16,7% с утолщением комплекса интима-медиа, что свидетельствует об изменении просвета сосуда в связи с воспалительными изменениями в его стенке (рис. 3).

Таким образом, при ГМ для обнаружения патологии сосудов использование стандартной МРТ головного мозга явилось малоинформативной. Потребовалось дополнительное проведение контрастного усиления, а также дуплексного исследования сосудов головного мозга, что позволило выявить воспалительные изменения в оболочках, церебральных сосудах, кровоснабжающих их, и подтвердило наличие церебрального васкулита.

При проведении МРТ головного мозга у 66,7% больных с ВЭ были выявлены очаги различных размеров — от 2 до 30 мм, локализующиеся как в области височной, лобной, затылочных долях, мозжечке, таламусе, базальных ядрах, так субкортикально и перивентрикулярно. У 75% детей имело место сочетанное поражение нескольких областей головного мозга. Большинство очагов хорошо визуализировались на FLAIR-ИП (рис. 4). Все выявленные очаги накапливали контрастное вещество.

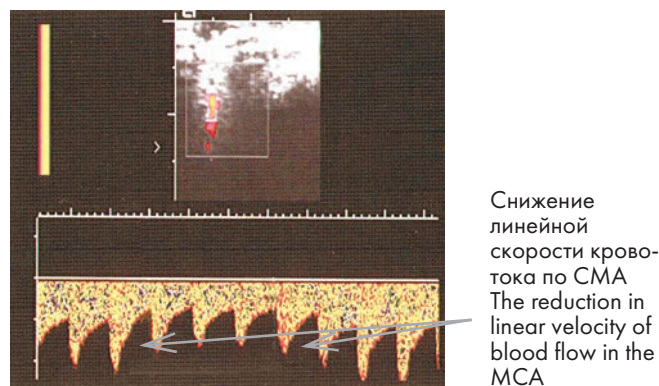
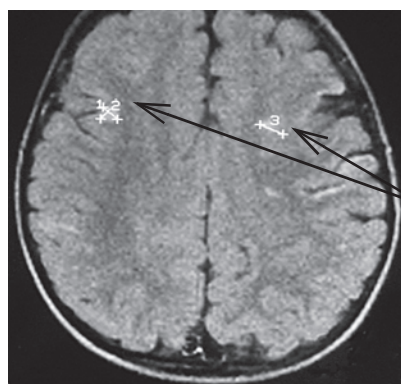


Рисунок 3. Транскраниальное дуплексное сканирование больного Х., 6 лет. Диагноз: гнойный менингит менингококковой этиологии
Figure 3. Transcranial duplex scanning of patient X., 6 years old. Diagnosis: purulent meningitis of meningococcal etiology



Очаги в субкортикальных отделах обоих полушарий. Множественные зоны ишемии
Focus in the subcortical parts of both hemispheres. Multiple areas of ischemia

Рисунок 4. МРТ, больной З., 2 года. Диагноз: вирусный энцефалит герпетической этиологии. Оклюзия СМА. FLAIR, аксиальная плоскость

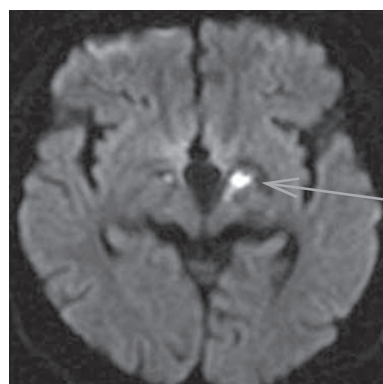
Figure 4. MRI of patient Z., 2 years old. Diagnosis: viral encephalitis of herpetic etiology. Occlusion of MCA. FLAIR, axial plane

При проведении диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ-МРТ) имел место гиперинтенсивный сигнал. Измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) в таких случаях характеризовался гипоинтенсивным сигналом (рис. 5).

При проведении МР-ангиографии (рис. 6) и дуплексного сканирования сосудов у 33,3% детей имел место стеноз, а в 16,6% — полная окклюзия артерий, в том числе у 3,3% с синдромом Моя-моя.

