

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ДЕТСКИЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

На правах рукописи

МАРЧЕНКО
НАТАЛЬЯ ВИКТОРОВНА

МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ
ПРИ ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТАХ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ,
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

3.1.25. Лучевая диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
доктор медицинских наук, профессор
Труфанов Геннадий Евгеньевич
доктор медицинских наук, профессор
Скрипченко Наталья Викторовна

Санкт-Петербург
2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБЗНАЧЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	10
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТАХ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	20
1.1 Возможности клинико-лабораторной диагностики вирусных энцефалитов у детей в современных условиях.....	20
1.2 Патогенетические аспекты вирусных энцефалитов.....	45
1.3 Роль современных инструментальных методов, применяемых в диагностике и прогнозировании исходов вирусных энцефалитов.....	49
1.4 Современные диагностические и прогностические возможности магнитно-резонансной томографии при вирусных поражениях головного мозга.....	55
1.5 Мультипараметрическая МРТ в диагностике поражений центральной нервной системы.....	63
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	81
2.1 Общая характеристика исследования.....	81
2.2 Характеристика обследованных детей, больных вирусными энцефалитами.....	82
2.2.1 Клинико-лабораторная характеристика детей, больных вирусными энцефалитами.....	82
2.2.2 Методики мультипараметрической МРТ и МР-характеристики очагов у детей, больных вирусными энцефалитами.....	86
2.3 Характеристика обследованных детей группы сравнения.....	100
2.3.1 Метод сбора МР-данных у детей группы сравнения.....	101
2.4 Шкалы оценки исходов вирусных энцефалитов у детей.....	107
2.5 Методы статистической обработки данных.....	111
ГЛАВА 3. НОРМАТИВНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ	

МЕТОДИК МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИ У ДЕТЕЙ.....	113
3.1 Нормативные значения фракционной анизотропии у детей.....	113
3.2 Нормативные значения измеряемого коэффициента диффузии у детей.....	122
3.3 Нормативные показатели МР-спектроскопии.....	130
ГЛАВА 4. СЕМИОТИКА МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРИОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ, СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ЭТИОЛОГИИ.....	137
4.1 Семиотика мультипараметрической магнитно-резонансной томографии вирусных энцефалитов у детей в различные периоды заболевания.....	137
4.1.1 Характеристика показателей мультипараметрической МРТ у детей с вирусными энцефалитами.....	137
4.1.2 Показатели измеряемого коэффициента диффузии, фракционной анизотропии и соотношения метаболитов при МР-спектроскопии.....	146
4.1.3 Сравнение показателей измеряемого коэффициента диффузии, фракционной анизотропии и соотношения метаболитов при МР-спектроскопии у детей с вирусным энцефалитом в остром периоде, периодах ранней и поздней реконвалесценции.....	152
4.2. Показатели мультипараметрической МРТ у детей с вирусными энцефалитами разной этиологии и степени тяжести.....	154
4.3 Особенности поражения головного мозга у детей в зависимости от этиологии вирусного энцефалита.....	158
4.3.1 Особенности поражения головного мозга при герпесвирусном энцефалите.....	162
4.3.2 Особенности поражения головного мозга при энтеровирусном энцефалите.....	181
4.3.3 Особенности поражения головного мозга при клещевом энцефалите.....	184

ГЛАВА 5. ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ПРОГНОЗЕ ИСХОДОВ ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ.....	189
5.1 Прогностическое значение измеряемого коэффициента диффузии в остром периоде вирусных энцефалитов у детей.....	189
5.2 Прогностическое значение фракционной анизотропии в остром периоде вирусных энцефалитов у детей.....	195
5.3 Математическая модель мультипараметрического МРТ-прогноза исходов вирусных энцефалитов у детей.....	198
ГЛАВА 6. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ ПО ДАННЫМ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ.....	201
6.1 Характеристика патогенетических аспектов вирусных энцефалитов у детей.....	201
6.2 Основные патогенетические процессы при вирусных энцефалитах у детей, определяемые на основе методик мультипараметрической МРТ в различные периоды заболевания.....	207
6.3. Нейровизуализационная методика мультипараметрической МРТ для диагностики вирусных энцефалитов у детей.....	214
ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ.....	220
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	230
ВЫВОДЫ.....	235
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	238
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	239
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	240
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	284

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБЗНАЧЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат

Ма – мембранный антиген

АД – артериальное давление

АТФ – аденозинтрифосфат

АЭП – антиэпилептические препараты

БГ – базальные ганглии

БГКП – бактерии группы кишечной палочки

БГМ – бактериальные гнойные менингиты

БГМЭ – бактериальные гнойные менингоэнцефалиты

ВВО – вирус ветряной оспы

ВГЧ – вирус герпеса человека

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВО – ветряная оспа

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПГ – вирус простого герпеса

ВЧД – внутричерепное давление

ВЭ – вирусный энцефалит

ВЭБ – вирус Эштейна-Барр

ВЭМ – видеоэлектроэнцефалографический мониторинг

ГМ – головной мозг

ГМЭ – герпетический менингоэнцефалит

ГЭ – герпетический энцефалит

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДТИ – диффузионно-тензорные изображения

ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная МРТ

ДЦП – детский церебральный паралич

ЗМА – задняя мозговая артерия

ЗН – зрительный нерв

ИКД – измеряемый коэффициент диффузии (ADC – Apparent Diffusion Coefficient)

ИЛ – интерлейкин

ИП – импульсная последовательность

КВ – контрастное вещество

КТ – компьютерная томография

КЭ – клещевой энцефалит

ЛВ – лучистый венец

ЛДФ – линейная дискриминантная формула

ЛП – люмбальная пункция

мпМРТ – мультипараметрическая МРТ

МР – магнитно-резонансная

МРС – магнитно-резонансная спектроскопия

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МЭ – менингоэнцефалит

НСГ – нейросонография

ОДЭМ – острый диссеминированный энцефаломиелит

ОИ – области интереса

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОНЭ – острая некротизирующая энцефалопатия

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПАНЭ – панэнцефалит

ПЛЭД – периодические латерализованные эпилептиформные разряды

ПМК – плотные межклеточные контакты

ПМЛ – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

ПСПЭ – подострый склерозирующий панэнцефалит

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РЗМ – ригидность затылочных мышц

РНК – рибонуклеиновая кислота

САП – субарахноидальные пространства

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СМА – средняя мозговая артерия

СМЖ – спинномозговая жидкость

СПИД – синдром приобретённого иммунного дефицита

США – Соединенные Штаты Америки

Т1-ВИ – Т1-взвешенное изображение

Т2-ВИ – Т2-взвешенное изображение

ТУС – транскраниальная ультрасонография

УЗ – ультразвуковой

УЗД – ультразвуковая диагностика

ФА – фракционная анизотропия

ФНО-а – фактора некроза опухоли альфа

ЦДК – цветное допплеровское картирование

ЦМВ – цитомегаловирус

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШКГ – шкала комы Глазго

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭКХО – эховирузы

ЭЭ – энтеровирусный энцефалит

ЭЭГ – электроэнцефалография

ЯЭ – японский энцефалит

AESD – острая энцефалопатия с двухфазными судорогами и рестрикцией диффузии

- AIEF – острая инфантильная энцефалопатия с поражением лобных долей
- AMPA – α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота
- ASL – метод маркирования артериальных спиринов
- ASPECTS – программа Alberta для оценки ранних КТ изменений при
- CBF – объемная скорость кровотока
- CBV – объем мозгового кровотока
- CD8 – кластер дифференцировки 8 Т-лимфоцитов
- Cho – холин
- CLOCCs – цитотоксические поражения мозолистого тела
- CMV – цитомегаловирус
- Cr – креатин
- DTI – диффузионно-тензорное изображение (англ. diffusion tensor imaging)
- DWI – диффузионно-взвешенное изображение (англ. diffusion-weighted imaging)
- EBV – вирус Эпштейна-Барр
- ECHO – эховирусы
- ETL – количество «вставочных» импульсов
- EV – энтеровирусы
- FLAIR – fluid attenuation inversion recovery (последовательность «инверсия восстановление» с подавлением сигнала от жидкости)
- FOV – поле обзора (англ. field of view)
- GABA – гамма-аминомасляная кислота
- Glx – глутамат+глутамин
- GMFCS – классификация больших моторных функций
- HHV-6 – герпесвирус 6 типа
- HPEV – пареховирусы человека
- HSV – вирус простого герпеса
- Lac – лактат
- LGI1 – leucin-rich glioma-inactivated1 protein
- MD – средняя диффузия
- mI – миоинозитол

MTT – среднее время транзита

NAA – N-ацетиласпартат

NMDA – N-метил-D-аспартат

NS – количество срезов

pO₂ – парциальное давление кислорода

ST – толщина среза

STIR – инверсия-восстановление спинового эха (англ. Short tau inversion recovery)

SWI – изображение, взвешенное по магнитной восприимчивости (англ. susceptibility weighted imaging)

TE – время эхо

TFE – turbo field echo

TR – время повторения (англ. Repetition Time)

TTP – время достижения пика концентрации контрастного вещества

VZV – вирус ветряной оспы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время в структуре детской заболеваемости частота инфекционных болезней превышает 90%, среди которых до 5% приходится на инфекционные заболевания нервной системы – нейроинфекции (Лобзин Ю.В. и соавт., 2019; Törün S.H. et al., 2021; Chi-Wei Robin Yang et al., 2022).

Нейроинфекции у детей отличаются тяжестью, негладким течением вследствие быстрого развития неотложных состояний, риском летального исхода, а также высокой частотой исходов с инвалидизацией в 20–30% случаев в зависимости от этиологии и возраста (Скрипченко Н.В. и соавт., 2015; Postels D.G. et al. 2019; Feng G. et al., 2020). Вирусные энцефалиты у детей являются наиболее тяжелыми нейроинфекциами, при которых развивается очаговое поражение головного мозга.

В патогенезе нейроинфекций имеет значение как степень микробной инвазии с развитием васкулитов и эндотелиальной дисфункции, цитопатическое действие вирусов, так и ишемические, гипоксические, воспалительные и дегенеративные процессы, степень и характер которых являются определяющими в формировании церебральной недостаточности и исходах заболевания (Алексеева Л.А., 2015; Карев В.Е. и соавт, 2017).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является ведущим неинвазивным диагностическим методом выявления поражений центральной нервной системы (ЦНС) различной этиологии, имеющим преимущества в виде отсутствия лучевой нагрузки и высокой чувствительности к изменениям вещества головного мозга (Шарипова В.Х. и соавт., 2020; Costa B.K.D. et al., 2020; Haller S. et al., 2021). Доказана различная эффективность применения методов нейровизуализации в педиатрической практике (Труфанов Г.Е. и соавт., 2013; Трофимова Т.Н. и соавт., 2020; Poluga J. et al., 2019), при этом большинство авторов отдают предпочтение структурной МРТ.

Применение методик мультипараметрической МРТ (мпМРТ) в диагностике вирусных энцефалитов у детей на сегодняшний день пока не получило широкого распространения в клинической практике. Однако данные методики являются перспективными, поскольку предоставляют сведения, по результатам которых возможно прогнозирование исходов заболевания (Li W. et al., 2018; Pulkkinen L.I.A. et al., 2018).

Актуальность темы обусловлена распространенностью нейроинфекций у детей, их тяжестью, негладким течением и высоким процентом инвалидизации, а также необходимостью ранней диагностики, прогнозирования характера течения и исходов заболевания. Таким образом, диагностические возможности мпМРТ могут стать критически важными и открыть новые пути в определении тактики ведения пациентов с вирусными энцефалитами.

Степень разработанности темы

В современных научных публикациях представлена различная эффективность применения методов нейровизуализации в педиатрической практике при воспалении головного мозга у детей (Труфанов Г.Е. и соавт., 2013; Трофимова Т.Н. и соавт., 2019; Poluga J. et al., 2019; Chi-Wei Robin Yang et al., 2022). Большинство авторов отдают предпочтение магнитно-резонансной томографии как методу, обладающему высокой дифференцировкой структур головного мозга (Поздняков А.В. и соавт., 2021; Messacar K. et al., 2018; Deuschl C. et al., 2020), по результатам которого возможно прогнозирование характера течения заболевания и риска развития различных осложнений (Ахадов Т.А. и соавт., 2020; Li W. et al., 2018).

Согласно данным ряда авторов, структурная МРТ не имеет прогностической ценности при таких заболеваниях, как аутоиммунный энцефалит, энцефалит, вызванный вирусом Эпштейна-Барр, и неаутоиммунный лимбический энцефалит (Hoepner R. et al., 2017; Dyachenko P. et al., 2018; Graus F. et al., 2018; Broadley J. et al., 2019; Deuschl C. et al., 2020).

При оценке прогностической ценности структурной МРТ и морфофункциональных методик мультипараметрической МРТ, таких как диффузионно-тензорные изображения (ДТИ) и магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), у пациентов с аутоиммунным энцефалитом типа LGI1 (leucin-rich glioma-inactivated1 protein) было установлено, что в остром периоде на структурной МРТ изменений где-либо, кроме височных долей, не выявлено, тогда как по данным ДТИ регистрировались широко распространенные изменения белого вещества полушарий и мозжечка со снижением по данным МРС уровня глутамина и глутамата (Szots M. et al., 2017). Работ, подтверждающих схожие изменения при вирусном поражении вещества головного мозга у детей, в доступной литературе нами не найдено.

При герпетическом энцефалите с помощью мультивариантного анализа было установлено, что ограничение диффузии со снижением измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) на диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) достоверно коррелирует с неблагоприятным исходом заболевания (Singh T.D. et al., 2016; Rabinstein A.A., 2017). Сведения, получаемые при проведении диффузионно-тензорной МРТ, МРС и МР-перфузии в очагах поражения, в данных работах не учитывались. Неоднократно предпринимались попытки количественной оценки показателей структурных и функциональных последовательностей мультипараметрической МРТ при нейроинфекциях (Marinelli L., 2014; Kalita J., 2017), однако до сих пор нет единого подхода к их применению и интерпретации. Единая система применения количественной оценки изменений на МРТ у детей при инфекционном поражении центральной нервной системы отсутствует.

Отдельным вопросом для изучения является то, каким именно образом параметры мпМРТ отражают патогенетические особенности нейроинфекций, в частности, взаимосвязь между изменениями на МРТ и воспалительными нарушениями в различные периоды заболевания (Hanning U. et al., 2016; Dyachenko P. et al., 2018; Graus F. et al., 2018; Broadley J. et al., 2019).

Широкий диапазон получаемой нейровизуализационной информации у детей с вирусными энцефалитами в различные периоды заболевания требует

систематизации, определения и изучения диагностической ценности, оценки прогностических возможностей различных методик мпМРТ и всего метода в целом. Отсутствует комплексный анализ нормативных показателей методик МРТ в рамках мультипараметрического обследования у детей различных возрастов, необходимый для сравнительного анализа полученных изменений.

Таким образом, несмотря на большое количество публикаций с использованием отдельных методик мпМРТ у детей с вирусными энцефалитами, в настоящий момент не существует отработанной стандартизированной комплексной методики нейровизуализации, не уточнены роль и диагностическая значимость отдельных методик МРТ в различные периоды заболевания, не оценена возможность прогнозирования исходов заболевания с помощью мпМРТ.

Цель исследования

Оптимизация диагностики вирусных энцефалитов у детей и прогнозирование исходов заболевания на основе разработанной методики мультипараметрической МРТ головного мозга.

Задачи исследования

1. Определить возрастные нормативные значения показателей методик мультипараметрической МРТ головного мозга у детей.
2. Разработать лучевую МР-семиотику мультипараметрической МРТ у детей с вирусными энцефалитами в зависимости от этиологии, степени тяжести и периода заболевания.
3. Установить значение различных методик мультипараметрической МРТ в прогнозировании исходов вирусных энцефалитов у детей.
4. Уточнить представление о патогенезе вирусных энцефалитов по данным мультипараметрической МРТ.

5. Разработать нейровизуализационную методику мультипараметрической МРТ у детей с вирусными энцефалитами в острый период заболевания.

6. Научно обосновать применение различных методик мультипараметрической МРТ в качестве экспертных технологий нейровизуализации вирусных энцефалитов у детей.

Научная новизна исследования

Определены возрастные нормативные значения мультипараметрической МРТ головного мозга у детей.

Охарактеризована лучевая МР-семиотика у детей с вирусными энцефалитами в зависимости от периода заболевания, степени тяжести и этиологии, включающая объединение данных стандартной структурной и морофофункциональной МРТ, МРТ с контрастированием и применением перфузионных методик.

Установлено значение различных методик мультипараметрической МРТ в прогнозировании исходов вирусных энцефалитов у детей.

Разработана комплексная нейровизуализационная методика мпМРТ у детей с вирусными энцефалитами в острый период заболевания, включающая в себя ДВИ, ДТИ, оценку соотношений метаболитов в очагах поражения вещества головного мозга и состояние микроциркуляции головного мозга с применением искусственного контрастирования.

Представлена модель патогенеза вирусных энцефалитов по данным мультипараметрической МРТ с применением различных методик в качестве экспертных технологий нейровизуализации вирусных энцефалитов у детей.

Теоретическая и практическая значимость

Впервые обобщены нормативные значения морфофункциональных методик мультипараметрической МРТ, такие как значения измеряемого коэффициента диффузии, фракционной анизотропии (ФА) и соотношения метаболитов в

различных анатомических областях головного мозга у детей, с формированием комплекса референсных значений по возрастным группам.

Результаты, полученные по объему использования нейровизуализационных критериев мпМРТ, способствуют ранней комплексной диагностике вирусных энцефалитов у детей, своевременному выявлению потенциально глубоко поврежденных очагов, и соответственно, влияют на тактику ведения больных, что может способствовать снижению инвалидизации и предположить снижение материальных затрат на реабилитацию (патент на изобретение № 2755649 С1, опубликован 17.09.2021. Заявка № 2021102345 от 01.02.2021. Патентное ведомство: Россия, приоритетная справка на изобретение - заявка № 2022117577 от 28.06.2022).

С помощью методик мпМРТ, включающих в себя ДВИ, ДТИ, методику контрастной Т2*-перфузии и МРС, были обобщены сведения о моррофункциональном и структурном характере изменений в очагах поражения головного мозга при вирусных энцефалитах у детей, что послужило научным обоснованием для разработки стандартизированной методики нейровизуализации и построения математической модели прогнозирования исходов заболевания.

Разработанная нейровизуализационная методика мультипараметрической МРТ внедрена в практическую деятельность диагностических отделений педиатрического профиля, оснащенных магнитно-резонансным томографом.

Полученные новые сведения нейровизуализационных критериев включены в лекционный материал в учебном процессе при преподавании педиатрам, врачам-неврологам и врачам-инфекционистам лучевой диагностики в ФГБУ ДНКЦИБ.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе применяется методология, основывающаяся на системном подходе, привлекающая формально-логические, общенаучные и специфические методы исследования. Применялись клинические, инструментальные нейровизуализационные методы и методы медицинской статистики.

Диссертационное исследование выполнялось в три этапа. На первом этапе изучалась отечественная и зарубежная литература, посвященная данной проблеме, было проанализировано 446 источников, из них 64 – отечественных, 382 – зарубежных.

На втором этапе с помощью постпроцессинговой обработки были проанализированы данные мпМРТ 358 пациентов: 156 больных с вирусными энцефалитами и 202 обследованных детей группы сравнения.

На третьем этапе диссертационного исследования проводилось сравнение диагностической ценности ДВИ, ДТИ и МР-спектроскопических методик мпМРТ в остром периоде и периоде ранней реконвалесценции вирусного энцефалита. Оценка исходов заболевания проводилась с помощью оценочных шкал больших моторных функций (GMFCS) и педиатрической шкалы исходов, примененной у пациентов, перенесших бактериальный гнойный менингит (Вильниц А.А., 2019). Далее проводилась статистическая обработка полученных данных.

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение

Результаты исследования внедрены и используются в лечебно-диагностическом и педагогическом процессах в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней федерального медико-биологического агентства (СПб.); ОБУЗ «Детская городская клиническая больница №5» (г. Иваново); ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава КБР (г. Нальчик); КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница №2», (г. Владивосток).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Общими лучевыми МР-признаками вирусных энцефалитов у детей в остром периоде заболевания при мультипараметрической МРТ явились: очаговые изменения на структурных МРТ, повышение МР-сигнала на диффузионно-звешенных изображениях с соответствующими типу отека мозговой ткани

значениями измеряемого коэффициента диффузии, понижение значений фракционной анизотропии, повышение уровня пика Cho, снижение уровня пика NAA и появление пика Lac при МР-спектроскопии. Характерными МР-признаками, в зависимости от различной этиологии, были локализация и тип повреждения мозговой ткани.

2. Для прогнозирования исходов вирусных энцефалитов у детей возможно использование математической дискриминантной модели, основанной на учете данных измеряемого коэффициента диффузии и значений фракционной анизотропии. Точность выявления благоприятных исходов при применении данной модели составляет 97 %, неблагоприятных исходов – 77,8 %, общий процент выявления исходов – 95,1 %.

3. Полученные данные мультипараметрической МРТ с комплексной оценкой состояния вещества головного мозга позволяют определить благоприятные и неблагоприятные предикторы исходов вирусных энцефалитов у детей.

4. Экспертность мультипараметрической МРТ при вирусных энцефалитах у детей базируется на эффективности ее применения в различные периоды заболевания.

Достоверность и обоснованность результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов в ходе исследования была определена значительным и репрезентативным объемом выборки обследованных детей, в которую включено 358 наблюдений, из них 156 – с вирусными энцефалитами и 202 – группа сравнения, сопоставимая по полу и возрасту. Процедуры системны и обеспечены применением современных способов статистической обработки с использованием пакетов программ Statistica for Windows (версия 10) и MedCalc для проверки статистических гипотез. На основании полученных данных сформулированы положения, выводы и практические рекомендации.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: IX и X научно-практических конференциях с международным участием «Клиническая нейро-физиология и нейрореабилитация» (СПб., 2021–2022); XXIV Конгрессе с международным участием «Давиденковские чтения» (СПб., 2022); X–XIII Международных конгрессах «Невский радиологический форум» (СПб., 2019–2022); XIII Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского «Инфекционные болезни в современном мире: текущие и будущие угрозы» (М., 2021); XV, XVI Всероссийских национальных конгрессах лучевых диагнóstов и терапевтов «Радиология» (М., 2021–2022); Симпозиуме «Нейровирусология – 2021. Поражение центральной нервной системы при хронических вирусных инфекциях» (СПб., 2021); Экспертном совете «Лучевая диагностика в педиатрии в условиях пандемии», Филипс (М., 2021); V Съезде Национального общества нейрорадиологов (М., 2021); Конгрессах российского общества рентгенологов и радиологов (М., 2019–2021); X, XII Всероссийских ежегодных конгрессах «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (СПб., 2019, 2021); вебинаре РОО «Санкт-Петербургское радиологическое общество» «МРТ диагностика нейроинфекций у детей» (СПб., 2021); Российских научно-практических конференциях «Менингококковая инфекция – недооцененные проблемы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы» (СПб., 2020, 2022); III Инновационном Петербургском медицинском форуме (СПб., 2020); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы течения нейроинфекций» (СПб., 2022); XXXXIV итоговой научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей – 2022» (СПб., 2022).

Публикация результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 28 печатных работ, из них 23 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ. Получен 1 патент на изобретение (Патент 2755649 С1 от 17.09.2021), получена приоритетная справа на изобретение (Заявка № 2022117577 от 28.06.2022).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании Ученого совета ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (протокол № 11 от 25.10.2022 г.)

Объем и структура диссертационной работы

Диссертационная работа состоит из введения, 7 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа изложена на 296 страницах машинописного текста, текст иллюстрирован 31 таблицей и 59 рисунками. Библиографический указатель включает 446 источников (64 отечественных и 382 иностранных).