Таким образом, лучевыми маркерами нарушений гемостаза в виде церебральных васкулитов при ГМ являются утолщение и избирательное повышение интенсивности сигнала от оболочек головного мозга на постконтрастных изображениях, тогда как при ВЭ — наличие очагов ишемии в сочетании с изменением коэффициента диффузии на ДВ-МРТ, а также признаками окклюзии или стеноза сосудов головного мозга на МРТ и транскраниальном дуплексном сканировании.

Сравнительный анализ нарушений гемостаза при бактериальных и вирусных нейроинфекциях позволил выявить различие в патогенетических механизмах. Так, при ГМ превалирует повреждение эндотелия, что проявляется в достоверном увеличении циркулирующих эндотелиоцитов, когда имеет место поступление в организм большого количества бактериальных агентов, что в результате приводит к массивной бактериемии и поражению эндотелия сосудов и, как следствие, нарушение тромбообразования, возникновение очаговой симптоматики. Высокие показатели эндотелиоцитов и Д-димера в сыворотке крови могут свидетельствовать о выраженности и продолжительности повреждения эндотелия в связи с бактериемией при ГМ. Однако превалирование при ВЭ нарушения функциональной активности эндотелия, может свидетельствовать о воздействии возбудителя на процессы тромбообразования, истощении компенсаторных возможностей эндотелиального покрова с дисфункцией сосудистого тонуса, что приводит к появлению тромбов в сосудах и избыточной готовности

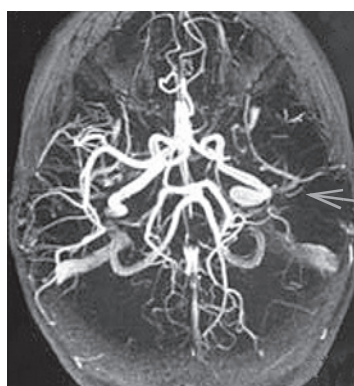


Гипоинтенсивный сигнал и увеличение ИКД в области базальных отделов левого полосатого тела
Hypointensive signal and increased ICD in the basal regions of the left striatum

Рисунок 5. ДВ-МРТ, больной Г., 9 лет. Диагноз: вирусный энцефалит неуточненной этиологии. ДВ-МРТ в аксиальной проекции
Figure 5. DWI of patient G., 9 years old. Diagnosis: viral encephalitis of unspecified etiology. DWI in the axial projection

к вазоконстрикции, и, как следствие, формированию ишемических очагов.

Выраженные изменения показателей Д-димера при ВЭ и циркулирующих эндотелиоцитов при ГМ как в остром периоде заболевания, так и в динамике на протяжении 1,5 мес., коррелирующие с сохраняющейся неврологической симптоматикой, указывают на патогенетическое значение структурно-функциональных нарушений сосудистой стенки в генезе нейроинфекций у детей. Это свидетельствует о длительном воздействии инфекционного агента на эндотелиальный слой сосудистой стенки, что усиливает и пролонгирует повреждение эндотелия. Изменение структурной целостности эндотелия приводит в свою очередь к повышению сосудистой проницаемости, что с одной стороны, способствует распространению возбудителей, в частности проникновению их через ГЭБ в ткани мозга и развитию ВЭ, с другой стороны происходит нарушение кровообращения и



Сигнал от левой СМА не определяется.
The signal from the left MCA is not detected

Рисунок 6. МРА больного Ф., 5 лет. Диагноз: нейроборрелиоз. Нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне левой СМА

Figure 6. MRA of patient F., 5 years old. Diagnosis: neuroborreliosis. Violation of cerebral circulation by ischemic type in the left MCA

метаболизма мозга, ведущее к отеку головного мозга с дислокацией его структур. 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 в остром периоде, как при ГМ, так и при ВЭ, имеет место, повышение тромбообразования, маркером которого является Д-димер. Повышение содержания Д-димера в плазме крови является одним из главных маркеров активации системы гемостаза, отражая процессы, как образования фибрина, так и его лизиса. Однако при ГМ на 20–21-й день заболевания показатели Д-димера у 83,3 % больных были в пределах нормы. В то время как при ВЭ нарушение функциональной активности эндотелия превалировало и сохранялось на высоких цифрах более 45 дней. Длительная персистенция микроорганизмов в крови и отсутствие дифференцированной сосудистой терапии, в результате нарушения функциональной активности эндотелия, вероятно, приводят к повышенному тромбообразованию и увеличению Д-димера с последующим изменением просвета сосудов.