Личное участие автора в получении результатов

Автор лично осуществлял все этапы проведения диссертационного исследования, начиная от постановки целей и задач, заканчивая обсуждением, анализом и представлением полученных в ходе работы результатов. Автор лично проводил отбор пациентов в группу сравнения и с различными формами энцефалитов, самостоятельно осуществлял комплексное нейровизуализационное обследование у всех больных, данные которых включены в диссертационное исследование (358 человек). Личный вклад автора в изучение литературы, сбор, обобщение, анализ, статистическую обработку полученных данных и написание диссертации – 100%.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТАХ У ДЕТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Возможности клинико-лабораторной диагностики вирусных энцефалитов у детей в современных условиях

Среди инфекционной патологии у детей нейроинфекции являются самыми тяжелыми по своим последствиям в связи с высокой частотой органического поражения ЦНС с последующей интеллектуальной недостаточностью, что имеет огромное социальное значение (Сорокина, М.Н. и соавт., 2004). Несмотря на относительно небольшую по сравнению с другими инфекциями заболеваемость, летальность при большинстве нейроинфекционных поражениях остается высокой (Шарапова, О.В. и соавт., 2003), а риск тяжелых последствий и плохой прогноз обуславливают важность ранней диагностики и лечения (Sarrazin, J.L et al., 2012). Это определяет необходимость постоянного клинического мониторинга и совершенствования существующих методов диагностики, лечения и профилактики (Сорокина, М.Н. и соавт., 2004).

В структуре воспалительных поражений ЦНС на основании этиологического фактора, части ЦНС, вовлечённой в воспалительный процесс, выделяют несколько нозологических форм. К вирусным поражениям ЦНС по данным МКБ-10 относят менингит, менингоэнцефалит, энцефалит, миелит, энцефаломиелит (МКБ-10 от 22.09.2022).

Энцефалит – это воспалительное поражение вещества головного мозга, которое может быть обусловлено инфекционными и аутоиммунными заболеваниями, а также паранеопластическим состоянием (Скрипченко Н.В., 2018), связанное с клиническими проявлениями мозговой дисфункции (Koskineni et.al., 2001), вызываемое очаговый неврологический дефицит, когнитивные и нейропсихиатрические расстройства и эпилепсию (Zhao L. et al., 2015; Bauer J. et al., 2009; Michael, B.D. et al., 2012).

Нейроинфекции представляют собой наиболее распространенную причину воспаления центральной нервной системы, и в последние годы были достигнуты большие успехи в диагностике, в основном за счет внедрения чувствительных и специфических молекулярных тестов, которые можно проводить в различных биологических материалах, включая спинномозговую жидкость (СМЖ). Аутоиммунные процессы все чаще рассматриваются как альтернативный дифференциальный диагноз, ведущий к энцефалиту, и специализированные лаборатории предлагают все больше и больше тестов для выявления высокоспецифичных аутоантител, в диагностике которых в качестве биологической среды можно исследовать сыворотку крови, а также спинномозговую жидкость для дальнейшего повышения специфичности. Несмотря на прогресс в лабораторной, молекулярно-биологической диагностике диагностический пробел остается значительным (Schibler M. et al., 2019), и примерно в половине случаев энцефалита этиология остается неустановленной (Venkatesan, A., 2015).

Этиология и эпидемиология вирусных энцефалитов

Если рассматривать энцефалит как инфекционное заболевание, то определить его можно как полиэтиологичное инфекционное заболевание или синдром в структуре генерализованной инфекции с очагами воспаления в других органах, сопровождающееся поражением паренхимы головного мозга вирусными, бактериальными, паразитарными, грибковыми инфекционными агентами и характеризующееся клиническими, лабораторными, нейровизуализационными проявлениями. Энцефалит – жизнеугрожающее состояние с высоким процентом инвалидизации, при котором развивается очаговое поражение ЦНС с нарушением межцентральных связей и сенсомоторной интеграции (Екушева, Е.В., 2016). Вирусные энцефалиты (ВЭ) у детей отличаются особой тяжестью течения, что часто приводит к стойкому очаговому неврологическому дефициту, а в дальнейшем – к отставанию в психоневрологическом развитии (Сорокина, М.Н., 2004; Beydoun H. A. et al., 2010; Silva, M.T., 2013).

По данным Скрипченко Н.В. и др., в структуре энцефалитов у детей 75% от общего числа составляют лейкоэнцефалиты (поражение белого вещества), 17% –

полиоэнцефалиты (поражение серого вещества – коры, подкорковых ядер, ядер краиальных нервов), 8% – панэнцефалиты (диффузное поражение структур головного мозга). При вирусных панэнцефалитах в распределении возрастных категорий преобладают дети до 3 лет, что свидетельствует о большей склонности детей младшего возраста к формированию диффузного поражения головного мозга. При полиоэнцефалитах доминирует возраст детей от 10 до 12 лет и до 1 года, при лейкоэнцефалитах – от 4 до 6 лет, (Скрипченко Н.В. и соавт., 2014).

Строение нервной системы определяет степень сопутствующего воспалительного поражения мозговых оболочек при энцефалите, поэтому симптомы, отражающие менингит, при вовлечении оболочек мозга являются неизменными спутниками энцефалита. Более того, в зарубежных учебниках и обзорных статьях термин «вирусный менингоэнцефалит» часто используется для обозначения вирусного инфекционного процесса как головного/ спинного мозга, так и мозговых оболочек (Steiner I. et al., 2010). При поражении как головного, так и спинного мозга, диагностируется менингоэнцефаломиелит, при вовлечении в процесс спинномозговых и черепных нервов – менингоэнцефаломиелополирадикулоневрит (Скрипченко Н.В., 2018). При поражении второй пары черепных нервов устанавливается диагноз оптикоэнцефалита, в случаях развития энцефало-миелита и ретробульбарного неврита устанавливается диагноз оптикомиелита (Prüss H. et al., 2013). В зарубежной литературе понятие «энцефаломиелит» может относиться как к вирусному поражению (Griffin D.E., 2011), так и к проявлению острого диссеминированного энцефаломиелита (ОДЭМ) (Bennetto L., 2004).

Энцефалит следует дифференцировать от энцефалопатии, определяемой как нарушение функции головного мозга, которое не является следствием прямого структурного изменения или воспалительного процесса. Это состояние опосредовано метаболическими процессами и может быть вызвано интоксикацией, приемом лекарственных препаратов, системной дисфункцией органов (например, печени, поджелудочной железы) или системной инфекцией, напрямую не затрагивающей головной мозг (Steiner I. et al., 2010).

В зависимости от длительности нарастания неврологической симптоматики у пациентов с энцефалитами выделяют острое (нарастание симптомов в среднем 3–7 дней), затяжное (нарастание симптомов в среднем 2 недели – 4 месяца), хроническое (длительность прогрессирования более 6 месяцев). В исследовании Н.В. Скрипченко и др. было определено, что при лейкоэнцефалитах и полиоэнцефалитах у детей наблюдалось острое течение заболевания, в то время как при панэнцефалитах преобладало хроническое течение (Скрипченко Н.В. и соавт., 2014).

Вирусные менингиты и энцефалиты вызываются различными микробиологическими агентами. Клинические проявления воспалительного поражения головного мозга в зависимости от различных инфекционных агентов различаются, и подробный анамнез, физикальное обследование, данные лабораторных исследований, результаты нейровизуализации могут подтвердить конкретный диагноз. В то время как вирусные инфекции ЦНС могут проявляться острым началом лихорадки, головной болью, ригидностью затылочных мышц, плеоцитозом в СМЖ или изменениями, выявленными при нейровизуализации, во многих случаях наблюдаются атипичные симптомы или результаты исследований (Tunkel A.R. et al., 2008).

Энцефалит встречается в 3,5–7,4 случаев на 100 000 человеко-лет среди населения в целом, при этом заболеваемость в 16 раз выше у детей (Johnson, R.T., 1996). По данным ряда авторов, средний возраст детей с вирусными энцефалитами составляет $5,3 \pm 1,2$ года, преобладают дети в возрасте от 13 до 17 лет и от 4 до 6 лет, в то время как самую немногочисленную группу составляют дети до 1 года. При остром течении вирусного энцефалита преобладает возраст от 4 до 6 лет. При затяжном и хроническом течении – возраст от 13 до 17 лет (Prüss H. et al., 2012).

Признано, что у большинства пациентов вирусный энцефалит имеет доказанную инфекционную причину. В настоящее время вирус простого герпеса является наиболее распространенной инфекционной причиной, приводящей к нейроинфекции, за которой следуют вирус ветряной оспы и энтеровирус. Ранее большинство авторов указывали на важную роль вируса простого герпеса в

качестве причины спорадического острого инфекционного энцефалита и возрастающего признания роли вируса ветряной оспы, особенно у лиц с ослабленным иммунитетом (Ревегук Е.А. и соавт., 2018).

В распределении этиологических агентов инфекционных энцефалитов вирусы составляют до 80–89% (Иванова Г.П. и соавт., 2015; Tunkel A.R et al., 2008). 11–12% составляют другие инфекционные агенты (спирохеты, бактерии, риккетсии, анаплазмы, эрлихии, простейшие, грибы, гельминты) (Сорокина, М.Н. и соавт., 2004; Solomon T. et al., 2012; Bradshaw MJ et al., 2016). Грибы и простейшие встречаются значительно реже, чем остальные инфекционные агенты, в основном таким энцефалитам подвержены лица с иммунодефицитами и дети при внутриутробном инфицировании (Скрипченко Н.В., 2018). Однако следует иметь в виду, что в 32–75% случаев энцефалита этиология остается неустановленной (Tunkel A.R. et al., 2008).

По данным клиники ДНКЦИБ, частота случаев развития энцефалитов за последнее время возросла на 20 %. Так, при анализе 303 пациентов в возрасте до 18 лет с энцефалитами было отмечено, что в 76,4% случаев в этиологической структуре доминировали вирусные агенты. ВЭ, вызванные вирусом клещевого энцефалита (КЭ), наблюдались в 9,4% случаев, энтеровирусные энцефалиты составили 6,7% (Сорокина, М.Н. и соавт., 2004).

В настоящее время данных по распространенности ВЭ на территории РФ нет. Официальному статистическому учету подлежат только отдельные нозологические формы нейроинфекций в рамках обязательного эпидемиологического мониторинга (менингококковая инфекция, клещевой энцефалит, энтеровирусный менингит, особо опасные инфекции с вероятным поражением нервной системы) или заболевания в структуре причин летальных исходов по рубрикам Международной классификации болезней (Цинзерлинг, В.А. и соавт., 2011).

По данным за 2018 г., заболеваемость (на 100 тыс. населения) в России находится в пределах естественных колебаний и составляет: энтеровирусным менингитом – 2,16 по всем возрастным группам и 10,06 – в возрасте до 14 лет; менингококковой инфекцией – 0,7 и 2,51 соответственно; генерализованными

формами менингококковой инфекции – 0,51 и 1,76; клещевым энцефалитом – 1,17 и 0,69 («Сведения об инфекционных и паразитарных болезнях». 2018 г.).

Представляет интерес анализ результатов о распространенности ВЭ зарубежными авторами. Ими было отмечено, что в 30% у больных ВЭ возбудителем был инфекционный агент, а в 8% случаев – ассоциация возбудителей. Из них энтеровирус был подтвержден у 13% больных, микоплазма пневмонии – у 8%, вирус простого герпеса (ВПГ) составил 6%, цитомегаловирус (ЦМВ) – 2%. В то же время иммунноопосредо-ванный/автоантитело-ассоциированный энцефалит был диагностирован у 34% пациентов детского возраста (S.C. Pillai et al., 2015). В США ежегодно регистрируется более 20 000 случаев ВЭ, большая часть которых вызывается арбовирусами. С распространением лихорадки Западного Нила в США арбовирусы стали самой частой причиной ВЭ в этой стране (Tunkel A.R. et al., 2008; Bradshaw MJ et al., 2016). Частота нейроинвазивно протекающего заболевания, вызываемого вирусом лихорадки Западного Нила в виде менингита, энцефалита и/или острого вялого паралича, растет и у детей до 10 лет составляет 0,03 на 100 000 (E. McDonald et al., 2019). В настоящее время не существует лечения арбовирусных заболеваний, и исходы такие же, как и при ЦМВ-инфекции (G. Handley et al., 2021).

Вирусы семейства герпесвирусов составляют доминирующую долю поражения ЦНС и в значительной степени преобладают над другими вирусными возбудителями (S.M. Karpov et al., 2017; В.П. Малой, 2009; Исаков, В.А., 2006). По данным ряда авторов, антитела к ВПГ выявляются до 100% случаев у жителей земного шара, к вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ) – у 80–95% (Tunkel A.R. et al., 2008; Solomon T. Et al., 2012; Bradshaw MJ et al., 2016), к ЦМВ – у 70–85% (В.П. Малой, 2009; Исаков, В.А., 2006; A. Arvin et al., 2007). В последнее время возросла роль герпесвирусных инфекций в генезе перинатального поражения ЦНС с формированием неврологической патологии и инвалидизации детей (О. В. Голева и соавт., 2019).

Герпетический энцефалит в среднем встречается у 5–6 больных на 1 млн населения, причем данные в США, Западной и Восточной Европе практически не отличаются (Ibitoye, R.T. et al., 2012; Горелик Е.Ю., 2001; Сведения об инфекцион-

ных и паразитарных заболеваниях за 2009–2017 гг.). ВПГ, обычно ВПГ 1, за исключением новорожденных (новорожденные подвержены заражению ВПГ 2 – неонатальный герпес), остается ведущей причиной вирусного энцефалита, ежегодно встречающегося у одного из 250 000–500 000 человек, обычно в возрасте до 20 лет или после 50 лет (Whitley, R.J. et al., 2004; Tyler, K.L., 2004).

У новорожденных как ВПГ 1, так и ВПГ 2 могут проявляться энцефалитом, а ВЭ, вызванный ВПГ 1, как правило, имеет лучший неврологический исход, хотя ВПГ 2 вызывает примерно 80% случаев энцефалитов (Whitley, R.J. et al., 2002; I. Steiner et al., 2004). ВПГ 2 обычно вызывает асептический менингит у взрослых (S.J. Read et al, 1999). Смертность от менингоэнцефалита без лечения приближается к 70%, поэтому своевременная диагностика и лечение крайне важны (Tyler K.L. et al., 2004). При отсутствии патогенетического лечения исходы ВПГ энцефалита неблагоприятны: только 2,5% пациентов возвращаются к нормальной функции (Whitley R.J. et al., 2002).

Одним из самых широко распространенных герпесвирусов является вирус варицелла-зостера (ВВО), Virus Varicella Zoster (VZV), который вызывает ветряную оспу (ВО) при первичном инфицировании и опоясывающий герпес – при реактивации латентной инфекции персистирующего вируса в краиальных нервных ганглиях, ганглиях задних корешков спинного мозга (обычно на грудном уровне) (Сорокина, М.Н. и соавт., 2004). Заболеваемость ВО снизилась с момента введения вакцины в 1995 году, однако до сих пор остается достаточно высокой (Galil K. et al., 2002; Jayaraman K. et al., 2018). В США до 1990 г. ветряная оспа являлась причиной 10 000 госпитализаций и 100 случаев летальных исходов в год, регистрируемые при этом в 43,0% случаев – у здоровых детей в возрасте до 15 лет (Galil K. et al., 2002). Доля данной нозологии в течение последнего десятилетия составляет 20–25% всех инфекционных болезней (без учета гриппа и ОРВИ) (Silva M.T., 2013; Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за 2009–2017 гг., 2018).

Даже когда ВО была более распространена, ее осложнения со стороны ЦНС были редки, встречаясь менее чем у 1% детей (Barnes D.W., 1986). Тем не мене

необходимо учитывать тяжесть заболевания, приводящую как к экономическому, так и к социальному ущербу, на что указывает оценка ВОЗ, согласно которой ежегодно отмечается около 4,2 млн тяжелых и осложненных случаев ВО во всем мире (Karpov S.M. et al., 2017; Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за 2009–2017 гг., 2018).

Формами нейроинфекции при ВО являются менингит, энцефалит, миелит, демиелинизирующая полиневропатия, а в детской популяции – синдром Рея или острые мозжечковая атаксия (Steiner I. et al., 2007). Менингит наблюдается более чем у 50%, а энцефалит – у 40% больных (Jayaraman K. et al., 2018). ВЭ является самым частым неврологическим осложнением при ВО у детей в возрасте до 6 лет, который составил 76% среди всех других неврологических синдромов, возникающих с 4-х по 7-е сутки от появления сыпи (Скрипченко Е.Ю., 2013). Дети с иммунодефицитными состояниями имеют повышенный риск энцефалита (Steiner I. et al., 2007). Характерная сыпь при ВО не является ни чувствительным, ни специфичным для диагностики признаком, в то же время менингоэнцефалит может протекать без характерных дерматологических проявлений (Steiner I. et al., 2007). Помимо прямого повреждающего воздействия на нервную ткань ВВО имеет тропность к сосудам (Steiner I. et.al., 2010) и может распространяться через кровеносные сосуды, вызывая васкулит, который приводит к острому очаговому дефициту и мультифокальным поражениям на границе серого и белого вещества и в глубоком белом веществе, кровоизлияниям, аневризмам и диссекции внутренних сонных артерий (Gilden D. et al., 2009). Уровень летальных исходов при осложненном течении ВО у детей до 5 лет составляет от 6% до 27% (Скрипченко Е.Ю., 2013; Маркосьян Н.С. и соавт., 2014; A.L. Rack et al., 2010).

Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) — это повсеместно распространенный вирусный агент, обнаруживаемый почти у всех людей к концу второго десятилетия жизни (Baskin H.J. et al., 2007). На сегодняшний день в мире не существует полномасштабных исследований по популяционному анализу ВЭ, вызванных ВЭБ (Иванова Г. П. и соавт., 2015; Сорокина М.Н. и соавт., 2004). В единичных случаях отмечается клиника ВЭ при первичном инфицировании ВЭБ или реактивации

инфекции (Bravender T., 2010; Fujimoto H. et al., 2013). Нейроинфекция обычно протекает доброкачественно, но в некоторых случаях (менее 7%) могут возникать неврологические осложнения, включающие менингит, энцефалит, ОДЭМ, параличи черепных нервов, церебеллит, миелит, синдром Гийена-Барре (Hagemann et al. G., 2006). При осложнениях клинический исход варьирует от полного выздоровления до летального исхода (Hagemann G. et al., 2006). В некоторых публикациях сообщалось о потенциальной патофизиологической связи между ВЭБ-инфекцией, лейкоэнцефалопатией и лимфомой ЦНС (Vaglio A. et al., 2010).

Вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ 6, Human herpes virus – 6, HHV-6) представляет собой инфекцию, вызывающую в детском возрасте доброкачественную экзантему (розеолу). ВГЧ 6 типа является частой причиной нейроинфекции у детей раннего возраста. Большинство случаев возникает у детей в возрасте до 36 месяцев с пиком между 6–9 месяцами (You S.J. et al., 2020; Costa B.K.D. et al., 2020). Было выяснено, что приблизительно 90% населения заражается в течение первых трех лет жизни (Eliassen E. et al., 2020). ВГЧ 6 типа может протекать в виде латентной инфекции в моноцитах и макрофагах, как в случае с другими ДНК-содержащими вирусами (Boudet A. et al., 2013; You S.J. et al., 2020). Развитие энцефалита/менингита может быть ассоциировано как с первичным инфицированием (Zerr D.M, 2006), так и возникать в результате реактивации латентной инфекции (Kim F. et al., 2020).

ВГЧ 6 типа считается одним из наиболее частых возбудителей оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов (Zerr D.M, 2006; Alvarez-Lafuente R. et al., 2006). У иммунокомpetентных детей ВГЧ 6 типа может вызывать фебрильные судороги, энцефалит, быть ассоциирован с атаксией, менингитом, параличом Белла, вестибулярным невритом, демиелинизирующими заболеваниями, гемиплегией опсоклонус-миоклонусом и другими состояниями (Belcastro V. et al., 2014; J. Genizi et al., 2019). При отсутствии специфических исследований диагностика затруднена, поскольку пациенты обычно имеют низкий или отсутствующий плеоцитоз во время первичной инфекции (I. Cosme et al., 2020).

Цитомегаловирус (ЦМВ, Cytomegalovirus, CMV) является одной из основных причин врожденной инфекции у детей (Jayaraman K. et al., 2018). Носительство цитомегаловируса широко распространено в популяции. Очаговое поражение ЦНС при ЦМВ наиболее часто встречается у новорожденных, контактирующих с вирусом внутриутробно или перинатально. Внутриутробное инфицирование может привести к некрозу головного мозга и гидроцефалии (Gupta R.K. et al., 2012). В США регистрируется примерно 8 тыс. случаев ЦМВ в год. Среди всех верифицированных энцефалитов у новорожденных и детей раннего возраста, энцефалит, вызванный ЦМВ, составляет 3–4% (Bravender T., 2010). ЦМВ-инфекция чаще возникает у ВИЧ-инфицированных пациентов и лиц с сопутствующими заболеваниями. Энцефалит встречается чаще, чем менингит (Handley G. et al., 2021). При невропатологических исследованиях у 10–30% больных с синдромом приобретенного иммунодефицита было обнаружено поражение ЦНС, характерное для ЦМВ-инфекции с патологическими признаками некроза, васкулита и демиелинизации (Bell J.E., 1998; Zelman, I.B., 1998). Следует помнить и об отдаленных последствиях ЦМВ энцефалита у детей, где наиболее частым проявлением является детский церебральный паралич (ДЦП) (Лобзин Ю.В., 2010, Imms C., 2008).

В настоящее время значимую долю в поражении ЦНС занимают энтеровирусы, к которым относятся ЕCHO 6 и 9, Коксаки A9, B2 и B5, энтеровирусы 68–71. Большая доля энцефалитов, вызванных вирусами семейства энтеровирусов, связана с широкой распространенностью данных вирусов в популяции и высокой тропностью к клеткам нервной системы. После введения массовой вакцинации от полiovirusa и его ликвидации энтеровирус 71 стал основной причиной неврологической угрозы в мире, вследствие чего сохраняется высокая частота развития острых вялых параличей, схожих по клиническим проявлениям с полиомиелитом (Лобзин Ю.В. и соавт., 2012). Основными формами поражения нервной системы являются церебеллит, энцефалит ствола мозга, синдром опсоклонуса-миоклонуса, синдром Гийена-Барре, поперечный миелит. По данным ряда авторов, именно энтеровирусы являются ведущей известной причиной асептических менингитов и

могут обуславливать до 95% всех идентифицированных инфекционных патогенов (Bennet J.E. et al., 2016), а также до 20% общего числа зарегистрированных энцефалитов (Fowlkes A.L. et al., 2008; Захарычева Т.А. и соавт., 2012; Артемова И.В. и соавт., 2017). В исследовании, целью которого было определить этиологический состав агентов у детей с вирусными менингоэнцефалитами, энтеровирус был самым распространённым агентом (24%), за ним следовали аденоовирус (22%) и ВГЧ 6 типа (22%). Менее распространенными агентами оказались ВПГ 1 типа (6%), парвовирус (4%), ВВО (2%) (S.H. Törün et al., 2021).

Клещевые нейроинфекции и, в частности, клещевой энцефалит (КЭ) имеют высокую социальную и эпидемическую значимость, что связано с широким распространением эндемичных очагов; они являются серьезной клинической проблемой общественного здравоохранения в целом ряде регионов, в том числе в Восточной Европе и странах СНГ (Pulkkinen L.I.A. et al. 2018; Скрипченко Н.В. и соавт., 2008). По данным ряда иностранных авторов, клещевые нейроинфекции занимают до 23% в этиологической структуре нейроинфекций (Tunkel A.R. et al., 2008; Pulkkinen L.I.A. et al., 2018). Заболеваемость КЭ колеблется от 2% до 7% среди энцефалитов. Формы, протекающие с вовлечением ЦНС, обычно складываются из симптоматики энцефалита – 40%, менингита – 40–50%, а также миелита – около 10% (Pulkkinen L.I.A. et al. 2018; Скрипченко Н. В. и соавт., 2008).

Неврологические проявления КЭ варьируют от легкого менингита с головной болью до тяжелого менингоэнцефалита с нарушением сознания, эпилептическими приступами, а в тяжелых случаях сопровождаются глубоким нарушением сознания до уровня комы (Kaiser, 1999). Степень тяжести острой фазы у пациентов с менингоэнцефалорадикулитом связана с повреждением альфа-мото-нейронов передних рогов спинного мозга (Lenhard T. et al., 2016). В целом до 30–46% пациентов страдают от длительных осложнений, таких как головная боль, нарушение памяти, трепет или атаксия, спустя год после перенесенного КЭ, с умеренным или значительным ухудшением качества жизни у 30% пациентов.

Корь — острые высококонтагиозные инфекции, вызываемые вирусом кори (Measles virus) из семейства парамиксовирусов. Выделяют три различные формы

энцефалита: острый коревой энцефалит, подострый склерозирующий панэнцефалит (ПСПЭ) и коревой энцефалит с включениями Доусона (Kastrup O. et al., 2005). Острый коревой энцефалит обычно возникает у пациентов без иммунодефицита, в основном у детей и подростков (Jin K. et al., 2006). Как правило, у пациентов, выздоравливающих от кори, наблюдается внезапное возобновление лихорадки и широкий спектр неврологических симптомов, включая судороги, изменение психического состояния и мультифокальные неврологические симптомы (Pearl P.L. et al., 1990).

ПСПЭ — редкая постинфекционная прогрессирующая форма энцефалита, обычно возникающая у детей и подростков как следствие перенесенной кори в раннем детстве. После первоначальной коревой инфекции вирус кори остается внутриклеточно в виде латентной инфекции и реактивируется как ПСПЭ примерно через десять лет. Возраст на момент выявления обычно составляет от 8 до 11 лет, при этом начало заболевания обычно происходит через 6 лет после заражения корью (Alkan A. et al., 2003). ПСПЭ — тяжелое заболевание, начинающееся с незначительных нарушений поведения, за которыми следуют миокло-нические приступы и деменция. Болезнь неизлечима и обычно приводит к смерти в течение 2–4 лет после начала заболевания (Gupta R.K. et al., 2012).

Пареховирусы человека (HPEV) представляют собой РНК-содержащие вирусы семейства Picornaviridae, вызывающие целый ряд заболеваний, включая асептический менингит, гастроэнтерит, энцефалит, респираторные заболевания и неонатальный сепсис-подобное заболевание у новорожденных. В большинстве случаев HPeV-инфекции протекают бессимптомно или субклинически. Почти все зарегистрированные случаи HPeVs-энцефалита связаны с HPeV типа 3 (Sedmak G. et al., 2010).

Аденовирусы обычно вызывают респираторные инфекции, конъюнктивит и гастроэнтерит, особенно у детей. Этим вирусным агентам приписываются несколько неврологических синдромов, таких как асептический менингит, миелит, подострый очаговый энцефалит и синдром Рея. Данные визуализации имитируют ВПГ энцефалит (M. Echavarria, 2008).

Вирус гриппа является возбудителем сезонной инфекции и причиной острого энцефалита у детей. В ряде источников сообщалось, что он связан с 2–11% случаев энцефалита в когорте пациентов детского возраста (Fowler A. et al., 2008; Le V.T. et al., 2010; Amin R. et al. 2008). Заболевание часто называют гриппозным энцефалитом/энцефалопатией и классифицируют с другими инфекционно-ассоциированными энцефалопатиями. Вирус гриппа редко является нейроинвазивным, хотя было описано небольшое количество опубликованных случаев обнаружения РНК гриппа в СМЖ с помощью молекулярных методов. Гистопатология головного мозга при острой энцефалопатии, ассоциированной с вирусом гриппа — острой некротизирующей энцефалопатии (ОНЭ), не выявила воспалительного клеточного инфильтрата паренхимы головного мозга (Yagishita A. et al., 1995). Острый энцефалит, связанный с вирусом гриппа, является редким, но серьезным осложнением с высокой смертностью и неврологическими последствиями (Togashi T. et al., 2004; Amin R. et al., 2008; Wang G.F. et al., 2010, Goenka A. et al., 2014). Поскольку для вируса гриппа разработана этиотропная терапия, и ее своевременное назначение способствует выздоровлению пациентов, крайне важным является ранняя верификация заболевания для снижения заболеваемости и смертности.

Ротавирус, передающийся фекально-оральным путем, обычно вызывает у детей тяжелый гастроэнтерит. Однако ротавирусная инфекция может проявляться и неврологическими проявлениями, варьирующими от доброкачественных судорог до летального энцефалита или энцефалопатии, и встречаются у 2–5% больных ротавирусным гастроэнтеритом (Dennehy P.H., 2000).

Вирус японского энцефалита (ЯЭ) является наиболее важной причиной острого вирусного энцефалита во всем мире с летальностью от 10 до 60% и высокой долей инвалидизирующих неврологических последствий (Rumboldt Z. et al., 2007), ведущей причиной детского вирусного энцефалита в Азии: по оценкам, ежегодно регистрируется 50000 случаев заболевания и 10000 смертей (Campbell G. et al., 2011). Вирус ЯЭ проникает в нервную систему гематогенным путем, и

последующее распространение происходит по дендритам и аксонам (Handique S.K. et al., 2006).

Вирус бешенства является редкой причиной энцефалита, но эпидемиологическая значимость бешенства определяется абсолютной летальностью и повсеместным распространением. Передача человеку происходит в основном через укусы инфицированных бешеных собак (во всем мире), летучих мышей (в Америке), кошек и других диких животных. Различают две формы собачьего бешенства: буйную (энцефалитную) и немую (паралитическую). При паралитическом бешенстве в основном поражаются продолговатый и спинной мозг, тогда как при энцефалитической форме поражаются ствол головного мозга, полушария головного мозга и лимбическая система. Поскольку заболевание имеет молниеносное течение, описанные в литературе данные нейровизуализации ограничены (Trivedi R. et al., 2008).

В последнее время благодаря более широкому применению противовирусных препаратов и использованию современного оборудования интенсивной терапии уровень смертности от вирусных энцефалитов снизился до 5–20% (Granerod J. et al., 2010; Mailles A. et al., 2009; Steiner I. et al., 2007). Несмотря на тенденцию к снижению заболеваемости, ВЭ остается одной из актуальных проблем инфекционных болезней человека во всем мире, в отдельных случаях, приводящих к летальному исходу (Проворова В.В., 2010; Лучинина С. и соавт., 2014; Погодина В.В. и соавт., 2013).

Даже при отсутствии терапевтических последствий выявление причины (менинго-) энцефалита может позволить оценить прогноз. Неблагоприятный исход у тех пациентов, у которых причина ВЭ не была выявлена, подчеркивает важность дальнейших исследований для определения причинности (Schibler M. et al., 2019).

Ранняя диагностика с выявлением общих клинических проявлений, вероятно, является наиболее важным шагом для больных с ВЭ. Исследования последних лет показывают, что ранняя диагностика значительно снижает риск развития неврологических осложнений.

Особенности гематоэнцефалического барьера

Для нормального функционирования нейронов важную роль играет гомеостаз внеклеточного микроокружения в нервной ткани головного мозга, а также ее защита от нейротоксических соединений и изменений состава крови. Эти важные функции обеспечиваются сложной системой, образованной между кровью и мозгом, которая поэтому называется гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ) (Rascher G. et al., 2002).

Явные доказательства существования этого барьера проницаемости в мозге появились в 1909 г., когда Эдвин Голдман (немец из Южной Африки) на опыте продемонстрировал, что краситель, введенный в кровоток крысы, окрашивал все тело, кроме головного и спинного мозга. Верно и обратное: инъекция красителя в желудочки головного мозга окрашивала головной и спинной мозг, но не остальные органы. Это происходит потому, что большинство органов тела кро-воснабжаются капиллярами, выстланными эндотелиальными клетками, которые имеют небольшие поры (фенестры), обеспечивающие быстрое перемещение небольших молекул в интерстициальную жидкость органа из кровотока. В подавляющем большинстве участков эндотелия капилляров головного и спинного мозга эти поры отсутствуют, потому что эндотелиальные клетки мозговых капилляров соединены друг с другом непрерывными плотными соединениями, образующимися в результате взаимодействия нескольких трансмембранных белков (Ballabh P. et al., 2004; Alavijeh M.S. et al., 2005; Abbott N.J, 2005). Взаимодействие этих соединительных белков эффективно блокирует свободную диффузию полярных растворенных веществ из крови по потенциальным парациеллюлярным путям и таким образом препятствует доступу молекул к интерстициальной жидкости головного мозга. Исключением из правила являются области area postrema, бугра гипоталамуса, эпифиза, нейрогипофиза.

Таким образом, ГЭБ значительно препятствует поступлению из крови в мозг практически всех молекул за исключением тех, которые малы и липофильны, или тех, которые попадают в мозг через активный транспортный механизм (Abbott N.J, 2005).

Важным достижением последних лет стало признание того, что системное воспаление связано с высокой проницаемостью ГЭБ не только у животных, но и у людей (Elwood E. et al., 2017; Kamitsky L. et al., 2020). Воспалительные медиаторы могут влиять на проницаемость ГЭБ (Блинов Д.В, 2013; Hawkins B.T. et al., 2005) как непосредственно, нарушая плотность контактов (Petty M.A. et al., 2002), так и опосредованно, путем гипоксически-ишемического поражения, которое включает в себя снижение скорости кровотока с последующим критическим снижением обеспечения нервной ткани кислородом и метаболически активными веществами (Блинов Д.В, 2013; Hawkins B.T. et al., 2005).

У новорожденных ГЭБ полностью развит (Cornford E.M. et al., 1986). Однако для детей характерен сниженный и несформированный иммунитет (Скрипченко Е. Ю., 2018), что обуславливает более высокую предрасположенность к любым инфекциям, в том числе и к инфекционному поражению нервной системы с высоким риском тяжелого течения и повышением проницаемости ГЭБ.

Патогенез развития менингоэнцефалита взаимосвязан с особенностями иммунного статуса ребенка на момент инфицирования. Важное значение в развитии инфекционного процесса в нервной системе имеют факторы врожденного иммунитета (макрофаги, моноциты, натуральные киллеры, компоненты комплемента, цитокины), которые, в свою очередь, влияют на проницаемость ГЭБ.

Для вирусных инфекций, способных персистировать внутри клеток, течение и исходы заболевания определяется клеточным звеном иммунитета (Т-хелперы 1, макрофаги, дендритные клетки) (Скрипченко Н. В., 2018).

Нарушение ГЭБ многократно повышает вероятность проникновения инфекционных агентов в ткань мозга, развитие аутоиммунных процессов. Включаются механизмы проникновения инфекционных агентов в эпителий сосудистых сплетений (например, вирус эпидемического паротита), инфицирование вирусом гемопоэтических клеток, транспортируемых в ЦНС прямым током крови, или вторичное разрушение ГЭБ, вызванное иммунными клетками и опосредованным ими воспалением (Wong K.T. et al., 2008; Li M. et al., 2009; Kim J.V. et al., 2009).

Возможности клинико-лабораторной диагностики вирусных энцефалитов

Диагностика вирусных нейроинфекций обширна и включает в себя несколько этапов: сбор анамнеза, физикальное обследование, этиологическую лабораторную диагностику, инструментальные методы обследования (Скрипченко Н.В., 2018).

В острой стадии энцефалита клиническая диагностика затруднена из-за неспецифической клинической картины, включающей лихорадку, изменение сознания с судорогами или без них и очаговой неврологический дефицит (Misra U.K. et al., 2010). Многие авторы указывают на то, что раннее начало терапии вирусного энцефалита связано с более благоприятным исходом (Poissy J. et al., 2009; Titulaer M.J. et al., 2013; Dubey D. et al., 2015; Byun J.-I. et al., 2016; Thompson J. et al., 2017).

При диагностике менингоэнцефалита (МЭ) учитываются возраст ребенка, степень доношенности, сопутствующая патология (пороки развития, генетические болезни, хронические заболевания и иммунодефицитные состояния), гемотрансфузии и оперативные вмешательства в анамнезе (Иванова Г.П. и соавт., 2015). В диагностике любых инфекций важно получить информацию об эпидемиологических аспектах инфицирования: контакты с больными, возможное пребывание пациента в эндемичных районах или географических регионах распространения определенного этиологического агента (Koskineni M. et al., 2001), контакт с сельскохозяйственными животными, история укуса насекомого (Steiner I. et al., 2010; Chaudhuri A. et al., 2002).

Вирусное поражение ЦНС почти всегда является частью генерализованного системного инфекционного процесса. Кожные высыпания нередко сопровождают вирусные инфекции, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта – энтеровирусные инфекции, поражение верхних дыхательных путей могут сопровождать инфекцию, вызванную вирусом гриппа, и энцефалит, вызванный ВПГ 1 (Steiner I. et al., 2010).

Клинические данные и оценка неврологического статуса важны, однако симптомы и проявления заболевания не являются надежным диагностическим инструментом для идентификации возбудителя (Steiner I. et al., 2010). Например,

менингеальные симптомы чаще могут быть выражены при бактериальном поражении мозговых оболочек (Скрипченко Н.В., 2018).

Клиническая картина при энцефалите имеет особенности, зависящие от характера течения. Общеинфекционный синдром, включающий лихорадку, слабость, вялость, ухудшение аппетита, головную боль, часто встречается при ВЭ. При этом отсутствие температуры чаще ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и встречается у недоношенных детей. Первыми симптомами, кроме лихорадки, могут быть энантемы и экзантемы, респираторный, кишечный и лимфопролиферативный синдромы. Одними из проявлений МЭ могут быть эпилепсия, нейросенсорная тугоухость, невропатия лицевого нерва, глазодвигательных нервов с развитием страбизма, бульбарный и псевдобульбарный синдромы. При остром и остройшем развитии МЭ часто встречается повышение ВЧД, нарушение сознания быстро прогрессирует до комы, возникают дыхательные и сердечно-сосудистые нарушения (Скрипченко Н.В., 2018). Для острого течения энцефалита характерна монофазность нарастания симптомов.

Особенности клинической картины зависят от этиологии и обусловлены тропностью вирусных агентов к конкретным структурам ЦНС. Неврологический дефицит возникает при очаговом поражении структур головного мозга и зависит от локализации и размеров очагов воспаления.

Поведенческие аномалии, амнезия и судороги являются известными признаками ВПГ из-за избирательного вовлечения лобно-височной лимбической коры (Sili U. et al., 2014), которая является высоко эпилептогенной и играет важную роль в модуляции памяти и поведения (Ben-Ari Y. et al., 2010).

При поражении коры лобной доли у пациентов возникают нарушение речи, монопарез или гемипарез, тонико-клонические приступы или эпилептические приступы, фокальные эпилептиформные джексоновские приступы. Поражение коры теменной доли сопровождается нарушением тактильной чувствительности, нарушениями кинестезии, дислексией, дисграфией; височной доли – сложными парциальными припадками (височная эпилепсия), сенсорной афазией, галлюци-

нациями; затылочной доли – потерей зрения, гомонимной гемианопсией, визуальной агнозией, зрительными галлюцинациями.

Поражение мозжечка, которое часто возникает при МЭ, вызванных энтеровирусами, ВЭБ, ВГЧ 6 типа, проявляется атаксией, трепором, нистагмом. Поражение ствола головного мозга, где располагаются важнейшие нервные центры регуляции систем и органов, может проявляться сочетанием различных сенсорных и моторных нарушений с нарушением или полной утратой основных стволовых рефлексов, включающих дыхание, глотание, регуляцию сердечно-сосудистой системы.

Проявления поражения спинного мозга зависят от уровня в соответствии с вовлечением сегментом и всех нижерасположенных сегментов. Поражения спинномозговых нервов, непосредственно не затрагивающие спинной мозг, приводят к нарушениям чувствительности и/или двигательным нарушениям в зоне иннервации данных спинномозговых нервов (Гусев Е.И., 2009).

В основе клинической картины острых форм менингитов, вне зависимости от их этиологии, лежит менингеальный синдром, который в сочетании с общемозговыми может варьировать по степени выраженности отдельных его компонентов в самых широких пределах (Скрипченко Н.В. и соавт., 2020).

Лабораторная диагностика важна для оценки степени нарушения функций органов и систем и определения этиологического агента нейроинфекции. По данным многих авторов, несмотря на передовые методы молекулярной и серологической диагностики, возбудитель не может быть обнаружен в 60% случаев (Bloch K.C. et al., 2015).

Кроме того, энцефалит может протекать без значительного плеоцитоза в СМЖ или нейровизуализационных изменений в паренхиме головного мозга (Weil A.A. et al., 2002; Elbers J.M. et al., 2007; Mook-Kanamori B. et al., 2009; Jakob N.J. et al., 2012), у пациентов с подозрением на энцефалит получение сыворотки и СМЖ для вирусологических тестов является основной диагностической процедурой выбора (Steiner I. et al., 2010; A. Venkatesan et al., 2013). Также для подтверждения энцефалита и выявления этиологического агента всем пациентам, по мнению ряда

авторов, при отсутствии противопоказаний рекомендуется нейровизуализационная диагностика (предпочтительно – магнитно-резонансная томография), электроэнцефалография (ЭЭГ) (Venkatesan et al., 2013).

Хотя патологоанатомическое исследование и определение возбудителя в мозговой ткани считается «золотым стандартом» диагностического исследования для энцефалита, это редко проводится до смерти пациента из-за потенциальных осложнений, связанных с инвазивной нейрохирургической процедурой (Steiner I. et al., 2010; Sejvar J.J. et al., 2007). Биопсия головного мозга является инвазивным методом и в настоящее время редко используется в рутинной клинической практике. Однако у пациентов с быстро ухудшающимся состоянием она имеет высокую диагностическую ценность, особенно у ВИЧ-инфицированных пациентов, а также у 65% не-ВИЧ-инфицированных пациентов, включая вирусный энцефалит в 14% случаев (Josephson S.A. et al., 2007). Для выделения вируса в клеточной культуре могут быть использованы различные клеточные линии с оценкой цитопатического эффекта и подтверждением теста на нейтрализующие или иммунофлуоресцентные антитела (Muir P. et al., 1997). Однако культивальные методы этиологической диагностики вирусных энцефалитов в рутинной практике не проводятся, так как являются трудоемкими, дорогостоящими и требующими большого количества времени для получения результата. Среднее время цитопатогенного эффекта может варьироваться от 2 до 14 дней для образцов СМЖ (Peigue-Lafeuille H. et al., 2002). Также эффективность этого метода в отношении многих вирусов является довольно низкой (Цинзерлинг В.А. и соавт., 2011).

СМЖ является удобным биологическим образцом и рекомендуется для этиологической диагностики в целом (Cinque P. et al., 2003; Скрипченко Н.В., 2018). Лабораторное исследование СМЖ является частью базового обследования у всех пациентов с подозрением на энцефалит или менингит (Steiner I. et al., 2010). Обычно клиническое исследование СМЖ позволяет проводить дифференциальный диагноз между вирусным и бактериальным гнойным МЭ (Скрипченко Н.В., 2018).

При подозрении на менингоэнцефалит проводится диагностическая лумбальная пункция либо вентрикулярная пункция (детям до 1 года в случае противопоказаний к проведению лумбальной пункции, при риске развития дислокации структур головного мозга) (Скрипченко Н. В., 2018).

У большинства детей (80–85%) при вирусной этиологии менингоэнцефалита выявляется плеоцитоз от 50 до 500 клеток в 1 мкл, в 10–15% – плеоцитоз менее 50 клеток, в 5–10% – более 500 клеток. В большинстве случаев превалируют лимфоциты, реже – плеоцитоз имеет смешанный или нейтрофильный характер, в 3–8% случаев в ликворе могут выявляться эритроциты. При лабораторном исследовании ликвора содержание белка при вирусных МЭ умеренно повышен и составляет 0,5–1,0 г/л или остается в пределах нормальных значений (0,2–0,4 г/л). Высокие показатели белка до 2,0–3,0 г/л наблюдаются при вирусных МЭ в 1–3% случаев и связаны с процессом энцефаломаляции. При вирусных энцефалитах целесообразно исследовать содержание основного белка миелина в СМЖ, особенно при наличии очага воспаления в белом веществе: при демиелинизирующих энцефалитах показатель повышается до 4,0 и более нг/мл (при норме до 0,5 нг/мл). Содержание лактата в СМЖ более значимо повышается при бактериальных менингитах, составляя от 6,0 мг/л и более. При вирусных МЭ показатель лактата составляет менее 6,0 мг/л при норме 1,2–2,1 мг/л (Скрипченко Н.В., 2018). В недавнем проспективном исследовании K. Buch 176 пациентов, 51 с бактериальным менингитом и 125 с асептическим менингитом/энцефалитом, с острым менингитом, у которых концентрация лактата в СМЖ превышала 3,5 ммоль/л, тестирование продемонстрировало диагностическую ценность для дифференциальной диагностики бактериального и небактериального менингита среди лиц, которые ранее не получали антимикробную терапию (чувствительность 96%, специфичность 85%) (Buch K. et al., 2018).

Однако, по данным некоторых авторов, даже при подтвержденных случаях ВПГ показатели СМЖ могут быть нормальными, что предполагает проведение дифференциального диагноза между энцефалопатией и энцефалитом. В некоторых исследованиях сообщалось об энцефалите, вызванном ВПГ, с нормальными

показателями СМЖ (Whitley R.J. et al., 1989; Davis L.E., 2000; Oguz V. A. et al., 2006; Jakob N.J. et al., 2012).

Также при вирусных энцефалитах могут встречаться отклонения от стандартных показателей в СМЖ. При лабораторном исследовании СМЖ при ВПГ энцефалите может наблюдаться плеоцитоз с преобладанием полиморфно-ядерных нейтрофилов (Sheybani F. et al., 2013), что больше характерно для бактериального поражения головного мозга. Именно поэтому диагностика вирусных поражений ЦНС должна быть комплексной и включать в себя все возможные методы.

Новые и быстрые молекулярные методы имеют решающее значение для определения этиологии и быстрого начала соответствующей терапии у пациентов с менингоэнцефалитом (Chandran S. et al., 2022).

В настоящее время выделение вирусной культуры заменил молекулярный метод лабораторной диагностики – метод ПЦР (полимеразная цепная реакция). При этом методе производится определение специфической нуклеиновой кислоты возбудителя в СМЖ (Rowley A.H. et al., 1990; Echevarria J.M. et al., 1994; Lakeman F.D. et al., 1995; Tebas P. et al., 1998).

Метод ПЦР дает возможность раннего и точного обнаружения потенциально смертельной инфекции при энцефалите, вызванном ВПГ 1, так что назначаемая агрессивная противовирусная терапия может предотвратить смертность и ограничить тяжесть постэнцефалических осложнений (Sheybani F. et al., 2013).

Анализы на ВПГ 1, ВПГ 2, VZV, вирусы герпеса человека 6 и 7, ЦМВ, ВЭБ, полиомавирус, вирус Денге, энтеровирусы и респираторные вирусы, а также на ВИЧ можно проводить из образцов СМЖ или ткани головного мозга. Праймеры выбирают из консервативной области вирусного генома, а продукт ПЦР идентифицируют путем гибридизации со специфическими зондами или с помощью гель-электрофореза. Нуклеиновую кислоту респираторных вирусов также можно обнаружить в образцах из зева, а нуклеиновую кислоту энтеровирусов – в образцах кала. Однако они не могут окончательно подтвердить этиологию энцефалита (Steiner I. et al., 2010).

Обнаружение специфической нуклеиновой кислоты в СМЖ зависит от времени взятия образца. Наибольший уровень выявления достигается при кратковременном появлении вируса в СМЖ в течение первой недели после появления симптомов, гораздо меньший — на второй неделе и лишь изредка - после этого периода (Lakeman F.D. et al., 1995; Koskineni M.H. et al., 2002). В качестве альтернативы одиночным тестам ПЦР также доступна методика мультиплексной ПЦР, позволяющая одновременно амплифицировать несколько различных последовательностей для одновременного поиска нескольких инфекционных агентов и выявления коинфекции (You D. et al., 2021), а также ПЦР в реальном времени, позволяющая определять количество копий нуклеотидной последовательности (Yang B. et al., 2019). По данным авторов, при сравнении мультиплексной ПЦР и ПЦР в реальном времени специфичность у детей с энтеровирусным энцефалитом этих двух методов была сопоставима, однако чувствительность и согласованность с клиническим диагнозом мультиплексной ПЦР были выше, чем у ПЦР в реальном времени (You D. et al., 2021).

Непрямой метод выявления инфекционных агентов предполагает обнаружение в сыворотке крови антител, которые вырабатываются в ответ на вирус (Nath P. et al., 2021). Наиболее востребованным и распространенным методом является иммуноферментный анализ с определением IgM, IgG. С целью этиологической лабораторной диагностики вирусных МЭ исследуются различные биологические жидкости: СМЖ, кровь, мокрота, слюна, моча, фекалии, меконий, амниотическая жидкость. Интратекальное образование антител к вирусу также является убедительным доказательством этиологии (Levine D. et al., 1978). Однако лабораторный метод диагностики может быть недоступен сразу, поскольку для выработки антител требуется время, а если необходимо выявить возрастающие титры в парных сыворотках, это занимает не менее 7–10 дней (Baringer J. R., 2000).