В ходе данного исследования определены лучевые маркеры церебральных васкулитов. Выявлено, что при ГМ имеет место утолщение и избирательное повышение интенсивности сигнала от оболочек головного мозга на постконтрастных изображениях, тогда как при ВЭ — наличие очагов ишемии в сочетании с изменением коэффициента диффузии на ДВ-МРТ, а также признаками окклюзии или стеноза сосудов головного мозга на МРТ на транскраниальном дуплексном сканировании. Все очаги накапливали контрастное вещество, кроме того, при внутривенном введении контрастного препарата при ГМ отмечалось избирательное повышение интенсивности сигнала оболочек мозга на постконтрастных изображениях, а также множественные ишемические очаги в веществе головного мозга, что свидетельствовало об увеличении проницаемости гематоэнцефалического барьера, а также о тяжелом воспалительном процессе в церебральных сосудах, кровоснабжающих мозговые оболочки. Контрастная ангиография при проведении МРТ считается весьма информативным методом исследования. Однако ложно-отрицательная диагностика церебральных васкулитов по данным ангиографии достигает 30–40 %. Широкому использованию церебральной ангиографии препятствует травматичность — осложнения в виде переходящих неврологических расстройств, которые отмечаются у 10 % больных. Кроме того, данный способ не обеспечивает достаточной диагностики у детей, особенно в остром периоде заболевания, так как при нейроинфекционном процессе идет поражение не только крупных, но и мелких сосудов, а использование контрастной ангиографии не дает возможности их выявить. Ультразвуковое исследование магист-

ральных сосудов позволяет оценить размеры сосудов, выявить расширение или сужение их просвета, аневризматические выпячивания, атеросклеротические бляшки, тромбы, а также количественно оценить скорость и характер кровотока. Из всего вышесказанного можно сделать заключение о необходимости проведения комплексного лучевого обследования больных ГМ и ВЭ, включающего не только стандартные режимы МРТ, но и ДВ-МРТ, а также МРА с дуплексным сканированием сосудов головного мозга, для повышения точности диагностики и своевременного назначения терапии. Различия в механизмах гемостазиологических нарушений при бактериальных и вирусных нейроинфекциях, является основанием раннего мониторинга показателей циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера в сыворотке крови как при ГМ, так и при ВЭ и дифференцированному назначению сосудистых препаратов в комплексной терапии.

Литература/References:

1. Нейроинфекции у детей. Под ред. Проф. Н.В. Скрипченко. СПб.: Тактик-Студио, 2015; 856.
[Neuroinfections in children. Editor N.V. Skripchenko St.Petersburg: taktikstudio, 2015; 856. (in Russ)]
2. Система гомеостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии. В.В. Малеев и др. Инфекционные болезни. 2009. 7:11–15.
[The system of homeostasis and the state of the endothelium in infectious diseases. V.V. Maleev et al. *Infectious Diseases*. 2009. 7:11–15. (in Russ)]
3. Локтионова И.Л., Покровский М.В., Рагулина В.А., Титарева Л.В., Денисюк Т.А., Ступакова Е.В., Сытник М.В., Сароян К.В., Лосенок С.А.. Состояние функции сосудистого эндотелия при инфекционной патологии различной этиологии. Научные ведомости. Серия медицина. Фармация. 2012. 4 (123). Выпуск 17/1:20–26.
[Loktionova I.L., Pokrovsky M.V., Ragulina V.A., Titareva L.V., Denisyuk T.A., Stupakova E.V., Sytnik M.V., Saroyan K.V., Losenok S.A. Vascular endothelial function status in infectious pathologies of various etiologies Scientific sheets. series medicine. *Pharmacy*. 2012. 4 (123). Issue 17/1:20–26. (in Russ)]
4. Скрипченко Н.В., Г.П. Иванова. Клещевые инфекции у детей: руководство для врачей. М.: Медицина, 2008:61–62.
[Skripchenko N.V., G.P. Ivanova. Tick-borne infections in children: a guide for doctors. M.: Medicine, 2008:61–62. (in Russ)]
5. Малеев В.В., А.М.Поляков, А.В. Кравченко. Нарушения гемостаза при инфекционных заболеваниях. М.: Де Ново, 2006: 151.
[Maleev V.V., A.M. Polyakov, A.V. Kravchenko. Hemostasis disorders in infectious diseases. M.: De Novo, 2006:151. (in Russ)]
6. Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Карев В.Е., Егорова Е.С., Железникова Г.Ф., Суровцева 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
[Skripchenko E.Yu., Ivanova G.P., Skripchenko N.V., Karev V.E., Egorova 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 West Perinatol and Pediatrii*. 2018; 63:(3):76–83. (in Russ)]
7. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. Руководство для врачей. М.: Медицина,