Для определения антигенов вирусов в клетках крови и СМЖ, в эпителии из рогоглотки, в тканях – при биопсии или постмортальном исследовании, применяются иммуноцитохимический и иммуногистохимический методы с использованием моноклональных сывороток.

В последние годы для идентификации серотипов и отдельных штаммов вирусов используется методика секвенирования генома (Скрипченко Н. В., 2018).

Особенности молекулярной диагностики по конкретным возбудителям вирусных энцефалитов

Несколько исследований показали, что ПЦР при ВПГ у детей может быть ложноотрицательной, особенно на ранних стадиях заболевания (Weil A.A. et al., 2002; de Tiège X. et al., 2003; Elbers J.M. et al., 2007). Если результат первого исследования отрицательный, а энцефалит ВПГ все еще не исключен (например, поражение височной доли, наблюдаемое при нейровизуализации), следует повторить вторую ПЦР в течение 3–7 дней с отправкой ликвора на ПЦР на ВПГ (Tunkel A.R. et al., 2008). Тестирование на интракальвальные антитела к ВПГ может дополнять молекулярное тестирование, но, как правило, бесполезно при лечении пациентов в остром периоде (Klapper P.E. et al., 1998).

Так как у детей энцефалит, вызванный ВВО, в большинстве случаев протекает одновременно с ветрянкой оспой или в постинфекционной форме, обнаружение антител к ВВО в СМЖ при ИФА, по-видимому, имеет большую чувствительность, чем обнаружение вирусной ДНК при ПЦР (Gilden D. et al., 2009); поэтому рекомендуется, по возможности, проводить оба исследования.

Для выявления вирусов семейства энтеровирусов ПЦР СМЖ имеет решающее значение, но сам по себе метод может быть недостаточным для постановки диагноза. В одном исследовании вспышки энтеровируса типа 71 ПЦР СМЖ дала положительные результаты только в 31% случаев, с более высокими выходами ПЦР образцов из зева и кала (Pérez-Vélez C.M. et al., 2007). Поскольку выделение энтеровирусов из желудочно-кишечного тракта может сохраняться в течение нескольких недель после инфицирования (Han J. et al., 2010), некоторые авторы рекомендуют проводить анализ как СМЖ, так и других биологических материалов. Кроме того, поскольку стандартные ПЦР-тесты на вирусы семейства энтеровирусов не выявляют пареховирусы, у детей младшего возраста следует проводить специфические ПЦР-тесты на эти вирусы (Venkatesan A. et al., 2013).

ПЦР-тестирование полезно для диагностики ВЭБ-ассоциированного энцефалита, но оно может давать ложноотрицательные и ложноположительные результаты, причем последние часто возникают из-за присутствия ДНК ВЭБ в мононуклеарных клетках периферической крови. Поэтому в дополнение к ПЦР СМЖ рекомендуется серологическое исследование, включающее выявление антивирусных капсидных антигенов, IgM/IgG и ядерного антигена Эпштейна-Барр (Doja A. et al., 2006).

Выявление ДНК ВГЧ 6 типа в СМЖ методом ПЦР должно сопровождаться оценкой уровней ДНК вируса в крови, чтобы отличить хромосомную интеграцию от острой инфекции (Ward K.N. et al., 2007). Примечательно, что латентное течение инфекции также может быть обнаружено с помощью проведения ПЦР и может вводить в заблуждение (Agut H., 2011).

Для большинства арбовирусов серологическое исследование сыворотки и СМЖ предпочтительнее молекулярного метода исследования, поскольку пик виремии обычно приходится на время до появления клинических симптомов. Например, у пациентов с вирусом Западного Нила, ассоциированным с нейро-инвазивным заболеванием, ПЦР СМЖ относительно нечувствительна (57%) по сравнению с обнаружением IgM к вирусу в СМЖ (Lanciotti R.S. et al., 2000). Кумулятивный процент серопозитивных пациентов увеличивается примерно на 10% в день в течение первой недели болезни, что указывает на необходимость повторного тестирования, если подозрение на энцефалит сохраняется у пациентов с изначально отрицательными результатами (Tardei G. et al., 2000; Davis L.E. et al., 2006). Примечательно, что арбовирусные IgM-антитела могут постоянно обнаруживаться в сыворотке крови и, реже, в СМЖ в течение многих месяцев после острой инфекции и, следовательно, могут не указывать на текущую инфекцию (Kapoor H. et al., 2004; Prince H.E. et al., 2005).

При дифференциальной диагностике вирусных энцефалитов дифференциальная диагностика проводится с другими энцефалитами.

При анти-N-метил-D-аспартат-рецепторном энцефалите (анти-NMDA-рецепторный энцефалит) у больных обычно развиваются выраженные психические

симптомы, когнитивные дисфункции, судороги, орофациальные дискинезии и расстройства вегетативной системы (Dalmau J. et al., 2008; Irani S.R. et al., 2010). Чувствительность исследования СМЖ примерно на 15% выше, чем сыворотки крови, что определяется путем сравнения парных образцов сыворотки крови и СМЖ (Titulaer M.J. et al., 2013). По данным исследования Harald Prüss et al., выявление антител к N-метил-d-аспартатному рецептору в сыворотке крови или СМЖ у 30% пациентов во время энцефалита ВПГ предполагает вторичные аутоиммунные механизмы (Prüss H. et al., 2012).

Аутоиммунный лимбический энцефалит, характеризующийся быстро прогрессирующим нарушением кратковременной памяти, психическими симптомами и судорогами, связан с широким спектром аутоантител, включая онконейрональные антитела (например, Hu, CV2, Ma2, амифизин) и антител к поверхности нейронных клеток/синаптическим антигенам (например, потенциалзависимый калиевый канал, декарбоксилаза глутаминовой кислоты, receptor AMPA, receptor GABA_B, mgluR5). Первая группа тесно связана с лежащей в основе выработки антител опухолью, во второй группе наличие злокачественных новообразований вариабельно. В большинстве случаев достаточно анализа сыворотки (Graus F. et al., 2012).

1.2 Патогенетические аспекты вирусных энцефалитов

Основными повреждающими механизмами являются прямое воздействие на паренхиму мозга инфекционного возбудителя, чаще на серое вещество, и иммуноопосредованная реакция, преимущественно белого вещества (Messacar K. et al., 2018).

Когда вирус проникает в ЦНС, существует несколько путей заражения нейронов. Одним из наиболее хорошо изученных путей попадания нейротропных вирусов в паренхиму головного мозга является миграция через периферические сенсорные, двигательные нейроны или обонятельные сенсорные нейроны, дендриты которых напрямую контактируют с носовыми дыхательными путями с

помощью ретроградного аксонального транспорта или по периневральным пространствам (Kim J.V. et al., 2009; Kallio-Laine K. et al., 2009; Munster V.J. et al., 2012). Затем, посредством нейронных транспортных механизмов для переноса заражающих вирионов в тело нейронной клетки, происходит репликация (Lyman M.G et al., 2009; Ugolini, G, 2008). Такой путь характерен для вирусов герпеса, вируса бешенства, вируса клещевого энцефалита, вируса японского энцефалита. Было выяснено, что ВПГ демонстрирует специфический характер межклеточной инфекции за счет связывания белка нектина на клеточной поверхности. Эта форма передачи может объяснить феномен распространения поражений от коры до подкоркового белого вещества (Spear P.G. et al., 2004).

Герпесвирусы способны вызывать латентные инфекции при первичном инфицировании путем персистирования в нервных ганглиях, где они недосягаемы для иммунного ответа организма, впоследствии реактивируясь, вызывая рецидив заболевания (Nicoll M.P. et al., 2012).

Другим путем проникновения вируса в ЦНС является гематогенный путь, а уровень виреции в результате репликации вируса в периферических органах часто коррелирует с вероятностью инфицирования ЦНС (Griffin D.E., 2011). Структуры нервной системы защищены очень сложной барьерной системой, но, несмотря на это, вирусные патогены способны вызывать воспаление в эндотелиальных клетках сосудов головного мозга, что обеспечивает прямое проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) к нейронам и клеткам глии (Kim J.V. et al., 2009; Wong K.T. et al., 2008).

Попав в нервную систему, нейротропные вирусы часто следуют по синаптическим путям для распространения на другие популяции нейронов.

Репликация вируса может напрямую повреждать нейроны, вызывая гибель клеток посредством апоптотических или некротических механизмов (Havert M.B. et al., 2000). Многие вирусы вызывают более тяжелое повреждение ЦНС у молодых людей. При этих инфекциях незрелые нейроны поддерживают более эффективную репликацию вируса и большую гибель клеток, вызванную вирусом, чем зрелые нейроны (Vernon P.S. et al., 2005). Было выявлено, например, что вирус

венесуэльского конского энцефалита и вирус Ла-Кросс вызывают энцефалит почти исключительно у детей, хотя взрослые в равной степени восприимчивы к инфекции (Rivas F. et al., 1997; Haddow A.D. et al., 2009). И, наоборот, по необъяснимым причинам энцефалит, вызванный вирусом Западного Нила, возникает в основном у людей старше 60 лет (Hayes E.B. et al., 2005).

В целом вирусы, поражающие клетки мозговых оболочек или выстилки желудочков, сосудистых сплетений и эпендимы, часто вызывают менингит, тогда как вирусы, поражающие паренхиму ЦНС, вызывают менингоэнцефалит, энцефалит или миелит (Wright W.F. et al., 2019).

Хотя нейротропный вирус сам по себе необходим как повреждающий фактор и напрямую способствует дисфункции нейронов, воспалительная реакция в ЦНС также является основной причиной повреждения нейронов и может даже привести к гибели близлежащих неинфицированных нейронов (Greene I.P. et al., 2008; Conrady C.D. et al., 2010).

Как только тропизм позволяет вирусному агенту проникнуть в ЦНС, происходит ряд реакций с высвобождением хемоаттрактантов в мозговых оболочках с последующей инфильтрацией нейтрофилами, моноцитами и противовирусными CD8-лимфоцитами – клетками врожденного иммунитета (McGavern D.B. et al., 2002; Kim J.V. et al., 2009). Механизм, с помощью которого иммунный ответ вызывает повреждение нейронов, изучен не полностью, но существуют данные о продукции нейротоксинов, активных форм кислорода и азота активированными глиальными клетками, повышенных уровнях эксайтотокси-ческого нейротрансмиттера глутамата и продукции цитокинов активированными лимфоцитами (Tilleux S. et al., 2007). Именно поэтому при альфавирусном энцефаломиелите комбинированная профилактика воспаления и эксайтотоксичности глутамата путем лечения антагонистами глутаматных рецепторов предотвращает паралич и смерть, несмотря на продолжающуюся репликацию вируса (Greene I.P. et al., 2008).

В мышиной модели вирусного менингита, вызванного вирусом лимфоцитарного хориоменингита, исследователи продемонстрировали повышенные уровни

интерлейкина (ИЛ) 6 и интерферона-гамма в СМЖ (Frei K. et al., 1988). В то время как уровни ИЛ 6 в СМЖ начали значительно повышаться в течение 24 часов после заражения, уровни ИНФ-гамма не определялись до 5–6 дней после заражения (Frei K. et al., 1988). Также было обнаружено, что концентрация ИЛ 6 в ЦНС повышается в течение первых 48 часов инфекции энтеровирусом 71 (Lin T.Y. et al., 2003). У пациентов с культурально подтвержденным энтеровирусным менингитом менингеальный воспалительный каскад также включал повышенные уровни фактора некроза опухоли альфа (ФНО-а) и ИЛ 1 бета (Ramilio O. et al., 1990).

Интактный иммунный ответ, опосредованный клетками-хозяевами, особенно Т-клетками, важен для элиминации вирусов из ЦНС (McGavern D.B. et al., 2002; K.T. Wong et al., 2008; Kim J.V. et al., 2009). Нейроны являются долгоживущими важными клетками, которые не замещаются. Если механизм иммунного клиренса повреждает инфицированный нейрон, то функция этого нейрона будет потеряна, и объем поражения будет таким же, как если бы вирусная инфекция вызвала гибель нейронов. Поскольку нецитолитический процесс элиминации вируса не полностью устраниет вирусную РНК из нейронов, необходим механизм долгосрочного иммунологического контроля репликации вируса для предотвращения реактивации вируса или прогрессирования заболевания (Dorries R., 2001). Антитела участвуют в контроле репликации вирусов, а также в начальном клиренсе. Поддержание адекватных уровней антител в ЦНС для постоянного контроля репликации вируса требует либо поступления антител из крови в паренхиму головного мозга, либо локальной продукции резидентными клетками, секретирующими антитела. ГЭБ ограничивает поступление белков из крови в ЦНС, и, хотя эта функция нарушается в острой фазе инфекционного процесса, она быстро восстанавливается. В нормальных условиях уровень антител в головном мозге поддерживается на уровне 1% от уровня в плазме, что, вероятно, недостаточно для долгосрочного предотвращения реактивации вируса (Griffin, D.E., 2011). Следовательно, долгоживущие иммунные клетки, секретирующие антитела, которые могут продолжать производить противовирусные антитела в течение всей жизни, являются залогом выздоровления от большинства вирусных инфекций ЦНС (Tyor W.R. et al., 1992).

Длительный иммунный контроль репликации вируса не всегда успешен, что приводит к рецидивирующему или прогрессирующему неврологическим заболеваниям (Bellini W.J. et al., 2005; Mansfield KL et al., 2009).

1.3 Роль современных инструментальных методов, применяемых в диагностике и прогнозировании исходов вирусных энцефалитов

Диагностические возможности электроэнцефалографии в диагностике вирусных энцефалитов

Судороги, как клинические, так и субклинические, часто встречаются у детей с энцефалитом.

В нескольких исследованиях авторы сообщали о частоте судорог при энцефалитах у детей до 42% (Glaser C.A. et al., 2006), 61% (Misra U.K. et al., 2009). При этом другие авторы сообщают, что у 62% детей с энцефалитом были судороги и что судороги коррелировали с продолжительностью болезни и худшим исходом (Dubray K. et al., 2013), а также что у детей в критическом состоянии часто возникают судороги, частота судорог носит субклинический характер, а сами судороги коррелируют с неблагоприятными исходами (Misra U.K. et al., 2008; Greiner H.M. et al., 2012; Abend N.S. et al., 2013; Topjian A.A. et al., 2013).

У пациентов с энцефалитами частой находкой на ЭЭГ являются диффузные нарушения, такие как диффузное замедление фона (Fowler A. et al., 2010; Nascohen Y. et al., 2013; Gold J.J. et al., 2014). Фокальные и эпилептиформные аномалии чаще связаны с приступами, чем диффузные аномалии (Gold J.J. et al., 2014).

Однако судороги бывает трудно распознать у пациентов с энцефалитом, и неясно, достаточно ли рутинной электроэнцефалографии (ЭЭГ) для исключения судорог в этой группе обследуемых. В исследовании пациентов отделений интенсивной терапии (взрослых и детей) с подозрением на инфекцию центральной нервной системы, получающих непрерывный мониторинг ЭЭГ (нЭЭГ), у 33% были судороги во время наблюдения за монитором, и 64% этих судорог не имели клинической корреляции (Carrera E. et al., 2008).

Электроэнцефалографию обычно считают неспецифическим исследованием, хотя в определенных ситуациях она все же является полезным инструментом. Было показано, что в остром периоде энцефалита тяжесть нарушений ЭЭГ коррелирует с прогнозом (Wang I.J. et al., 2007): быстрое улучшение ЭЭГ свидетельствует о хорошем прогнозе, а отсутствие улучшения — об обратном (Vas G.A. et al., 1990). Нарушения ЭЭГ обычно исчезают медленнее, чем клинические симптомы (Westmoreland B.F. et al., 1999). Так, лейкоэнцефалиты проявляют более диффузную медленную активность на ЭЭГ, а полиоэнцефалиты — более ритмичную медленную активность (Westmoreland B.F. et al., 1999; Vas G.A. et al., 1990).

Данные ЭЭГ при постинфекционных энцефалитах отличаются от инфекционных энцефалитов только временным графиком нарушений. Основным преимуществом ЭЭГ является демонстрация поражения головного мозга на ранней стадии заболевания. Это показатель вовлечения головного мозга, и обычно выявляет фоновую аномалию до появления признаков поражения паренхимы при нейровизуализации (Fowler A. et al., 2008). Только в редких случаях ЭЭГ показывает специфические особенности, которые могут дать ключ к постановке диагноза, часто могут наблюдаться очаговые аномалии.

Аномалии ЭЭГ, зарегистрированные в случаях энцефалита, варьируются от неспецифического генерализованного замедления до отчетливых паттернов, указывающих на специфические состояния, включая повторяющиеся комплексы острых волн над височными долями или периодические латеральные эпилептиформные разряды при ВПГ 1 (Lai C.W. et al., 1988) и двусторонние синхронные периодические острые и медленные волны, связанные с подострым склерозирующими панэнцефалитом (Gutierrez J. et al., 2010). Нарушения ЭЭГ часто неспецифичны и могут быть связаны с приемом лекарств или метаболическими нарушениями. ЭЭГ может идентифицировать эпилептиформные разряды при отсутствии клинических признаков судорожной активности (субклинический или неконвульсивный эпилептический статус) как причину притупления сознания.

Рутинной ЭЭГ может быть недостаточно для оценки риска судорог у детей с подозрением на энцефалит. В некоторых случаях судороги могут быть зарегистрированы с помощью длительной ЭЭГ после того, как рутинная ЭЭГ не зафиксировала судороги. При наличии соответствующих ресурсов рекомендуется не менее 24 часов мониторирования ЭЭГ у всех детей с подозрением на энцефалит, особенно у детей с клиническими судорогами или продолжающейся энцефалопатией (Gold J.J. et al., 2014).

ЭЭГ почти всегда ненормальна при энцефалите простого герпеса. В дополнение к фоновому замедлению имеется временный височный фокус с периодическими латерализованными эпилептиформными разрядами (ПЛЭД). Его можно обнаружить на 2–14-е сутки от начала заболевания (Lai C.W. et al., 1988), но он неспецифичен. Для обнаружения этой находки ЭЭГ часто требуются серийные записи. У новорожденных она может быть более быстрой с частотой 2 Гц и может быть иной, чем временная.

При стволовом энцефалите ЭЭГ в основном отражает снижение сознания, а аномалии могут быть легкими по сравнению с клиническим состоянием пациента. При церебеллите ЭЭГ в основном нормальная (Schmahmann J.D. et al., 1998).

Картина ЭЭГ при ВИЧ-инфекции головного мозга весьма вариабельна (Westmoreland B.F. et al., 1999).

ЭЭГ при подостром склерозирующем панэнцефалите (ПСПЭ) характеризуется типичным генерализованным периодическим паттерном ЭЭГ, повторяющимся с интервалами от 4 до 15 с и синхронизированным с миоклонусом пациента (Westmoreland B.F. et al., 1999).

Остается неясным, улучшает ли выявление субклинических судорог с помощью ЭЭГ у пациентов с энцефалитом исходы. Некоторые исследования пациентов с энцефалитом или менингитом показали, что 20-летний риск неспровоцированных судорог после энцефалита составляет 6,8%. При этом судороги во время острой инфекции центральной нервной системы являются сильным фактором риска будущих судорог, но не выяснено, снижают риск будущих

судорожных приступов лечение или ранняя идентификация приступов (Herman, S.T. et al., 2002).

Диагностические возможности УЗИ головного мозга при вирусных энцефалитах

Ультразвуковое (УЗ) исследование как никакая другая диагностическая процедура, ввиду своей неинвазивности, безопасности, кратковременности проведения, отсутствия лучевой нагрузки, отсутствия специальной подготовки пациента детского возраста и анестезиологического сопровождения, возможности многократного повторения исследования, остается наиболее востребованной и информативной на этапе скрининговой диагностики, особенно в условиях ОРИТ (Скрипченко Н.В., 2018).

Основными УЗ-методами структурно-функциональной нейровизуализации у детей являются нейросонография (НСГ), спинальная ультрасонография, дуплексное сканирование церебрального кровотока, УЗ- исследование зрительного нерва и его оболочек. В настоящее время НСГ можно отнести к «золотому стандарту» диагностики патологии головного мозга у новорожденных детей и детей раннего возраста (Скрипченко Н.В. и соавт., 2019; Venkatesan A. et al., 2019).

У детей до 2 лет методика НСГ включает в себя полипозиционное исследование головного мозга через открытый большой родничок (чрезродничковая НСГ) и через кости черепа (транскраниальная НСГ). Открытый большой родничок позволяет ультразвуку волне беспрепятственно проникать интракраниально и послойно лоцировать оболочки, подоболочечные пространства, оценивать эхоархитектонику коры, проходимость ликворных путей, рисунок основания головного мозга, черепно-мозговых ямок. Детям старше 2 лет проводится транскраниальная НСГ через височные УЗ-окна с оценкой рисунка основания головного мозга, рисунка среднего мозга, с оценкой смещения срединных структур, размеров желудочковой системы.

При подозрении на нейроинфекции у детей НСГ обязательно проводится перед диагностической лумбальной пункцией для исключения состояний, приводящих к смещению срединных структур, что является противопоказанием к

проводению этой процедуры (Скрипченко Н.В., 2015; Скрипченко Н.В., 2018; Марченко Н.В. и соавт., 2021; Bewersdorf JP. et al., 2019).

Ультразвуковое исследование позволяет визуализировать компоненты глазного яблока и зрительного нерва. Помимо патологии, непосредственно связанной с повреждением и заболеванием органа зрения, с помощью УЗИ можно выявить признаки повышенного внутричерепного давления (ВЧД) посредством измерения диаметра оболочки зрительного нерва (Korber F. et al., 2005; Driessen C. et al., 2011). В исследовании «случай-контроль» отмечена значительная разница между диаметром зрительного нерва у пациентов с признаками повышенного ВЧД, диагностированного с помощью КТ, по сравнению с контрольной группой (Malayeri A.A. et al., 2005; Marin J.R. et al., 2016).

Диагностическое значение компьютерной томографии при вирусных энцефалитах

У пациентов с подозрением на инфекцию ЦНС нейровизуализация проводится для диагностики состояния, дифференцирования его от других заболеваний головного мозга и изучения особенностей и распределения поражения паренхимы и оболочек (Kastrup O. et al., 2005).

Компьютерная томография, как правило, не является методом выбора для диагностики энцефалита (Patoulias D. et al., 2017), но на практике ее часто проводят при подозрении на энцефалит в клинической ситуации с острым началом неврологических симптомов, с изменениями психического статуса и лихорадкой, в качестве начального нейровизуализирующего исследования ввиду ее широкой доступности, быстрого и легкого использования (da Hygino C.L.C. et al., 2009). КТ-визуализация при энцефалите необходима для быстрой оценки состояния головного мозга пациентов, у которых имеется клиническое подозрение на отек и/или смещение отделов головного мозга, что может потребовать вмешательства или противопоказаний к лумбальной пункции (Bradshaw M.J. et al., 2016). Также у пациентов с энцефалопатией КТ может проводиться для дифференциальной диагностики альтернативных состояний, таких как ОНМК, внутримозговые кровоизлияния, субдуральные и эпидуральные гематомы, опухоли, сосудистые

мальформации. Однако в настоящее время известно, что КТ является недостаточно чувствительным методом для диагностики многих церебральных и спинальных патологий разной этиологии. Как правило, КТ позволяет верифицировать геморрагические изменения, а также поражения ЦНС, отличающиеся выраженностью и глубиной воспалительно-деструктивных изменений (Abdelmalik A. et al., 2015).

Причиной гиподиагностики при энцефалитах является низкий тканевой контраст между нормальной и пораженной паренхимой головного мозга (Bongers M.N. et al., 2016). Существуют способы улучшения контрастности мозговой паренхимы, такие как регулировка напряжения и тока трубки, использование многофазных протоколов, увеличение количества внутривенного контрастного вещества для КТ с контрастным усилением или использование более узких настроек окна (Kennedy P.G., 2004).

Большинство современных исследований посвящено изучению изменений на КТ при энцефалите, вызванном ВПГ, ввиду высокой распространенности и превалирования данного этиологического агента в структуре инфекционных энцефалитов (Abdelmalik A. et al., 2015; Bongers M.N. et al., 2016; Bradshaw M.J. et al., 2016). Отек является одним из самых ранних визуализирующих признаков ВПГ, затрагивающих как кору, так и белое вещество, потенциально вызывая значительный отек и масс-эффект. На КТ головного мозга наиболее типичными рентгенологическими признаками ВПГ-энцефалита являются гиподенсивные очаги в височных долях и орбитофронтальных областях, иногда с петехиальными кровоизлияниями, накопление контрастного вещества (Peeraully T. et al., 2011). Исследования перфузии с помощью КТ демонстрируют аномальное увеличение регионарного мозгового кровотока (rCBF) в пораженных областях (de Lucas E.M. et al., 2006).

В недавнем исследовании, сравнивающем возможности КТ и МРТ при диагностике ВПГ 1 энцефалита, изменения на КТ были выявлены примерно в половине всех случаев, в то время как на МРТ почти у всех пациентов были выявлены патологические изменения (Sili U. et al., 2014).

1.4 Современные диагностические и прогностические возможности магнитно-резонансной томографии при вирусных поражениях головного мозга

Магнитно-резонансная томография (МРТ) предоставляет более подробную диагностическую информацию, чем компьютерная томография у пациентов с подозрением на инфекции ЦНС, чем КТ (I. Steiner et al., 2010), широко признана в качестве чувствительного метода визуализации, используемого для выявления ранних изменений при энцефалите, и является методом выбора нейровизуализации.

Преимуществами МРТ являются использование неионизирующего излучения, многоплоскостная визуализация, улучшенная контрастность мягких тканей и высокое анатомическое разрешение (Steiner I. et al., 2010), этот метод является практически безвредным, и при отсутствии абсолютных противопоказаний его применение возможно в любом возрасте (Platt M.J et al., 2009).

Стандартный протокол МРТ состоит из структурных последовательностей спин-эхо T1 и T2 и последовательности FLAIR (восстановление инверсии затухания жидкости), которая считается чрезвычайно чувствительной при обнаружении тонких изменений на ранних стадиях острого состояния, которые используются для определения участков воспаления, связанных с энцефалитом. Количество патологических очагов, как и их размеры по результатам структурной МРТ, дает представление о степени повреждения ЦНС (Трофимова Т.Н. и соавт., 2019).

Существует довольно мало исследований, касающихся полезности различных стандартных последовательностей МРТ в диагностике вирусного энцефалита. Из стандартных последовательностей, используемых в рутинной практике, включающих T2-ВИ, T1-ВИ, FLAIR, ДВИ последовательности FLAIR и T2 оказались более чувствительными при выявлении отклонений, вызванных вирусным энцефалитом (Misra U.K. et al., 2010).

Хоть МРТ головного мозга и превосходит КТ в раннем выявлении признаков энцефалита, которые могут быть продемонстрированы в течение первых 48 часов на T2-взвешенных (T2-WI) или FLAIR-изображениях (Maschke M. et al., 2004), тем

не менее, стандартный протокол МРТ позволяет выявлять грубые изменения в структуре головном мозге.

По сравнению со структурной МРТ диффузионно-взвешенная визуализация может лучше выявлять морфоструктурные изменения. Это одна из первых методик функционального направления, которая расширила спектр получаемых МРТ данных при патологии ЦНС. Изменения, выявляемые с помощью диффузионно-взвешенной визуализации, проявляются более четко и в более ранний период, чем поражения, обнаруженные с помощью обычной МРТ (Teixeira J. et al., 2001; Vossough A. et al., 2008; Adam G. et al., 2018). У младенцев и новорожденных ДВИ оказывается более чувствительной методикой, чем Т2-ВИ или FLAIR-визуализация при раннем выявлении цитотоксического отека коры головного мозга (Teixeira J. et al., 2001).

При различных патологических процессах может происходить нарушение осморегуляции, следствием чего является отек ткани головного мозга. Диффузионно-взвешенная МРТ основана на диффузии молекул воды в клетках и внеклеточных пространствах, поэтому эта методика более чувствительна, чем структурные последовательности МРТ, для диагностики отечных изменений паренхимы головного мозга (Moritani T. et al., 2009). С помощью ДВИ можно визуализировать и дифференцировать цитотоксический (клеточный) и вазогенный (интерстициальный) отеки в паренхиме головного мозга (Ebisu T. et al., 1993; Gao B. et al., 2015). Ограниченнная диффузия (высокий показатель шкалы ДВИ) отражает снижение количества жидкости во внеклеточном пространстве и, соответственно, усиление цитотоксического отека в нейроглиальных клетках или миелине (Barkovich A.J, 2018).

Цитотоксический отек регистрируется на МРТ при таких состояниях, как ишемия, травматические изменения, в острую фазу рассеянного склероза, токсические и метаболические энцефалопатии, энцефалиты, опухоли, абсцессы. ДВИ вместе с качественными и количественными оценками измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) особенно чувствительна к выявлению острого ишемического инсульта в течение нескольких минут после артериальной окклюзии и к

дифференциации острого инсульта от других процессов, которые проявляются внезапным неврологическим дефицитом. При вазогенном отеке гиперинтенсивность ДВИ сочетается с увеличением ИКД (Drake-Pérez M. et al., 2018).

Дифференциальная диагностика отеков важна для выбора патогенетической терапии, так как при вазогенном отеке максимальный эффект оказывают кортикостероиды, а при наличии цитотоксического отека приоритет отдается гиперосмолярным растворам (Скрипченко Н. В., 2018).

ДВИ методика используется для диагностики и прогнозирования различных процессов в паренхиме головного мозга. У новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией оценивалось значение ДВИ, и билатеральное поражение задней ножки внутренней капсулы является прогностическим фактором неблагоприятного неврологического исхода (Close S.K. et al., 2014), у пациентов с ишемическим инсультом на основании ДВИ прогнозировались возможности восстановления когнитивных функций (Aben H.P. et al., 2021), проводилась дифференциальная диагностика первичных опухолей и метастатического поражения головного мозга (Zhong Y.H. et al., 2021), методика ДВИ оценивалась как прогностический фактор в диагностике синдрома задней обратимой энцефалопатии (Marrone L. et al., 2020).

В диагностике вирусных энцефалитов ДВИ является более чувствительной методикой и может демонстрировать повышение МР-сигнала в раннем выявлении инфекционных заболеваний ЦНС в первый день появления неврологических симптомов по сравнению с Т2-ВИ или сериями Т1-ВИ с контрастным внутривенным усилением и позволяет выявлять более обширные повреждения, чем те, которые визуализируются на Т2-ВИ или FLAIR (Nolan M.A. et al., 2003). Данные ДВИ коррелируют с активностью заболевания и реакцией на проводимое лечение (Duckworth J.L. et al., 2005).

При многих типах энцефалита в очагах воспаления на ДВИ отмечается ограничение свободной диффузии воды. Тем не менее, результаты диффузионно-взвешенных изображений при энцефалите менее предсказуемы, чем при ишемическом инфаркте (Zimmerman R.D. et al., 2005). Снижение показателя диф-

фузии при энцефалите связано с необратимым повреждением головного мозга и плохим клиническим исходом (Zeng H. et al., 2012). Повышение показателя диффузии, характеризующее вазогенный отек, связано с хорошим исходом (Oh M.J. et al., 2005).

У детей с вирусными энцефалитами этот вопрос изучен недостаточно (Марченко Н. В. и соавт., 2021).

Магнитно-резонансная (МР) семиотика вирусных энцефалитов у детей

Для некоторых вирусных энцефалитов характерны типичные проявления на МРТ, поэтому нейровизуализационные исследования могут дать ценные сведения, которые могут помочь в специфической диагностике энцефалита. На основании рутинных последовательностей МРТ, включающих Т1-ВИ, Т2-ВИ, FLAIR, ДВИ, можно оценить структурные изменения головного мозга и предположить этиологию изменений.

ВПГ 1 поражает лимбическую систему и распространяется внутрь черепа через менингеальные ветви тройничного нерва с частым вовлечением медиальных височных и нижних лобных долей (Wong, J., 1999). Так, типичные признаки ВПГ 1 энцефалита включают отек извилин на Т1-ВИ и высокую интенсивность сигнала в височной доле, поясной извилине, островке, орбитофронтальных областях на Т2-ВИ, FLAIR и ДВИ (Исаков В.А. 2006; Solomon T. et al., 2016), потеря границы серого и белого вещества и слабое накопление контрастного вещества или его отсутствие (Jayaraman K. et al., 2018). Петехиальные кровоизлияния обычно видны через 48 часов. При прогрессировании заболевания может наблюдаться лептоменингеальное или гириформное усиление на пост-контрастных изображениях вследствие накопления контрастного вещества (Rumboldt Z. et al., 2008). В качестве последствий могут возникнуть атрофия и энцефаломалияция соответствующих областей (Jayaraman K. et al., 2018). ВПГ 2 локализуется в лобных и височных долях, как и ВПГ 1, и может также вызывать рецидивирующий асептический менингит, миелит и радикулит (Tyler K.L. et al., 2004). В острой стадии заболевания в очагах воспаления отмечается значительное ограничение диффузии с низкими средними значениями измеряемого коэффициента диффузии

(ИКД), в то время как повышенная диффузия с высокими средними значениями ИКД наблюдается в хронической стадии. Высокие значения ИКД могут быть связаны с доброкачественным клиническим течением (Sawlani V., 2009). По данным N Bulakbasi, низкое значение ИКД (менее $0,6 \times 10^{-3}$ мм²/с) может помочь дифференцировать энцефалит от инфильтративной опухоли височной доли (N. Bulakbasi et al., 2004). Результаты визуализации являются чувствительными для диагностики энцефалита, вызванного ВПГ, однако существует несколько других редких состояний, которые также вовлекают обе височные доли, такие как паранеопластический лимбический энцефалит, японский энцефалит и нейросифилис (Rumboldt Z. et al., 2007). В хронических случаях энцефалита, вызванного ВПГ 2, на МРТ наблюдаются атрофические изменения с кальцинозом или без него в подкорковом белом веществе и пери-вентрикулярных областях (Kimberlin D.W., 2003; Tyler K.L., 2004).

В редких случаях ВПГ может поражать ствол головного мозга. Он показывает симметричную высокую интенсивность сигнала покрышки ствола мозга, средней и нижней ножки мозжечка при FLAIR, T2W и ДВИ (Miura S. et al., 2009).

Энтеровирусный энцефалит обычно проявляется гиперинтенсивными очагами на Т2-ВИ, FLAIR, расположенными в пределах ствола мозга и зубчатых ядер мозжечка (Steiner I. et al., 2010). У некоторых пациентов очаги воспаления могут распространяться на спинной мозг, таламус и склерупу (Nolan M.A. et al., 2003).

При остром коревом энцефалите на Т2-ВИ можно видеть отек коры и двусторонние симметричные гиперинтенсивные поражения в склерупе и хвостатом ядре, а также в пределах полуovalного центра. Иногда у пациентов также обнаруживается двустороннее поражение таламуса и мозолистого тела (Lee K.Y. et al., 2003).

ЦМВ имеет вентрикулярный тропизм, который может проявляться очаговыми изменениями и ограничением диффузии в перивентрикулярном белом веществе, контрастным усилением с гидроцефалией или без нее (Rubin D.I., 2000; Thurnher M.M. et al., 2008; Manji H et al., 2013; T. Renard et al., 2016;). Являясь одной из основных причин врожденной инфекции у детей, проявления ЦМВ у детей могут

включать микроцефалию с вентрикуломегалией, потерю объема белого вещества, замедленную миелинизацию и перивентрикулярные кисты. Изменения в коре могут быть от дисгенезии до лиссэнцефалического паттерна. Количество кальцинатов и степень дилатации желудочков значительно выше, если инфекция возникает в течение первых 3 месяцев внутриутробной жизни. В этих случаях на МРТ можно выявить лиссэнцефалию, гипоплазию мозжечка и выраженную вентрикуломегалию (Alla P. et al. 1999).

Изображения Т2-ВИ, FLAIR демонстрируют задержку миелинизации или разрушение миелина, потерю объема белого вещества. Также могут возникать перивентрикулярные кальцификации/кисты с увеличенными желудочками (Jayaraman K. et al. 2018), а также поражение субэпендимального белого вещества в результате инфекционной демиелинизации (Трофимова Т.Н. и соавт., 2019). Реактивация вируса у пациентов с ослабленным иммунитетом приводит к диссеминации инфекции, приводящей к развитию некротизирующего менингоэнцефалита и эпендимита с вовлечением глубокого белого вещества с участками кровоизлияний и некрозов (Wiley C. et al. 1988).

Типичным проявлением энцефалита, вызванного ВВО, является васкулопатия, вызывающая ишемический инфаркт и артериальный стеноз, которые чаще носят односторонний характер и захватывают проксимальную часть средней и передней мозговых артерий или каротидный сифон. Также васкулит может быть мультифокальным и может поражать как крупные, так и мелкие артерии (чаще всего и те, и другие) (Nagel M.A. et al., 2008). Реже ВВО-васкулопатия может также проявляться в виде субарахноидального и мозгового кровоизлияния (González-Suárez I. et al., 2014; Matsuo K. et al., 2015; Jayaraman K. et al., 2018), аневризм (Bhayani N. et al., 2008; Liberman A.L. et al., 2014) и расслоения сонных артерий (Constantinescu C.S., 2000).

При энцефалите, вызванном ВВО, на МРТ определяются церебеллит, миелит с гиперинтенсивным МР-сигналом, наблюдаемым на последовательностях Т2-ВИ, FLAIR. Диффузные энцефалиты, связанные с ВВО, редки. Они встречаются у пациентов с подавлением иммунитета, причем белое вещество может быть

вовлечено сильнее, чем серое (Корниенко В.Н., 2009). В остром периоде обычно наблюдается ограничение свободной диффузии на диффузионно-взвешенных изображениях.

При клещевом энцефалите МРТ выявляет только 20% патологических очагов в острой фазе заболевания (Gritsun T.S. et al., 2003). Максимальные воспалительные изменения примерно на десятый день коррелируют с оптимальной выявлением антигенами IgM и IgG в СМЖ (Holzmann H., 2003), что предполагает оптимальное время для МРТ-исследований. Вирус троепен к серому веществу, а именно к базальным ганглиям и таламусам (Gelpi E. et al., 2006), мозжечку (Horger M. et al., 2012), стволу головного мозга (Lindquist L. et al., 2008), а также передним рогам спинного мозга (Schellinger P.D. et al., 2000). Однако, по мнению L. Lindquist, O. Vapalahti, выявляемые изменения не являются специфичными (Lindquist L. et al., 2008).

Для японского энцефалита характерно двустороннее поражение таламусов (преимущественно заднемедиальная часть), реже одностороннее. Другими областями поражения являются базальные ганглии, черная субстанция, красное ядро, мост, гиппокамп, кора головного мозга и мозжечок (Rumboldt Z. et al., 2007). У некоторых больных может возникать геморрагическая трансформация, особенно в таламусах. Обычно после введения контраста усиления не наблюдается (Siu J.C. et al., 2004).

При энцефалите, вызванном ВГЧ 6 типа, на МРТ в ранний период патологические изменения могут быть не выявлены (Bhanushali M.J. et al., 2013). Типичными находками являются очаги повышенного МР-сигнала на FLAIR, ДВИ, часто ограниченные мезиальными височными долями (Noguchi T. et al., 2010).

При энцефалите, вызванном ВЭБ, МР-картина головного мозга варьирует в широком диапазоне и может быть нормальной (Barón J. et al., 2013) или демонстрировать множественные диффузные очаги гиперинтенсивности на Т2-ВИ в коре и/или базальных ганглиях, таламусах и черной субстанции (Alarcón F. et al., 2011; Guan J. et al., 2012; Salel M. et al., 2013; Engelmann I. et al., 2013; Hashemian S. et al., 2015). Могут присутствовать области гиперинтенсивности на ДВИ с

ограниченным ИКД (Ozbek O. et al., 2011). Также сообщалось об обратимых поражениях белого вещества (Di Carlo P. et al., 2011; Bennet J.E. et al., 2015) и геморрагическом лейкоэнцефалите (Befort P. et al., 2010; Bertrand A. et al., 2017).

Данные визуализации при остром коревом энцефалите немногочисленны. Двусторонние симметричные гиперинтенсивные поражения на Т2-взвешенных изображениях были описаны в скорлупе, хвостатых ядрах и полуовальном центре. ДВИ показывает высокий сигнал с низким значением ИКД в очагах патологического изменения сигнала. Также сообщалось о двустороннем некрозе полосатого тела, транзиторной псевдоатрофии и тромбозе церебральных вен (Kastrup O. et al., 2005).

При подостром склерозирующем энцефалите при проведении обычной МРТ патологические изменения на ранней стадии обычно не определяются, но могут выявляться обширные перивентрикулярные, корковые и подкорковые асимметричные гиперинтенсивные очаги на Т2-ВИ в задних отделах головного мозга (Alkan A. et al., 1996). Преобладающее поражение серого вещества головного и спинного мозга является отличительной чертой бешенства и имеет важное значение для дифференциации бешенства от острого диссеминированного энцефаломиелита (Desai R.V. et al., 2002). Паттерн нечеткой легкой гиперинтенсивности на Т2-взвешенных изображениях в стволе головного мозга, гиппокампе, таламусе и белом веществе в клинических условиях острого энцефалита может быть использован для предположения о бешенстве и дифференциации его от других имитирующих состояний (Laothamatas J. et al., 2003).

Для МР-семиотики ротавирусного энцефалита характерно изолированное поражение валика мозолистого тела с цитотоксическим отеком на изображениях ДВИ и ИКД как проявление CLOCCs (cytotoxic lesions of the corpus callosum – цитотоксические поражения мозолистого тела), поражение белого вещества и/или ядер мозжечка с дальнейшей его атрофией (Takanashi J. et al., 2010).

Для энцефалита, вызванного вирусом гриппа, характерен некротизирующий тип процесса, который проявляется кровоизлияниями и обычно вовлекает таламусы (Gupta R.K., 2010; Lyon J.B. et al., 2010). Энцефалопатия, ассоциированная с

вирусом гриппа, может включать различные клинико-рентгенологические синдромы, которые связаны и с другими вирусными инфекциями, проявляющимися в виде острой энцефалопатии с двухфазными судорогами и рестрикцией диффузии (AESD). Для данного состояния характерны судороги в острой фазе и рестрикция диффузии в подкорковом белом веществе на ДВИ. Могут быть проявления острой инфантильной энцефалопатии с поражением лобных долей (AIEF) и легкой энцефалопатии с обратимым поражением валика мозолистого тела (CLOCCs) (M. Mizuguchi et al., 2007; Takanashi, J., 2009; P.N. Britton et al., 2017).

1.5 Мультипараметрическая МРТ в диагностике поражений центральной нервной системы

Мультипараметрическая МРТ (мпМРТ), помимо стандартных методик, включает в себя продвинутые морфофункциональные методики, включающие в себя диффузионно-взвешенную МРТ (ДВИ), диффузионно-тензорную МРТ (ДТ-МРТ), ^1H -МР-спектроскопию, изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (SWI), МР-перфузия (контрастная DSC, бесконтрастная ASL), контрастные методики.

МпМРТ впервые была применена в диагностике рака предстательной железы в начале 1980-х годов, после того как быстрое совершенствование технологий МРТ привело к использованию дополнительных методик, таких как ДВ-МРТ, МР-спектроскопия, динамическое контрастное усиление, к стандартным последовательностям Т1-ИП и Т2-ИП (Stabile A. et al., 2020). Это повысило выявление рака предстательной железы на основании более полной информации об объеме, расположении, мультифокальности опухоли и выявления локализации для прицельной биопсии (Futterer J. et al., 2015; Schoots I.G. et al., 2015). МпМРТ постепенно вошла в диагностический алгоритм большинства онкологических процессов различных органов и систем за счет предоставления разносторонней информации о патологических изменениях.

МпМРТ расширяет возможности диагностики, дифференциальной диагностики изменений в структуре головного, спинного мозга. Однако исследований, оценивающих вклад каждой методики мпМРТ отдельно и комплексно в диагностике структурных и морфофункциональных изменений при вирусных поражениях ЦНС у детей, не проводилось.

Морфофункциональные методики мпМРТ

Более новой и продвинутой методикой диффузионной МРТ является диффузионно-тензорная МРТ. Метод основан на диффузии протонов водорода по тканям и позволяет изучать микроскопическую структуру тканей, не определяемую другими последовательностями МРТ, с возможностью визуализировать пучки нервных волокон. Трактография основана на наблюдении, что пучки волокон белого вещества совпадают с направлением максимальной диффузии воды (Jeurissen B. et al., 2019). При этом осуществляется сбор данных о сохранности проводящих путей с использованием разнообразных показателей (средняя диффузивность, фракционная анизотропия, радиальная диффузивность, осевая диффузивность), на основании которых можно проводить количественный и качественный анализ проводящих путей головного мозга (Larvie M. et al., 2016). Фракционная анизотропия является индексом, измеряющим степень направленности внутривоксельной диффузии (Henderson F. et al., 2020), позволяет судить о суммарной направленности движения протонов вдоль нервных волокон, характеризует степень упорядоченности нервных волокон, демонстрирует миелинизацию/демиелинизацию волокон (Larvie M. et al., 2016). По результатам анализа ФА при вирусных энцефалитах у детей снижение этого показателя свидетельствует о разобщенности волокон или их деструкции на фоне отека паренхимы (Марченко Н.В. и соавт., 2021), при этом были обозначены значения ФА, коррелирующие с тяжелой степенью повреждения вещества головного мозга.

Область применения ДТ-МРТ обширна. Практическое применение трактографии нашло место в нейрохирургической практике при предварительном планировании оперативного вмешательства при глиомах, позволяя наглядно визуализировать проводящие пути головного мозга, дифференцировать перитумо-

ральный отек и выбирать оптимальный объем оперативного вмешательства (Henderson F. et al., 2020). Также изучалась роль ДТ-МРТ в диагностике поражения белого вещества головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии (Парфенов В.А. и соавт., 2018), болезни Альцгеймера (Перепелов В.А. и соавт., 2018), детском церебральном параличе (Ермолина Ю.В. и соавт., 2016), диффузном аксональном повреждении (Jang S.H., 2020), рассеянном склерозе (Mahajan K.R. et al., 2017).

При ВПГ энцефалите в самой ранней фазе заболевания определяется снижение среднего коэффициента диффузии (MD), увеличение значений FA, а на 14-й день или позже увеличение MD и снижение FA (Herweh C. et al., 2007).

При исследовании R. Trivedi изменений при ДТ-МРТ у пациентов с ПСПЭ отмечалось значительное снижение значений FA в перивентрикулярном белом веществе всех долей головного мозга со значительным повышением средних значений диффузии в перивентрикулярно-затылочной и височной областях белого вещества, снижение показателя FA в валике мозолистого тела без изменения значений FA и MD в колене и средней части мозолистого тела. Было выявлено, что у пациентов с ПСПЭ ДТ-МРТ может обнаружить раннее повреждение белого вещества даже при наличии нормальных результатов при обычной МРТ (Trivedi R. et al., 2006). Специфические для трактов измерения ДТ-МРТ из основных проводящих путей белого вещества коррелируют с клинической степенью ПСПЭ и помогают в изучении прогressирования заболевания и в оценке терапевтического ответа (R. Trivedi et al., 2011).