- 2004:416.
[Sorokina M.N., Skripchenko N.V. Viral encephalitis and meningitis in children. A guide for doctors. M.: Medicine, 2004:416. (in Russ)]
8. Скрипченко Е.Ю. Клинико-патогенетические детерминанты дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей: Автореф. дисс. ... д.м.н. СПб., 2018:43.
[Skripchenko E.Yu. Clinical and pathogenetic determinants of differential diagnosis of encephalitis, disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children: Abstract. diss. MD. St. Petersburg, 2018:43. (in Russ)]
 9. Скрипченко Н.В., Трофимова Т.Н., Егорова Е.С. Инфекционные васкулиты: их роль в органной патологии. Журнал Инфектологии 2010; 1:7–18.
[Skripchenko N.V., Trofimova T.N., Egorova E.S. Infectious vasculitis: the role in organ pathology. *J Infectology*. 2010; 1: 7–18. (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.
[Skripchenko 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. Vilnits (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.
[Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Skripchenko E.Yu., Syrovtsava A.V. Demyelinating diseases of the central nervous system in children. Etiology, clinic, pathogenesis, diagnostics, therapy. M: Commentarij, 2016: 352. (in Russ)]
 12. Насыров Р.А., М.В. Маньков. Патоморфогенез гнойных бактериальных менингитов у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005. 3:59–61.
[Nasyrov R.A., M.V. Mankov. Pathomorphogenesis of purulent bacterial meningitis in children. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2005. 3:59–61. (in Russ)]
 13. Hernandez M.I. [et al] Stroke patterns in neonatal group B streptococcal meningitis. *Pediatr Neurol*. 2011. 44:282–288.
 14. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А. Менингококковая инфекция у детей: руководство для врачей. Санкт-Петербург: Тактик-Студио, 2015: 840.
[Skripchenko N.V., Vil'nic A.A. Meningococcal infection in children: a guide for doctors. St. Petersburg: Tactic Studio, 2015:840. (in Russ)]
 15. Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Вильниц А.А. Гнойные менингиты у детей. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: СИНЕЛ, 2017:404.
[Skripchenko N.V., Lobzin Y.V., Vilnits A.A. Purulent meningitis in children. Guidelines for physicians. St.Petersburg: SINEL, 2017: 404. (in Russ)]
 16. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2007. 280:1358–1366.
 17. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign off vessel wall lesion. *Physiol Bohemoslov*. 1978. 27:140.
 18. Егорова Е.С. Клинико-лабораторная характеристика васкулитов при нейроинфекциях у детей: Автореф. дисс. ... к.м.н. СПб, 2010:22.
[Egorova E.S. Clinical and laboratory characteristics of vasculitis in children with neuroinfections. Abstract. diss. ... PhD. St. Petersburg, 2010:22. (in Russ)]

Информация о соавторах:

Егорова Екатерина Сергеевна (E. Egorova, PhD), к.м.н, научный сотрудник отдела интенсивной терапии неотложных состояний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России; kate_inf@mail.ru; orcid.org/0000-0003-1652-5154

Вильниц Алла Ароновна (A. Vilnits, PhD), к.м.н., старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы, и/о руководителя отдела интенсивной терапии неотложных состояний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России; vilnits@mail.ru; orcid.org/0000-0001-7965-7002

Алексеева Лидия Аркадьевна (L. Alekseeva, MD), д.б.н., ведущий научный сотрудник, руководитель отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России; kldidi@mail.ru; orcid.org/0000-0002-7594-1978

Скрипченко Елена Юрьевна (E. Skripchenko, MD), д.м.н., доцент, старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России; доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Минздрава России; wwave@yandex.ru; orcid.org/0000-0002-8789-4750

Статья поступила 25.05.2020

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.