В визуализации внутримозговых кровоизлияний, которые сопровождают повреждение паренхимы головного мозга при вирусном повреждении (чаще всего при ВПГ 1 типа, ВВО, ВПГ 6 типа и вирусе гриппа), помимо КТ широко применяются методики, чувствительные к продуктам распада крови - T2*-взвешенное градиентное эхо и изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (SWI). По мнению многих авторов, именно эти методики лучше подходят для обнаружения кровоизлияния как в острой, так и в хронической стадиях (Rumboldt Z., 2008; Bulakbasi N. et al., 2008). Эти методики обладают

высокой чувствительностью и восприимчивостью в визуализации мелких сосудов (артериол, венул), продуктов распада гемоглобина (Nandigam R.N. et al., 2009). При этом SWI превосходит чувствительность обычного T2*-взвешенного градиентного эха (Nandigam R.N. et al., 2009). SWI полезна при оценке широкого спектра патологий, включая сосудистые мальформации, геморрагические или кальцифицированные новообразования, васкулопатии и нейродегенеративные расстройства, связанные с минерализацией или накоплением железа (в форме ферритина) в головном мозге (Haacke E.M. et al., 2009; Mittal S. et al., 2009), дезоксигемоглобин в венозной крови (Haller S. et al., 2021). Следует отметить, что внутримозговые микрокровоизлияния не визуализируются ни на КТ, ни на стандартных последовательностях МРТ, поэтому при подозрении на энцефалит рекомендуется в протокол исследования включать последовательность SWI. SWI помогает идентифицировать признаки, не видимые на стандартных T2*-взвешенных изображениях, такие как нигросома-1 при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви, признаки центральной вены и периферического ободка при рассеянном склерозе, симптом периферического ободка при абсцессах, симптом потери артериального сигнала от связанных с тромбами асимметрично выступающих кортикальных вен при инсульте (Haller S. et al., 2021).

В исследовании Xin-Jiang Liu было подтверждено, что SWI является более чувствительным методом для обнаружения микрокровоизлияний, чем стандартные последовательности МРТ, а объем микрокровоизлияний коррелировал со степенью клинической симптоматики и прогнозом вирусного энцефалита (Liu X.J. et al., 2018). В исследовании W. Li оценивалась роль SWI в выявлении микрокровоизлияний при диффузном аксональном повреждении, в результате которого также было подтверждено, что чувствительность SWI была самой высокой по сравнению с другими последовательностями (W. Li et al., 2017).

Методики мпМРТ с искусственным контрастированием

Дополнительной методикой мультипараметрической МРТ головного мозга является применение гадолиний-содержащего контрастного вещества. Показанием для использования контрастного вещества является выявление очагового или

инфилтративного поражения головного мозга, в том числе при энцефалите, для оценки целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), так как в норме контрастные вещества не проходят через неповрежденный ГЭБ. При воспалении накопление контрастного вещества структурами головного мозга является специфическим индикатором повышения проницаемости ГЭБ (Kassner A. et al., 2011), в основе чего лежит способность контрастного вещества пройти через поврежденную стенку капилляра во внеклеточное пространство. Парамагнитное контрастное вещество на Т1-ВИ усиливает МР-сигнал в очагах воспаления, вследствие чего делается вывод о нарушении целостности ГЭБ. В случае энцефалита патологическое накопление контрастного вещества паренхимой головного мозга может быть связано не только с нарушением ГЭБ, но и с усилением лептоменингеального синдрома при сопутствующем менингите (Adam G. et al., 2018).

В случае, описанном Takeshi Yoshida, у пациента с ВГ 6-го типа при МРТ головного мозга отмечалось накопление парамагнитного контрастного вещества структурами головного мозга до появления нейрорадиологических признаков энцефалита, что было расценено как повышение проницаемости ГЭБ, предшествующее отеку паренхимы головного мозга (Yoshida T. et al., 2013). Это подтверждает тот факт, что изменение проницаемости ГЭБ является первым шагом в развитии поражения головного мозга. При выявлении повышенной проницаемости ГЭБ для уменьшения цитокинового воздействия на паренхиму головного мозга целесообразно проводить раннюю стероидную терапию, направленную на уменьшение сосудистой проницаемости и проницаемости ГЭБ (Okumura A. et al., 2009), восстановления клеточных мембран, блокирования синтеза простагландинов и уменьшения вазогенного отека головного мозга (Скрипченко Н.В., 2018).

При повреждении сосудистой стенки с развитием васкулита, стенозов артерий и обширных инфарктов на последовательностях с высоким разрешением, предназначенных для визуализации стенок сосудов, можно выявить накопление контрастного вещества в стенке артерии (Cheng-Ching E. et al., 2015), которое может регressировать на фоне терапии артерии (Cheng-Ching E. et al., 2015).

Визуализация церебральной перфузии предоставляет полезную информацию о гемодинамическом состоянии головного мозга, имеющую отношение к ряду неврологических состояний. Мозговая перфузия может быть оценена разными визуализационными методами, такими как КТ-перфузия, ПЭТ, МР-перфузия (контрастная DSC, бесконтрастная ASL), ОФЭКТ. Однако в клинической практике ядерно-медицинские исследования не могут проводиться часто, так как требуют специального оборудования, дорогостоящих агентов и инвазивных методов исследования. Динамическая КТ и МРТ перфузационная визуализация также имеют недостатки, в том числе необходимость введения контрастного вещества и процедурные трудности, такие как техника болясной инъекции (Noguchi T. et al., 2013).

К контрастным методикам мультипараметрической МРТ головного мозга относится $T2^*$ -перфузия. $T2^*$ -перфузия основана на регистрации прохождения контрастного вещества через микроциркуляторное русло посредством серийных $T2^*$ -взвешенных изображений и дает полную информацию о мозговом кровотоке с оценкой таких показателей, как CBF – объемная скорость кровотока, CBV – объем кровотока, MTT – среднее время транзита, TTP – время достижения пика концентрации контрастного вещества (Лукьянчиков В.А. и соавт., 2016). Контрастная МР-перфузия является широко используемым методом, который характеризует церебральную гемодинамику и применяется для диагностики и классификации опухолей центральной нервной системы (ЦНС), дифференциальной диагностики различных типов опухолей головного мозга, отличия рецидива опухоли от радиационного некроза и оценки ответа на лучевую терапию (Griffith B. et al., 2016), выявления нарушений перфузии у пациентов с острым ишемическим инсультом головного мозга для оценки размеров ядра ишемии и ишемической полутени (Khalil A.A. et al., 2017). По мнению ряда авторов, оценка изменений перфузии дает важную информацию при прогрессировании очагов при рассеянном склерозе (Peruzzo D. et al., 2013), при некоторых дегенеративных заболеваниях ЦНС, таких как болезнь Альцгеймера (Eskildsen S.F. et al., 2017). Также перфузционная методика МРТ может служить полезным дополнительным инстру-

ментом для дифференциальной диагностики инфекционных и неопластических поражений головного мозга (Floriano V.H. et al., 2013).

Изменения церебральной перфузии при вирусных энцефалитах у детей практически не изучено.

По данным Tyrakowska-Dadełło, при вирусном клещевом энцефалите отмечалось удлинение времени достижения пика (TTP) во всех подкорковых областях, значимое увеличение скорости мозгового кровотока (CBF), увеличение объема мозгового кровотока (CBV), увеличение TTP и небольшое снижение среднего времени прохождения (MTT) в обоих таламусах (Tyrakowska-Dadełło Z. et al., 2018). Увеличение регионарного мозгового кровообращения в раннем периоде развития энцефалита также было обнаружено в нескольких исследованиях с участием пациентов с ВПГ. При компьютерно-томографическом исследовании перфузии наблюдалось аномальное увеличение кровотока в пораженной височно-теменной коре на ранней стадии заболевания (de Lucas E.M. et al., 2006; Schmidbauer M. et al., 1991). С другой стороны, в литературе имеются данные о снижении регионарного CBF с очаговым или многоочаговым характером у пациентов с клещевым энцефалитом и менингоэнцефалитом другой этиологии в острую фазу заболевания (Günther G. et al., 1998). Dietmann et al. в исследованиях ПЭТ обнаружили гипометаболический характер поглощения глюкозы у 70% пациентов с КЭ в различных областях мозга, таких как бифrontальная, лобно-височная левая, височно-полярная левая, височно-теменная левая, бitemporo-базальная и гиппокампальная. Изменения перфузии и церебрального метаболизма глюкозы в ПЭТ-исследованиях у больных энцефалитом могут меняться в зависимости от продолжительности заболевания. По данным ряда исследователей, ранний гиперметаболизм глюкозы и гиперперфузия связаны с активным воспалением, тогда как гипометаболизм, появляющийся позже в ходе заболевания, может быть признаком гибели нейронов или их дисфункции (Meyer M.A. et al., 1994; Wong K.K. et al., 2008). У пациентов с клещевым энцефалитом изменения перфузии мозговой ткани были сходны с таковыми, наблюдаемыми при постреканализационной гиперперфузии после острой церебральной ишемии (Kidwell C.S. et al., 2001). У

пациентов с японским энцефалитом также наблюдалось увеличение кровотока в подкорковых базальных ганглиях и таламусах (Kimura K. et al., 1997). В другом исследовании было выявлено, что у пациентов с ВПГ энцефалитом при использовании технечия с оксимом гексаметилпропиленамина (^{99m}Tc -HMPAO) отмечалось увеличение кровотока в височной доле, а при использовании технечия с димером этилцистеината (^{99m}Tc -ECD) изменений выявлено не было, что предполагает наличие специфической динамики при исследованиях CBF (Rieck H. et al., 1998). При исследовании перфузии методом ASL в очагах воспаления у пациентов с ВПГ энцефалитом в острой и подострой стадиях заболевания отмечалось увеличение показателя CBF, и уменьшение его в хроническую стадию (Li R. et al., 2019). Однако данных об изменении мозговой перфузии и влиянии ее на отдаленные последствия энцефалита недостаточно.

Методики мпМРТ морфофункционального характера для оценки клеточного метаболизма

Для оценки мозгового метаболизма и биохимических изменений применяется протонная магнитно-резонансная спектроскопия (^1H -МРС). ^1H -МРС – неинвазивный метод измерения концентрации химических веществ, позволяющий проводить оценку биохимических сдвигов в норме и при различных патологических состояниях *in vivo* (Бакунович А.В. и соавт., 2014). ^1H -МРС позволяет измерять относительную концентрацию широкого спектра метаболитов головного мозга, таких как креатин (Cr), N-ацетиласпартат (NAA), холин (Cho), лактат (Lac), миоинозитол, глутамат, глутамин, липиды (Труфанов Г.Е. и соавт., 2008).

Известно, что NAA является производным аминокислот, синтезируемым в нейронах и далее транспортируемым по аксонам, это достоверный маркер жизнеспособности нейронов, аксонов и дендритов. Cho входит в состав клеточных мембран и холинергических синаптических окончаний нейронов и является частью липидного обмена. Cr – основной маркер энергетических процессов в астроцитах и нейронах, образуется при преобразовании высокоэнергетического соединения АТФ в АДФ, в ткани головного мозга интенсивность сигнала во многих случаях остается постоянной даже при патологических изменениях. Lac в нормальной

мозговой ткани не определяется, но содержится в цереброспинальной жидкости ~0,9 ммоль/л и является индикатором анаэробного гликолиза (Кондратьева Е. А. и соавт., 2019).

Метаболические изменения могут быть выявлены до появления структурных изменений на начальных этапах воспалительных изменений головного мозга, поэтому эта методика является важным диагностическим инструментом (Alkan A. et al., 2003). ^1H -МРС дает дополнительную информацию при проведении МРТ головного мозга для дифференциальной диагностики вторичных и первичных опухолей головного мозга (отсутствие NAA – показателя плотности нейронов), абсцесса и некроза опухоли (выявление пика цитолитических аминокислот), определения степени злокачественности глиальных опухолей (Труфанов Г.Е и соавт., 2008; Preul M.C. et al., 1996; Bendini M. et al., 2011), определения границ опухоли в случае предоперационной МРТ (Dowling C. et al., 2001), демиелинизирующих заболеваний, абсцесса, воспалительных гранулем.

В литературе данных об исследовании ^1H -МРС при вирусных энцефалитах немного. Наиболее частым признаком воспаления, по данным нескольких авторов, является неспецифическое снижение N-ацетиласпартата (NAA) и, в некоторых случаях, повышение уровня лактата (Zimmerman R.D. et al., 2005; Pinto J. et al., 2015). В исследовании M Hitosugi пациентов с ВПГ энцефалитом отмечалось значительное снижение отношения NAA/Cr в очаге поражения, умеренное снижение отношения NAA/Cr в контрлатеральной здоровой височной доле, повышение отношения Cho/Cr в двусторонних долях, но более значительное на вовлеченных сторонах (Hitosugi M. et al., 1996). Во время острой фазы энцефалита, вызванного ВПГ при ^1H -МРС, отмечается снижение уровня N-ацетиласпартата и отношения NAA/ Cr, повышение уровня холина, что может симулировать инфильтративную опухоль. Последующая МРТ позволяет дифференцировать эти две аномалии, атрофию с энцефалическими изменениями при энцефалите и прогрессирование заболевания в неопластических поражениях (Calli C. et al., 2002).

Исследование K.K. Oguz продемонстрировало изменение метаболитов при ^1H -МРС даже в нормальной мозговой ткани при ПСПЭ. На ранних стадиях

определяется снижение N-ацетиласпартата и увеличение холина, что свидетельствует о демиелинизации и воспалении. Более поздние стадии характеризуются пониженным соотношением NAA/креатин и повышенным соотношением холин/креатин и миоинозитол/креатин, что свидетельствует о глиозе и атрофии мозговой ткани (Oguz K.K. et al., 2007).

Нормативные значения методик мультипараметрической магнитно-резонансной томографии у детей

На данный момент были проведены работы среди обследованных взрослого возраста, в которых были исследованы показатели ДТ-МРТ среди условно-здоровых взрослых разных возрастных и гендерных групп (Tunkel A.R. et al., 2008). Особенности обследования и лечения пациентов детского возраста, а также отличия эпидемиология инфекционных и неинфекционных заболеваний ГМ у детей от взрослых предрасполагают к тому, чтобы рассматривать практическое применение ДТ-МРТ с учетом факторов специфических для педиатрической практики.

Известные в литературе существующие на данный момент исследования ФА при ДТ-МРТ у условно здоровых детей (Bradshaw MJ et al., 2016) либо не стремились к формированию конкретных числовых референсных показателей ФА различных анатомических и функционально значимых структур ГМ, либо формировали их на относительно небольших выборках, обследованных (Сорокина М.Н., 2004). Акцент в данных исследованиях был направлен на общее изучение закономерностей в процессах миелинизации и развития структур ГМ. Несмотря на значимость исследования данных процессов и пользу от полученных данных, возможность и конкретные способы применения данной методики для диагностики патологических изменений ГМ у пациентов детского возраста в различных клинических ситуациях на данный момент изучены не в полной мере. Из известных авторам публикаций о применении ДТ-МРТ в педиатрии значимая их часть посвящена сравнению данных МР-исследований (в том числе показателей ФА) у детей, рожденных в срок и недоношенных детей (Шарапова О.В., 2003; Сорокина М.Н., 2004; Скрипченко Н.В., 2018), в том числе с сопоставлением данных

полученных при ДТ-МРТ и данных исследований когнитивных способностей. В то же время референсные значения ФА обладают потенциально высокой значимостью при определенных диагностических задачах, встречающихся в клинической практике при выполнении МРТ ГМ детям. Из известных публикаций о применении ДТ-МРТ в педиатрии значимая их часть посвящена сравнению данных МР-исследований (в том числе показателей ФА) у детей, рожденных в срок и недоношенных детей (Шарапова О.В., 2003; Сорокина М.Н., 2004; Скрипченко Н.В., 2018), в том числе с сопоставлением данных, полученных при ДТ-МРТ, и данных исследований когнитивных способностей. Современные представления о структурно-функциональной общности ГМ и патогенезе различных нозологий (в том числе нейроинфекционных заболеваний) предрасполагают к тому, чтобы, в том числе и с диагностической точки зрения, рассматривать ГМ как целостную структуру, отдельные элементы которой связаны между собой. Ввиду этого значимым вопросом как с научно-исследовательской, так и с клинической точек зрения является необходимость исключения или подтверждения вовлечения в различные патологические процессы структур ГМ не только на общепринятых структурных последовательностях, но и при помощи других методик МРТ, в частности ДТ-МРТ. Помимо патологических состояний, сопровождаемых диффузным поражением ГМ, на данный момент по данным только структурных МР-последовательностей нельзя достоверно утверждать о полной интактности отделов ГМ, не вовлеченных в очаговый патологический процесс, визуализированный на структурной МРТ.

Исходы вирусных энцефалитов и их оценка с помощью мультипараметрической МРТ

В развивающихся странах приблизительно 50–60% выживших пациентов с установленной причиной вирусного энцефалита имеют неблагоприятный долгосрочный прогноз (Solomon T., 2006; Erlanger T. E. et al., 2009). Частота неполного восстановления при энцефалите выше, чем при бактериальном гнойном менингите, так как неврологический, в том числе двигательный, дефицит обусловлен

первичным (нейротропность возбудителя) и вторичным (внутричерепные осложнения) структурным повреждением нейронов (Морозова Е. А. и соавт., 2020).

Долгосрочные, стойкие, неврологические и когнитивные последствия вирусных менингоэнцефалитов, миелитов с грубыми парезами, двигательными нарушениями, задержкой психомоторного развития, деменцией, эпилепсией и эпилептическими синдромами, частичной или полной атрофией зрительных нервов, гидроцефалией, сенсоневральной тугоухостью оказывают существенное влияние на качество жизни пациентов и требуют больших финансовых ресурсов и нагрузки на здравоохранение для их реабилитации, направленной на минимизацию и устранение дефицитов для улучшения качества жизни (Hills S. L. et al., 2011; Mailles A. et al., 2012; Vora N.M. et al., 2014).

К настоящему времени установлена взаимосвязь этиологии и клинических проявлений энцефалитов, топической локализации процесса в ЦНС и неблагоприятных исходов, а также выявлено, что затяжное течение и неблагоприятные исходы преобладают у пациентов с герпесвирусной природой заболевания (Скрипченко Н.В. и соавт., 2008; Лобзин Ю.В. и соавт., 2011).

Таким образом, исследования, определяющие прогностические факторы у пациентов с вирусным энцефалитом, могут обеспечить теоретическую основу для раннего принятия решений и содействия своевременному этиологическому и патогенетическому лечению, а также способности принимать более эффективные решения для улучшения как прогноза исхода заболевания у пациента, так и качества жизни. Такие улучшения имеют важные клинические и социальные последствия (Feng G. et al., 2020).

В настоящее время знания о прогнозе вирусного энцефалита, когда микробиологическая этиология неизвестна, ограничены. Кроме того, уровень этиологической диагностики низок, и инфекционисты проявляют все больший интерес к выявлению факторов, которые могут предсказать неблагоприятный прогноз у пациентов с клинически диагностированным вирусным энцефалитом (Feng G. et al., 2020). По данным проспективного исследования Feng G et al. определили клинические предикторы неблагоприятного исхода у взрослых пациентов с диагнозом

вирусного энцефалита при выписке. К таким факторам исследователи отнесли низкий балл по шкале комы Глазго (ШКГ) при поступлении в больницу, впервые возникший очаговый неврологический дефицит и длительное пребывание в больнице (Feng G. et al., 2020). При оценке прогноза исходов у пациентов с ВПГ энцфа-литом и влияния на него количества баллов ШКГ отмечалось, что пациенты с оценкой выше 6 обычно имели лучший прогноз, чем пациенты с оценкой менее 6 (Whitley R. J., 2006), однако, по результатам исследования Zhao L. et al., низкий балл по ШКГ и кома при поступлении были предикторами неблагоприятных исходов при выписке, но кома не была предиктором отдаленных последствий по прошествии 6 месяцев (Zhao L. et al., 2015). Kamei et al. также обнаружили, что низкий балл по ШКГ при энцефалите ВПГ до лечения ацикловиром был независимым предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов с ВПГ энцефалитом (Kamei S. et al., 2005). Другие авторы также подтвердили, что худшие исходы характерны для детей, перенесших герпетический энцефалит с отсроченным началом применения ацикловира, с оценкой по шкале комы Глазго <7 баллов и структурными изменениями по данным МРТ (Khandaker G. et al., 2016).

Сроки госпитализации определяются тяжестью состояния больного и наличием осложнений. По данным многочисленных исследований, время госпитализации пациентов с плохим прогнозом обычно больше, чем у пациента с хорошим прогнозом (Kamei S. et al., 2005; Singh T. D. et al., 2015; Singh T. D. et al., 2016), и является независимым фактором риска смертности у пациентов с инфекциями ЦНС (Misra U.K. et al., 2014). Вирусный энцефалит является частой причиной эпилептических приступов и эпилептических синдромов. В нескольких исследованиях авторы приходят к выводам, что наличие эпилептического приступа является предиктором неблагоприятного прогноза японского энцефалита (Misra U.K. et al., 2001; T. Solomon et al., 2002), энцефалита ВПГ 1 (Misra U.K. et al., 2008). Однако другие авторы – T.D. Singh et al. обнаружили, что у четверти пациентов с вирусным энцефалитом во время госпитализации были эпизоды судорог, а у трети пациентов с судорогами прогноз был благоприятным; кроме того, постэнцефалическая эпилепсия не влияла отрицательно на благоприятный прогноз пациентов

через 1 год (Singh T.D. et al., 2015). По данным других авторов, до 60% пациентов с острым энцефалитом страдают от судорог, часто переходящих в постинфекционную эпилепсию в период поздней реконвалесценции. Факторами риска в острый период являются повторяющиеся судороги, выявление эпилептических приступов и иктальной эпилептиформной активности при видеоэлектроэнцефалографическом мониторинге (ВЭМ), эпилептический статус и психические расстройства/ расстройства поведения (Sichuan Da Xue et al., 2017).

При эпилептических приступах в остром периоде ВЭ риск развития последующего неспровоцированного эпилептического приступа выше в 22 раза. При ВЭ без ранних приступов этот риск выше в 10 раз по сравнению с популяцией. Большинство приступов развиваются в течение первых 5 лет после энцефалитного эпизода, хотя риск неспровоцированных пароксизмов остается повышенным в течение длительного периода – до 20 лет. Высокая частота судорог обусловлена поражением высокоэпилептогенной лобно-височной коры; так, судороги отмечались у 54% детей с поражением коры по данным МРТ и только у 15% детей без структурных нарушений (Pillai S.C. et al., 2016).

Также в некоторых исследованиях оценивался вклад очагового неврологического дефицита в оценку прогноза исхода вирусного энцефалита. Возникновение очагового неврологического дефицита может быть обусловлено отеком головного мозга, поражением паренхимы головного мозга, внутримозговым кровоизлиянием. В нескольких источниках сообщалось, что очаговый неврологический дефицит является независимым фактором риска наличия осложнений после выписки у детей с японским энцефалитом (Kumar R. et al., 1993; Rayamajhi A. et al., 2013). В исследовании T.H. Wang et al. с анализом прогнозов исхода случаев японского энцефалита у взрослых неврологическое функциональное восстановление оценивали по модифицированной рейтинговой шкале Рэнкина (mRS) с разделением на группы с хорошим и плохим прогнозом с определением двух прогностических факторов неблагоприятного прогноза, таких как давление СМЖ >250 мм H₂O и наличие поражения структур среднего мозга на изображениях МРТ (Wang T.H. et al., 2020). Психические и поведенческие отклонения являются

частыми симптомами у пациентов с вирусным энцефалитом, и некоторые пациенты могут иметь осложнения в течение длительного периода времени (Feng G. et al., 2020).

Для оценки исходов ВЭ может применяться педиатрическая шкала исходов гнойных менингитов (Вильниц А.А., 2019), которая сочетает в себе шкалы Рэнкина, Фишера и Глазго. В шкале учитываются наличие/отсутствие психо-неврологического дефицита в сопоставлении с возрастной нормой и возможность социализации пациента в семье и коллективе (для детей старше 3 лет), где 0 баллов соответствуют полному здоровью, 5 – летальному исходу. При инструментальном обследовании пациентов патологические изменения на ЭЭГ часто встречаются у больных вирусным энцефалитом, особенно у пациентов с ВПГ, подтвержденных методом ПЦР. Однако в исследовании G. Feng изменения на ЭЭГ не имели значения для прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с вирусным энцефалитом (Feng G. et al., 2020).

Методики мпМРТ головного мозга могут оценить изменения головного мозга на основании степени повреждения, распределения очагов поражения ткани головного мозга, осложнений спрогнозировать исход воспалительного процесса. В исследовании Feng Chen et al. у пациентов с энцефалитом, вызванном энтеровирусом 71, очаги стволового энцефалита были разделены на 2 типа тяжести в зависимости от интенсивности МР-сигнала на Т1-ВИ, Т2-ВИ, четкости контуров и распределения в стволе головного мозга и спинного мозга, и у пациентов с менее выраженными изменениями на стандартной МРТ головного мозга в исходе заболевания отмечалось либо полное выздоровление, либо легкий неврологический дефицит, в то время как в группе пациентов с более выраженными изменениями на МРТ головного мозга отмечался неблагоприятный исход с выраженным неврологическими нарушениями или смертью в остром периоде заболевания (Chen F. et al., 2013). Также авторы отметили предиктором неблагоприятного прогноза вовлечение спинного мозга (Chen F. et al., 2013). Другим исследованием с попыткой прогнозирования течения и исхода вирусного энцефалита является работа R.N. Sener et al., в которой оценивались цифровые

показатели ИКД в очагах воспаления у пациентов с энцефалитом ВПГ с дальнейшей оценкой прогноза исхода, в результате которого у пациентов с цитотоксическим отеком в очагах прогнозировался неблагоприятный прогноз, а у пациентов с вазогенным отеком – благоприятный (Sener R.N., 2001). Нейроанатомическое распределение ВЭБ-энцефалита по данным МРТ может быть полезным в качестве прогностического маркера. В исследовании K. Abul-Kasim et al. сообщалось, что пациенты с изолированным поражением серого или белого вещества полушария имели хороший прогноз и достигали выздоровления, в то время как почти у половины пациентов с поражением таламуса развились поздние осложнения. Самый высокий уровень смертности был среди пациентов с поражением ствола головного мозга (Abul-Kasim K. et al., 2009).

В исследовании S.C. Pillai et al. у детей с осложненным течением заболевания, вызванного вирусом гриппа, неблагоприятные исходы были связаны со специфическими синдромами острой энцефалопатии: все летальные исходы произошли у детей с энцефалопатией, а неврологические последствия — с острой энцефалопатией с двухфазными приступами и синдромом поздней рестрикции диффузии и гемиконвульсивными приступами (Pillai S.C. et al., 2015; Britton P.N et al., 2017). Учитывая эту корреляцию клинических и МРТ-данных, авторы подчеркивают важность осведомленности клиницистов об этих синдромах и необходимости нейровизуализационного обследования для их выявления. Это дополнительно подтверждается результатами ретроспективной оценки когорты детского энцефалита любой этиологии, где диффузные изменения на МРТ были независимо связаны с неблагоприятным исходом (Pillai S.C. et al., 2015).

Результатом исследовательской работы Н.В. Марченко и др., в которой проводилось прогнозирование исхода вирусных энцефалитов у детей на основании показателя ИКД в очагах поражения, стало определение значения ИКД менее $0,54 \times 10^{-3}$ $\text{мм}^2/\text{с}$ в центре очага и по периферии менее $0,6 \times 10^{-3}$ $\text{мм}^2/\text{с}$, которые коррелируют с неблагоприятным исходом вирусного энцефалита на основании системы классификации больших моторных функций (GMFCS) (Н.В. Марченко и соавт., 2022). Классификация GMFCS используется при церебральном параличе и

описывает 5 функциональных уровней, различающихся по доступным детям возможностям контроля над телом, для различных возрастов: с 8 месяцев до 2 лет, с 2 до 4 лет, с 4 до 6 лет, с 6 до 12 лет, с 12 до 18 лет. Различия основаны на функциональных ограничениях, необходимости использования ручных приспособлений для передвижения (ходунки, костыли, трости) или колесных средств передвижения, и в меньшей степени – на качестве движений. В центре внимания классификации находится определение того уровня, который описывает возможности и ограничения ребенка и подростка в больших моторных функциях, где I – это минимальные ограничения моторных функций, а V – ограничение функций даже при использовании адаптивного оборудования для сидения и стояния, потребность в помощи (Palisano R. et al., 2007). После исследования по стратификации типичных двигательных функций у детей с ДЦП авторы пришли к выводу, что пятиуровневая система классификации хорошо работает для выявления клинически значимых различий в двигательных функциях (Paulson A. et al., 2017). Именно эта шкала послужила опорной в оценке прогнозов исхода ВЭ в работе Н.В. Марченко.

Таким образом, в настоящее время остается нерешенным ряд значимых вопросов, касающихся применения мпМРТ при вирусных энцефалитах у детей.

До настоящего времени не разработаны референсные значения показателей мпМРТ (такие как фракционная анизотропия, измеряемый коэффициент диффузии, показатели МР-спектроскопии).

Очень небольшое количество исследований посвящено лучевой МР-семиотике вирусных энцефалитов у детей, особенностям МР-картины в зависимости от этиологического фактора, периода заболевания. Большее количество исследований посвящено вирусным энцефалитам, вызванным вирусом простого герпеса, недостаточно внимания в литературе уделяется вирусным энцефалитам других этиологий (вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус, вирус ВО, энтеровирус, вирус клещевого энцефалита, неуточненная этиология), а также энцефалитам со смешанной этиологией.

Отсутствуют методики прогнозирования исходов вирусных энцефалитов у детей с применением мультипараметрической МРТ, ранее не использовались показатели ФА, ИКД, МР-спектроскопии и контрастной Т2* перфузии в качестве предикторов исходов ВЭ у детей. Не разработаны схемы и методики применения мультипараметрической МРТ, включающей (T1-ВИ, Т2-ВИ и Т2-FLAIR), морффункциональной МРТ (ДВИ, SWI, ДТИ с трактографией и оценкой фракционной анизотропии, МР-спектроскопии и контрастной методики МРТ, включая Т2*-перфузию и Т1 ВИ в различных клинических ситуациях и на всех этапах течения вирусных энцефалитов у детей.

Ввиду небольшого количества исследований, отсутствия стандартизованных показателей структурной и мультипараметрической МРТ, разрозненности данных и возникающих вследствие этого трудностей в оценке прогноза течения и исхода вирусного энцефалита у детей, высокой потенциальной диагностической ценности, была запланирована и проведена данная работа, позволяющая учесть особенности звеньев патогенеза вирусных энцефалитов, применить полученные данные в нейровизуализации изменений головного мозга, сравнить результаты различных методик мпМРТ, выявить более ценные методики мпМРТ, позволяющие в достаточной степени оценивать результаты МРТ головного мозга у детей и прогнозировать исход для интенсификации терапии с целью уменьшения последствий воспалительного процесса и осложнений, планирования дальнейшей реабилитации.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика исследования

Обследование пациентов проводилось на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России). Гистологический материал типичных морфологических изменений при вирусных энцефалитах у детей был предоставлен заведующим НИО патоморфологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА. Использован аутопсийный материал, микроскопия гистологических препаратов аутоптатов головного мозга, окрашенных гематоксилином и эозином в проходящем свете.

Настоящее исследование проведено в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 года №266, а также одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (выписка из протокола №140 от 16.10.2020 г.).

Объектом наблюдения являлись 358 детей в возрасте от 4 месяцев до 18 лет, поступивших в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с подозрением на энцефалит, из которых 156 детей включены в основную группу с клинико-лабораторно и нейровизуализационно верифицированным вирусным энцефалитом, и 202 ребенка составили группу сравнения без клинических и МР-признаков поражения центральной нервной системы, сопоставимую по полу и возрасту.

2.2 Характеристика обследованных детей, больных вирусными энцефалитами

2.2.1 Клинико-лабораторная характеристика детей, больных вирусными энцефалитами

По форме поражения в структуре основной группы выделены пациенты с изолированным поражением тканей головного мозга (энцефалит) в 125 случаях (80,1%), с вовлечением в воспалительный процесс как тканей, так и оболочек головного мозга (менингоэнцефалит) в 31 случае (19,9%). Дополнительно очаги в спинном мозге отмечались у 5 пациентов из группы энцефалитов, но МРТ-оценка самих очагов в данном исследовании не проводилась. Так как поражение центральной нервной системы у детей в данном исследовании включало в себя поражение именно головного мозга, использовался применяемый в российской и зарубежной литературе термин вирусный энцефалит, отражающий комплексность процесса, независимо от других локализаций поражения нервной системы.

Пациенты основной группы ($n=156$) в рамках одного эпизода проходили несколько контрольных обследований для динамического наблюдения в острый период заболевания – соответственно на 1–14-й день болезни, в период ранней реконвалесценции – с 15-го по 60-й день болезни, и 78 пациентов были обследованы в период поздней реконвалесценции (с 3-го месяца до 2 лет).

Критериями исключения пациентов из исследования были приняты абсолютные и относительные противопоказания к проведению МРТ, выявление опухолевого поражения ЦНС, выявление демиелинизирующих заболеваний, аутоиммунных энцефалитов, ОДЭМ, метаболических энцефалопатий и ОНМК.

В основной группе с клинико-лабораторно верифицированным вирусным поражением центральной нервной системы было 69 (44%) мальчиков и 87 (56%) девочек, минимальный возраст ребенка составлял 2 месяца и максимальный возраст 17 лет 11 месяцев (средний возраст группы составил $85,4 \pm 64,3$ мес., что соответствует $7,1 \pm 5,4$ годам). По возрастным группам распределение обследуемых было следующим: в возрасте до 1 года (грудной возраст) – 13 детей (8%);

от 1 года до 3 лет (ранний детский возраст) – 23 ребенка (15%); от 3 до 7 лет (дошкольный возраст) – 52 ребенка (33%); от 7 лет (школьный возраст и старше) – 68 детей (44%).

При поступлении пациентов основной группы в стационар, согласно современным клиническим рекомендациям (Иванова Г.П., Скрипченко Н.В. 2013), консультирующий врач-невролог предполагал вирусное поражение центральной нервной системы на основе общеинфекционной симптоматики, характеризующейся температурой тела выше субфебрильной ($n=128$), наличия симптомов поражения кожи и внутренних органов ($n=21$), общемозговой симпто-матики, такой как цефалгия и рвота ($n=112$), наличия фокальных или генерализованных судорог ($n=78$) и очаговой неврологической симптоматики ($n=128$). Менингеальная симптоматика имелась у 51 пациента (32,7%)

Для определения уровня сознания и степени тяжести пациента в острый период заболевания клинический специалист ориентировался на применении шкалы комы Глазго (Teasdale G.M., 1974) по оценке функции глаз, вербальной и двигательной реакции, где в 82 случаях пациенты имели среднетяжелую степень (52%), соответствующую оглушению, в 37 случаях – тяжелую (24%), соответствующую сопору, и в 37 случаях (24%) – крайне тяжелую степень, соответствующую коме (Рисунок 1).

Степень тяжести вирусных энцефалитов

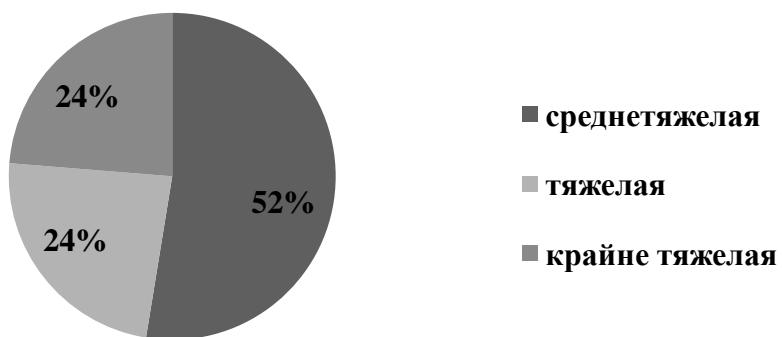


Рисунок 1 – Распределение пациентов с вирусными энцефалитами по степени тяжести заболевания в острый период заболевания на момент выполнения мультипараметрической МРТ

Из диаграммы на рисунке 1 следует, что среди обследованных пациентов преобладали больные со средней степенью тяжести, тогда как пациенты тяжелой и крайне тяжелой степени тяжести распределились в равных объемах, что свидетельствует о разнообразии и тяжести клинических проявлений вирусных энцефалитов в острый период заболевания и потребности в наличии специализированных условий оказания медицинской помощи с реанимационным отделением.

Клинико-лабораторные методы диагностики

Всем детям с клинико-анамнестическими данными, подозрительными на вирусное поражение центральной нервной системы, выполнялось этиологическое исследование крови и цереброспинальной жидкости для выявления антигенов возбудителей, специфических нуклеиновых кислот, иммуноглобулинов класса М (методами полимеразной цепной реакции и иммуноферментного анализа).

В основной группе после проведения лабораторных исследований выделили пациентов с неуточненной, предположительно вирусной, этиологией ($n=45$), а также с подтвержденной уточненной этиологией заболевания ($n=111$), агентами которых являлись ДНК-содержащие герпесвирусы ($n=61$): вирусы простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типа ($n=16$), varicella-zoster virus (VZV) или герпесвирус человека 3-го типа ($n=13$) (таблица), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) ($n=6$), Cytomegalovirus Hominis (ЦМВ) или герпесвирус человека 5-го типа ($n=6$), герпесвирус 6 типа (HHV-6) ($n=10$), сочетанной герпесной этиологии ($n=10$); РНК-содержащие вирусы: энтеровирусы (EV) ($n=23$), вирус клещевого энцефалита (КЭ) ($n=27$) (Таблица 1).

Таблица 1 – Этиологическая характеристика вирусных энцефалитов у детей ($n=156$) в период с 2017–2022 гг., ДНКЦИБ

Этиология	Число детей с ВЭ	
	n	%
1	2	3
Сочетанная герпесвирусная инфекция	10	6,4%

Продолжение таблицы 1

1	2	3
Вирус Эпштейна-Барр	6	3,8%
Цитомегаловирус	6	3,8%
Вирус простого герпеса 1,2	16	10,3%
Вирус герпеса человека VI типа	10	6,4%
Вирус ВО	13	8,4%
Энтеровирус	23	14,7%
Вирус клещевого энцефалита	27	17,3%
Неуточненная этиология	45	28,9%

Из таблицы 1 следует, что наиболее характерными возбудителями для энцефалита являлись герпесвирусы, энтеровирусы и вирус клещевого энцефалита. Распределение детей основной группы в зависимости от возраста и этиологического фактора представлено на рисунке (Рисунок 2).

Распределение детей в зависимости от этиологии и возраста

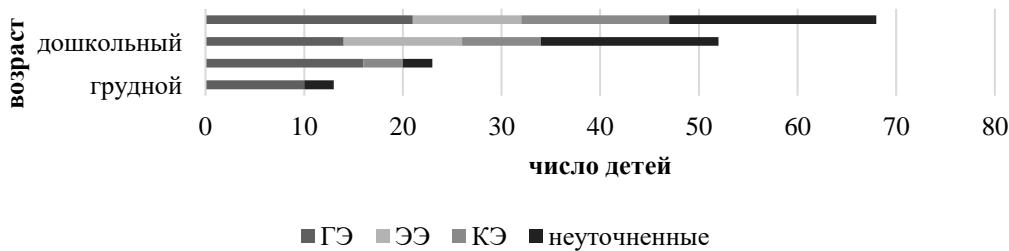


Рисунок 2 – Распределение детей с вирусными энцефалитами в зависимости от возраста и этиологии

Из рисунка 2 следует, что у детей грудного и раннего детского возрастов чаще встречались герпесвирусные энцефалиты, в то время как у детей дошкольного и школьного возрастов в структуру заболеваемости также входят клещевой энцефалит и энцефалиты неуточненной этиологии, в равных долях с герпесвирусными.

Детям грудного возраста ($n=18$) и раннего детского возраста ($n=21$) также проводилась ультразвуковая нейросонография и УЗ-исследование зрительного нерва для исключения внутричерепной гипертензии, выявленной в 7 случаях

(14%), и смещения срединных структур, определяемого в 2-х случаях (5%) от общего числа обследованных детей при помощи ультразвукового метода.

2.2.2 Методики мультипараметрической МРТ и МР-характеристики очагов у детей, больных вирусными энцефалитами

Всем пациентам с установленным диагнозом вирусный энцефалит выполнялась мультипараметрическая МРТ головного мозга в отделении лучевой диагностики ДНКЦИБ на аппарате Philips Ingenia с индукцией магнитного поля 1,5Т (Нидерланды).

Пациентам младшего возраста (до 5 лет) и при повышенной двигательной активности малоконтактных пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, исследование проводилось с анестезиологическим пособием после одобрения педиатра, осмотра реаниматолога и с использованием МР-совместимого анестезиологического оборудования.

В более старшем возрасте для проведения исследования без медикаментозного сна применялась система отвлечения внимания Ambient Experience (Philips) с демонстрацией мультфильмов во время сканирования.

К методикам мультипараметрической МРТ, используемым в нашем исследовании, относятся стандартная структурная МРТ (T1-ВИ, T2-ВИ и T2-FLAIR), морфофункциональная МРТ (ДВИ с построением карт диффузии и измерением коэффициента диффузии, SWI, ДТИ с трактографией и оценкой фракционной анизотропии (ФА), МР-спектроскопия и контрастные методики МРТ, включая T2*-перфузию и T1 ВИ.

Обследование пациентов начиналось с применения краткой программы Survey для получения первичных ориентировочных срезов в трех плоскостях (T1 взвешенных изображений низкого разрешения).

Первично проводилась стандартная структурная МРТ, включающая в себя T1-ВИ, T2-ВИ и T2-FLAIR для оценки локализации и морфологических

характеристик участков патологического изменения интенсивности МР-сигнала в веществе головного мозга.

В случае повышенной двигательной активности пациентов раннего детского и дошкольного возрастов использовались импульсные последовательности (ИП) с радиальным заполнением k-пространства и компенсацией движений (MultiVane, Philips), что несколько увеличивало время сканирования (на 2 минуты).

Диффузия, являясь процессом движения ионов, происходящего в ходе метаболических реакций в клетке, определяет собой неинвазивные методики медицинской визуализации для количественного измерения диффузии молекул воды в биологических тканях.

Диффузионно-взвешенные изображения с b-фактором 0, 500 и 1000 с/мм² и построением ИКД (ИКД карты) для оценки диффузии молекул воды в клетках и межклеточном веществе позволяли выявить признаки вазогенного и цитотоксического отека мозговой ткани, ограничение свободной диффузии воды в образованиях и жидкостях с большим содержанием белковых примесей.

Диффузионно-тензорные изображения (англ. – DTI), сформированные на основе ориентации эллипсоидов диффузии в voxелях по 32 собираемым направлениям, использовали для оценки направленного движения молекул воды вдоль нервных волокон с измерением значений фракционной анизотропии, свидетельствующих о целостности направленных волокон белого вещества головного мозга, а также с возможностью построения проекций трактов нервных волокон, соединяя друг с другом собственные векторы диффузионного тензора (трактография).

Фракционная анизотропия при ДТИ – это относительный числовой показатель, отражающий общую направленность диффузии молекул воды вдоль нервных трактов.

При помощи количественной оценки показателей FA в измененных областях вещества головного мозга осуществлялось измерение степени повреждения нервных волокон и окружающего вещества головного мозга с возможностью определения динамики процесса, не визуализируемого при выполнении

стандартных структурных импульсных последовательностей по контрольным исследованиям.

Высокое значение ФА характерно для миелинизированных волокон вследствие их плотного расположения и определяет наиболее частую диффузию молекул воды вдоль аксонов. В таком случае диффузия протекает полностью свободно в одном направлении и ограничена во всех остальных направлениях, показатель ФА стремится к 1.

При возникновении патологического процесса, который приводит к изменению микроструктуры белого вещества в виде разрыва, дезорганизации и уменьшения количества волокон в сочетании с повреждением миелина и изменением объема внеклеточного пространства, показатели ФА также меняются. Соответственно, если диффузия протекает свободно во всех направлениях или полностью ограничена во всех направлениях, то показатель ФА стремится или принимается за 0.

Таким образом, ФА отражает целостность и коннективность проводящих путей головного мозга и их вовлеченность в различные патологические процессы. Оценка значений ФА использовалась нами как ориентировочное количественное значение дезорганизации проводящих путей не только в белом веществе головного мозга, но и в области сосредоточения серого вещества на уровне базальных ганглиев и в коре головного мозга как показатель проявлений отека вещества головного мозга в сравнении с нормативными значениями.

Многовоксельная или одновоксельная МР-спектроскопия по водороду (^1H) выполнялась для оценки клеточного метаболизма в поврежденных участках головного мозга, целостности клеточных мембран (жизнеспособности нейронов), состоятельности энергетических процессов в клетках (переключение метаболизма на анаэробный гликолиз), сравнения пиков метаболитов в очаге с интактной мозговой тканью.

Изображения, взвешенные по неоднородности магнитного поля (SWI), применяли для визуализации мелких кровоизлияний, продуктов распада

гемоглобина (оксигемоглобин, гемосидерин), отложений кальция в тканях головного мозга, выявления венозных мальформаций.

Для оценки целостности гематоэнцефалического барьера использовали внутривенное введение гадолиний-содержащего контрастного вещества с выполнением до- и постконтрастных тонкосрезовых субмиллиметровых 3D_T1_TFE протоколов с последующей реконструкцией в трех плоскостях и субтракцией в истинной, аксиальной плоскости.

Методика T2* МР-перфузии (FE_EPI) выполнялась при болюсном введении одномолярного контрастного вещества (со скоростью до 5 мл/с и объемом, рассчитанным по формуле 0,05 ммоль/ на килограмм массы тела) с вычислением показателей объема мозгового кровотока (cerebral blood volume – CBV); скорости мозгового кровотока (cerebral blood flow – CBF); среднего времени прохождения контрастного вещества (mean transit time – MTT); времени до пика контрастирования (time to peak – TTP). При постпроцессинговой обработке строились карты мозгового кровотока, а также рассчитывалось отношение характеристик в зоне интереса к тем же характеристикам в неизмененном участке (преимущественно контрлатерально) – rCBV, rCBF, rTTP и MTT. T2* МР-перфузия также особенно актуальна для оценки очаговых изменений в динамике при контрольных исследованиях – в период отёка происходит снижение перфузии за счёт вазоспазма, а после нивелирования отёка глиозным изменениям предшествует компенсаторная гиперперфузия с последующим выравниванием объема кровотока.

Заключающей импульсной последовательностью после введения парамагнетика являлся протокол T2-FLAIR, с наличием ускорения релаксационного времени в очагах головного мозга с макрофагальной реакцией, при проведении субтракции характеризующийся лучшей визуализацией поражения мозговых оболочек к отсроченной фазе сканирования (например, при менингите, менингоэнцефалите, саркоидозе и карциноматозе).

Полный список применяемых ИП, их краткое описание и примерное время сканирования представлены в таблице (Таблица2).

Таблица 2 – Применяемые импульсные последовательности при мультипараметрической МРТ головного мозга

Последовательность, плоскость сканирования	Краткое описание	Длительность
1	2	3
Survey	Первичное получение изображений для дальнейшего планирования программ.	25 с
T2-ВИ TSE, tra	Визуализация аномалий, образований, очагов и отёка вещества ГМ.	3 мин 28 с
T2-ВИ TSE, sag		3 мин 28 с
T2-ВИ MultiVane	Специализированные ИП для стандартного структурного МРТ при повышенной двигательной активности пациента	до 5 мин
T2-FLAIR-ВИ, tra	Визуализация образований, очагов и отёка вещества ГМ, оценки оболочек с подавлением сигнала от простой жидкости.	3 мин 50 с
3D_T1_TFE ВИ, sag	3D тонкосрезовая субмиллиметровая программа Т1-ВИ с дальнейшей реконструкцией в трех плоскостях, получаемая на основе градиентного эха, для визуализации структурных изменений, кровоизлияний. Чувствительна к двигательным артефактам.	2 мин 28 с
ДВИ (b-фактор 0, 500, 1000 с/мм ²), tra	Для обнаружения зон рестрикции диффузии и дифференциальной диагностики патологических изменений (ОНМК, абсцесс, опухоль, киста). С получением карты ИКД.	1 мин
ДТИ	Оценка ограничения направленного движения молекул воды вдоль нервных волокон для визуализации отёка вещества ГМ в зоне поражения и оценки сохранности проводящих путей.	6 мин
SWI	Для обнаружения продуктов распада гемоглобина, кальция, меди, венозных мальформаций.	1 мин 30 с
МР-спектроскопия 2D_PRESS_144	Многовоксельная и/или одновоксельная спектроскопия для оценки клеточного метаболизма.	5 мин 50 с

Продолжение таблицы 2

1	2	3
3D_T1_TFE+C постконтрастная	С реконструкцией в трех плоскостях – идентичная преконтрастной серии для проведения субтракции. Визуализация накопления контрастного вещества мозговой паренхимой (оценка целостности ГЭБ) и оболочками.	2 мин 28 с
T2-FLAIR-ВИ, tra постконтрастная	Визуализация накопления контрастного вещества в мягких мозговых оболочках.	3 мин 50 с
Итого полный протокол		До 34 минут

Таким образом, из таблицы 2 следует, что общее время полного мультипараметрического МР-сканирования с сочетанием структурных, морфофункциональных и контрастных методик для каждого пациента занимало преимущественно около 34 минут.

Для каждой используемой ИП с целью улучшения качества и информативности получаемого изображения подбирались особенные характеристики: TR – время повторения (repetition time), TE – время эха (echo time), FOV – поле обзора (field of view), NS – количество срезов (number of slices) и ST – толщина среза (slice thickness). Подробные характеристики ИП представлены в таблице (Таблица 3).

Таблица 3 – Характеристики ИП, используемых при мультипараметрической МРТ головного мозга (Ingenia, Philips)

Последовательность	TR (мс)	TE (мс)	FOV (мм)	NS (ед)	ST (мм)
1	2	3	4	5	6
Survey	10	5	250	5	15
T2-WI TSE tra	4000	110	230	29	4,6
T2-WI TSE sag	4000	120	251	22	4,5
T2-FLAIR-ВИ tra	8500	140	230	28	4,5
3D_T1_TFE	7	4	250	160	1,8
ДВИ tra (0, 500, 1000)	3100	85	230	23	5

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6
ДТИ	2900	84	224	48	2,4
SWI	51	0	230	90	3
Одновоксельная спектроскопия (SV PRESS 144)	2000	144	20x20	1voxель	20
Многовоксельная спектроскопия (2D PRESS 144)	2000	144	230x192	1 срез (120 voxелей)	15
Перфузия T2 контрастная (FE_EPI)	1500	40	224x224	20	5
3D_T1_TFE постконтрастная	7	4	250	160	1,8
T2-FLAIR, tra постконтрастная	8500	140	230	28	4,5

Из таблицы 3 следует, что характеристики каждого протокола сканирования индивидуальны, и при соблюдении рекомендаций возможно получить высокоинформативные МР-данные с диагностическим качеством изображения.

Протоколы одновоксельной и многовоксельной МР-спектроскопии с техникой PRESS включали в себя сбор спектров с подавлением сигнала от воды со следующими параметрами: TE/TR=144/2000 мс; размер voxеля – 20x20x20x для SV и 15x15x15 мм для 2D; ETL – количество «вставочных» импульсов (echo train length) = 1. При МР-перфузии вычисляли показатели объема мозгового кровотока (cerebral blood volume – CBV), скорости мозгового кровотока (cerebral blood flow – CBF), среднего времени прохождения контрастного вещества (mean transit time – MTT) и времени до пика контрастирования (time to peak – TTP). По данным МР-спектроскопии оценивали повышение пика холина (Cho) как маркера целостности клеточных мембран, свидетельствовавшего о прогрессировании гипоксически-ишемического поражения нервной ткани в результате вазогенного отека. Снижение пика N-ацетиласпартата (NAA), вплоть до полного отсутствия, происходит при всех процессах, разрушающих вещество ГМ. Появление пика лактата (Lac) является индикатором инициации в клетках процессов анаэробного гликолиза – компенсаторного механизма при недостатке кислорода для осуществления клеточного дыхания. Основные метаболиты, анализируемые при МР-спектроскопии головного мозга с пояснением их физиологических и патологических показателей, представлены в таблице (Таблица 4).

Таблица 4 – Основные метаболиты, анализируемые при МР-спектроскопии

Метаболит	Физиологическое значение	При патологии
1	2	3
N-ацетиласпартат (NAA)	<p>Синтезируется митохондриями нейронов из ацетилкофермента А при помощи аспартат-N-ацетилтрансферазы. NAA является донором ацетильных групп в процессе синтеза миелина глиальными клетками; после синтеза транспортируется по аксонам. Достоверный маркер жизнеспособности нейронов, аксонов и дендритов.</p> <p>Индикатор процессов с участием нейротрансмиттеров; форма накопления аспартата.</p> <p>Участвует в синтезе жирных и аминокислот.</p>	Снижение уровня NAA считается достоверным индикатором нейрональной дисфункции и гибели нейронов.
Креатин (Cr)	<p>Креатинфосфат – основной маркер энергетических процессов в астроцитах и нейронах, образуется при преобразовании высокоэнергетического соединения АТФ в АДФ, далее играет роль в обратной реакции как поставщик фосфата для АДФ.</p> <p>Принято считать, что общий уровень креатина стабилен даже в патологических состояниях, поэтому пик креатина часто используют в качестве референсного при сопоставлении с пиками других метаболитов.</p> <p>От этого метаболита регистрируются два МР-сигнала (два синглета): от группы CH3 и CH2.</p> <p>Креатин синтезируется в поджелудочной железе и почках, а также в печени.</p> <p>Пока работает тканевое дыхание в митохондриях клеток вещества головного мозга, его концентрация будет стабильна.</p>	Может быть снижен при истощении энергетических депо клеток и перед переходом на анаэробный гликолиз.

Продолжение таблицы 4

1	2	3
Холин (Cho)	Компонент клеточных мембран, миелиновых оболочек, холинэргических синаптических окончаний нейронов; является продуктом липидного обмена. Отражает общее содержание холина в мозге (компонент ацетилхолина, фосфохолина, фосфатидилхолина).	Во время активных процессов разрушения миелиновых оболочек нервных окончаний в ГМ происходит активный выброс фосфолипидов, в том числе холинсодержащих, что приводит к повышению пика Cho.
Лактат (Lac)	Молочная кислота является продуктом анаэробного гликолиза. Мозговая ткань способна к довольно интенсивному анаэробному гликолизу. В нормальной мозговой ткани не определяется. В норме содержится в ликворе.	Значительное повышение может быть выявлено при гипоксически-ишемических процессах в веществе ГМ.
Глутамат+глутамин (Glx) Glx = Glu + Gln	Возбуждающий нейромедиатор. Глутаминовая кислота участвует в белковом и углеводном обмене головного мозга, стимулирует окислительные процессы, играет важную роль в энергетическом обеспечении функций головного мозга.	Повышение отмечается у детей в постиктальном состоянии.
Миоинозитол (mI)	Биологическая роль инозита связана с обменом фосфолипидов – глиальный маркёр. Содержание фосфотидилинозитолов, например, в сером и белом веществе головного мозга примерно одинаково и составляет около 0,15% их общей массы. Синтезируется в глиальных клетках (не может проникать через ГЭБ), поэтому в глии высокая концентрация mI. Форма хранения вторичного посредника внутриклеточной передачи сигнала – инозитолтрифосфата.	Увеличение пика косвенно говорит о глиальной пролиферации.

Таким образом, из таблицы 4 следует, что основных оцениваемых метаболитов достаточно для определения предполагемых патологических состояний и каждый отдельный метаболит являлся либо маркером, либо предиктором патологических изменений вещества головного мозга при нейроинфекциях.

Для постпроцессинговой обработки и анализа данных, полученных при морфофункциональной МРТ и контрастных методиках, применялась медицинская информационная система Philips IntelliSpace Portal с предустановленными специализированными пакетами диффузии, FiberTrak, нейроперфузии T2* и SpectroView. Сбор данных при выявлении патологических изменений определялся анализом области интереса в сравнении с контрлатеральным участком. Данные симметричные измерения использовались при выполнении ДВИ, ДТИ, T2*-перфузии.

Пакет диффузии позволяет на основе данных диффузионно-взвешенного сканирования определить фактические параметры диффузии молекул воды через вещество головного мозга. Для упрощения оценки пакет диффузии создавал различные параметрические карты, используемые для диффузионно-взвешенной и диффузионно-тензорной визуализации.

Пакет FiberTrak обеспечивает визуализацию диффузионно-тензорных данных в виде трактов белого вещества. Для результативной визуализации нейронных трактов с помощью пакета FiberTrak применяется алгоритм со специальными параметрами, к которым относится порог различимости сигнала, значения ФА и искривление нейронного тракта. В нашем исследовании применялись диффузно-тензорные протоколы с 32 направлениями диффузии, что обеспечило лучшую ротационно-инвариантную точность по направлениям нервных волокон.

Пакет контрастной нейроперфузии T2* предназначен для оценки исследований T2* с болясным введением контрастного вещества и создания числовых и графических представлений данных и карт. Инструмент нейроперфузии позволяет определить индекс и отрицательный интеграл путем

деконволюции кривых изменения сигнала от ткани и функции артериального поступления во времени.

Для представления данных МР-спектроскопии после их обработки использовался пакет SpectroView, в рамках которого анализировались показатели, полученные в режимах одновоксельной и многовоксельной визуализации, а также химического сдвига с формированием графиков обратных и эмпирических спектров, таблиц с отображением положения пика, амплитуд и отношений.

Мультипараметрические МР-характеристики детей с вирусным энцефалитом

При анализе локализации очагов и данных структурной МРТ было определено, что многоочаговый характер вирусного поражения ЦНС наблюдался в 153 случаях (98,1%), единичный очаг был в 3 случаях (1,9%) клещевого энцефалита.

В 22 (14,1%) случаях очаги располагались в одной доле, в остальных случаях – в двух и более. При этом в одной доле поражение было вызвано герпесвирусами – 6 человек (ВВО – 2 человека, ВПГ 1 и 2 типов – 2 человека, ВЭБ – 2 человека), вирусом КЭ – 7 человек, у 9 человек этиология была неуточненной.

Четкость контуров очагов зарегистрирована у 9 человек (6 человек – герпесвирусы, из них 3 – ВВО и 3 – ВЭБ, а также 3 человека – КЭ), в остальных случаях контуры были нечеткими.

Размер очагов в большей части ВЭ был более 10 мм (140 человек, или 89,7%), в остальных случаях менее 10 мм (10 человек – КЭ, 3 человека – ГЭ, 3 человека – ЭЭ).

При оценке динамики размера очагов было отмечено их увеличение в 22 случаях (14,1%), среди них 13 человек с ВЭ неуточненной этиологии (8,3%), 6 человек с КЭ (3,8%), 3 человека с ГЭ (1,9%). У 59 человек (37,8%) при динамическом проведении МРТ отмечалось уменьшение размеров очагов, у 75 детей (48,1%) размер очагов был без динамики.

По локализации в веществе головного мозга: только в белом веществе – 28 человек (17,9%), из них 13 детей с ГЭ, 3 детей – с ЭЭ, 12 человек – с ВЭ неуточненной этиологии. Только в сером веществе очаги располагались у 18 человек (11,5%), из них 6 человек – с ГЭ, 6 человек – с КЭ, неуточненные – 6

человек. В остальных случаях очаговые изменения были выявлены в белом и сером веществе (110 человек или 70,5%).

По характеристике очагов на структурной МРТ: Т1 ВИ – 9 детей (5,8%) с гиперинтенсивными очагами, все 9 детей ГЭ (3 ВПГ 1 и 2, 3 ВГЧ 6, 3 микстгерпесная этиология). С изоинтенсивными на Т2 ВИ – 44 ребенка (28,2%), из них 19 детей с ГЭ (ВВО – 5 детей, ВПГ 6 – 6 детей, ВЭБ – 3 детей, микстгерпес – 5 детей), 10 детей с ЭЭ, 15 детей – с ВЭ неуточненной этиологии. Гипоинтенсивные на Т1 очаги – 103 человека.

Т2 ВИ – 147 детей (94,2%) с гиперинтенсивными очагами, 9 детей с гипоинтенсивными (5,8%), из них 6 детей – с ГЭ (3 ВПГ 1 и 2, 3 ВЭБ), 3 детей – с ЭЭ.

Накопление контрастного вещества фиксировалось у 53 человек (34%), из них ГЭ – 25 детей, ЭЭ – 6 детей, КЭ – 3 детей, неуточненная этиология – 19 детей.

На ДВИ с фактором взвешенности $b1000$ определялось: 87 человек гиперинтенсивные очаги (33 человек с ГЭ, 12 человек с ЭЭ, 19 человек с КЭ, 23 человека – с ВЭ неуточненной этиологии); у 65 человек изоинтенсивные очаги (28 человек с ГЭ, 11 человек с ЭЭ, 8 человек с КЭ, 18 человек – неуточненной этиологии); в остальных 4 случаях очаги гипоинтенсивные (все неуточненной этиологии).

На SWI последовательностях: у 10 человек имелись признаки гипоинтенсивного МР-сигнала, все они были пациентами с ГЭ (ВПГ 1 и 2, ВГЧ 6, микстгерпес).

Наличие крови, определяемое на Т1 ВИ и SWI, у 19 человек распределилось следующим образом: 3 – неуточненные Э, остальные – ГЭ (ВПГ 1 и 2 – 4 человека, ВГЧ 6 – 3 человека, остальные – сочетанной герпесной этиологии), из них в половине случаев фиксировался ламинарный некроз, 30% – внутримозговая гематома, 10% – диапедезное и 10% – точечное кровоизлияние. Локализация очагов в зависимости от этиологии ВЭ представлена на рисунке (Рисунок 3).

Локализация очагов в зависимости от этиологии

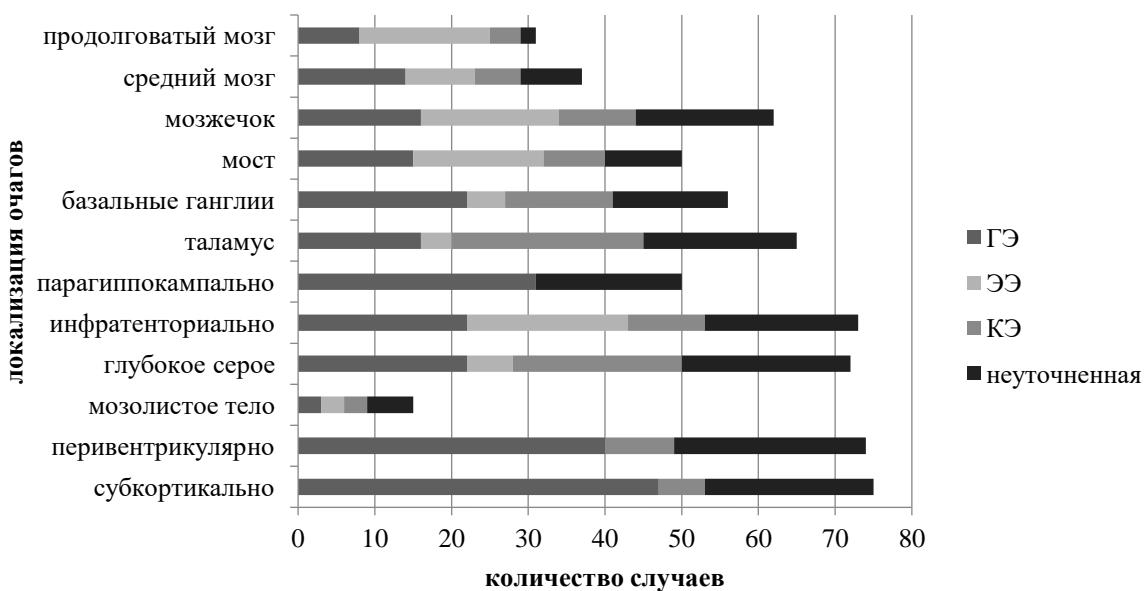


Рисунок 3 – Локализация очагов в зависимости от этиологии вирусного энцефалита

На представленной на рисунке 3 диаграмме отражена локализация очагов при вирусных энцефалитах:

- субкортикально – 75 детей, из них КЭ – 6 детей, ГЭ – 47 детей, 22 ребенка – неустановленной этиологии ВЭ;
- перивентрикулярно – 74 ребенка, из них КЭ – 9 детей, ГЭ – 40 детей, неустановленной этиологии – 25 детей;
- мозолистое тело – 15 детей, из них 6 – неустановленной этиологии, КЭ – 3 ребенка, ЭЭ – 3 ребенка, ГЭ – 3 ребенка;
- глубокое серое – 72 ребенка, из них 22 с ГЭ, 6 – с ЭЭ, 22 – с КЭ, 22 – неуточненные;
- инфратенториально – 73 ребенка, из них 22 с ГЭ, 21 – с ЭЭ, 10 – с КЭ, 20 – неуточненные;
- парагиппокампально – 50 человек, из них 31 с ГЭ, остальные неуточненные

- таламус – 65 человек, из них 16 – ГЭ, 4 – ЭЭ, 25 – КЭ, 20 – неуточненные;
- базальные ганглии – 56 человек, 22 – с ГЭ, 5 – с ЭЭ, 14 – с КЭ, 15 – неуточненные;
- мост – 50 человек, 15 – с ГЭ, 17 – с ЭЭ, 8 – с КЭ, 10 – неуточненные;
- мозжечок – 62 человека, 16 – с ГЭ, 18 – с ЭЭ, 10 – с КЭ, 18 – неуточненные;
- средний мозг – 37 человек, 14 – с ГЭ, 9 – с ЭЭ, 6 – с КЭ, 8 – неуточненные;
- продолговатый мозг – 31 человек, 8 – с ГЭ, 17 – с ЭЭ, 4 – с КЭ, 2 – неуточненные.

Из данной диаграммы на рисунке 3 следует, что при большинстве вирусных энцефалитов имеется локализация, как в супратенториальных, так и в инфратенториальных отделах. При клещевых энцефалитах отмечается преимущественная локализация на уровне таламусов, базальных ганглиев и мозжечка. При герпесвирусных энцефалитах наблюдается преимущественная супратенториальная локализация с субкортикальной и паравентрикулярной локализацией. Для энтеровирусных энцефалитов имеется особенность в виде локализации очагов инфратенториально, в среднем и заднем мозге, преимущественно на уровне продолговатого мозга и моста. При этом обращает на себя внимание, что за счет технически качественного выполнения мультипараметрического МРТ фиксируются очаги поражения при вирусных энцефалитах в различных участках головного мозга.

Таким образом, чаще всего поражение при ВЭ было многоочаговым с расположением очагов в обеих долях, размеры очагов чаще превышали 10 мм. Выявленные изменения располагались преимущественно как в белом, так и в сером веществе головного мозга, что говорит о распространённости поражения ЦНС при вирусных энцефалитах и о качественном применении метода нейровизуализации, выявляющего большое количество очагов различной локализации.

2.3 Характеристика обследованных детей группы сравнения

Направление клинической деятельности в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней (ДНКЦИБ) включает в себя обследование и лечение пациентов детского возраста как инфекционного, так и неврологического профиля, в частности нейроинфекционного. В связи с этим имелась возможность составить большую выборку МР-исследований головного мозга у пациентов детского возраста, обследованных в ДНКЦИБ с 2019 по 2021 годы. Все обследованные дети были направлены на МР-исследование врачами педиатрами, неврологами либо инфекционистами по клиническим показаниям, при этом очаговая неврологическая симптоматика и общеинфекционный синдром у детей данной группы отсутствовали.

Всего было обследовано 202 ребенка. Все дети были разделены на возрастные группы в соответствии с классификацией, предложенной Шабаловым Н.П. (Шабалов Н.П., 2003).

По возрастным группам распределение обследуемых было следующим: в возрасте до 1 года (грудной возраст) – 12 детей (5,9%); от 1 года до 3 лет (ранний детский возраст) – 20 детей (9,9%); от 3 до 7 лет (дошкольный возраст) – 64 ребенка (31,7%); от 7 лет (школьный возраст и старше) – 106 детей (52,5%). Распределение обследованных по полу относительно равное: дети мужского пола – 102 (50,5%); женского пола – 100 (49,5%). В группе сравнения минимальный возраст ребенка составлял 4 месяца, максимальный – 17 лет 9 месяцев (средний возраст группы составил $111,5 \pm 61,3$ мес., что соответствует $9,3 \pm 5,1$ годам).

Всем детям группы сравнения выполнялась мультипараметрическая МРТ ГМ, которая включала структурные последовательности (T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR) и последовательности, взвешенные по магнитной восприимчивости (SWI). Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) с последующим построением карт и фиксацией измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и диффузионно-тензорные изображения (ДТИ) с последующим расчетом ФА также были получены у всех обследованных в выборке. МР-спектроскопия была выполнена у 128 детей.

У всех включенных в исследование при проведении мультипара-метрической МРТ не было выявлено значимых изменений вещества ГМ во всех выполненных последовательностях. Информированное согласие детей и/или их законных представителей было получено.

Пациентам раннего детского возраста, не способным находиться в томографе неподвижными в течение времени сканирования по причине гипермобильности, исследование выполнялось также только при наличии клинических показаний, при анестезиологическом пособии. Время исследования позволило провести сбор необходимых данных без увеличения дозировок анестезиологических препаратов. Допустимая продолжительность анестезиологического пособия определялась врачом-анестезиологом.

Все исследования выполнялись на томографе Ingenia (Филипс) с индукцией магнитного поля 1.5 Тесла.

В дальнейшем на рабочей станции проводилась постпроцессорная обработка полученных данных при помощи программного обеспечения (Philips IntelliSpace Portal) с построением цветных карт фракционной анизотропии, при которых цветное картирование отображало числовые значения FA.

2.3.1 Метод сбора МР-данных у детей группы сравнения

Для создания универсального метода сбора данных при ДТИ и ДВИ у детей группы сравнения использовалась шкала ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT score – программа Alberta для оценки ранних КТ-изменений при инсульте). Систематичность, надежность и практичность, а также широкое применение системы ASPECTS в клинической практике предоставляет возможность адаптировать и модифицировать данную шкалу под задачи диссертационного исследования.

Сбор данных при ДТИ и ДВИ определялся анализом области интереса в сравнении с контрлатеральным участком в соответствии с типичными предложенными зонами по ASPECTS, включающих наиболее значимые анатомические

структуры, а именно: C – Caudate – хвостатое ядро; I – Insular ribbon – кора островковой доли; IC – Internal Capsule – внутренняя капсула; L – Lentiform nucleus – чечевицеобразное ядро; M1 – Anterior MCA cortex – передняя кора бассейна СМА; M2 – MCA cortex lateral to the insular ribbon – кора латеральнее островка; M3 – Posterior MCA cortex – задняя кора бассейна СМА; M4, M5, M6 – передняя, латеральная и задняя территории бассейна СМА, располагающиеся непосредственно выше и ростральнее соответствующих M1, M2 и M3 территорий на уровне базальных ганглиев.

Показатели ФА и ИКД у всех пациентов были собраны в 21 области интереса (ОИ, англ. ROI) при помощи построения циркулярной ОИ. Так как оценка показателей ИКД и ФА является операторозависимой методикой ввиду мануальной расстановки ОИ, применение циркулярной ОИ может в большей степени стандартизировать сбор данных. Площадь для всех ОИ составляла 5 мм². Из всех ОИ в белом веществе были расположены 13, в сером веществе – 8 (Рисунок 4).

Для обозначения данных ОИ были использованы следующие сокращения (Приложение 2):

- M1-M3_БГ – ОИ M1-M3 на уровне базальных ганглиев;
- I_БГ – ОИ островковой доли на уровне базальных ганглиев;
- L_БГ – ОИ чечевицеобразного ядра на уровне базальных ганглиев;
- IC_БГ – ОИ внутренней капсулы на уровне базальных ганглиев;
- C_БГ – ОИ хвостатого ядра на уровне базальных ганглиев;
- M4_бел_ЛВ – ОИ в белом веществе M4 на уровне лучистого венца;
- M4_сер_ЛВ – ОИ в сером веществе M4 на уровне лучистого венца;
- M5-M6_ЛВ – ОИ M5-M6 на уровне лучистого венца;
- T_ЗМА – ОИ таламуса (бассейн задней мозговой артерии);
- OL_БГ_ЗМА – ОИ затылочной доли на уровне базальных ганглиев (бассейн задней мозговой артерии);
- M_сер_ЗМА – ОИ серого вещества среднего мозга (бассейн задней мозговой артерии);

- M_бел_ЗМА – ОИ белого вещества среднего мозга (бассейн задней мозговой артерии);
- TL_ЗМА – ОИ белого вещества височной доли (бассейн задней мозговой артерии);
- PS_сер_ЗМА – ОИ серого вещества моста (бассейн задней мозговой артерии);
- PS_бел_ЗМА – ОИ белого вещества моста (бассейн задней мозговой артерии);
- Cer_сер_ЗМА – ОИ серого вещества мозжечка (бассейн задней мозговой артерии);
- Cer_ножки_ЗМА – ОИ белого вещества ножек мозжечка (бассейн задней мозговой артерии);
- FL_БГ – ОИ лобной доли на уровне базальных ганглиев.

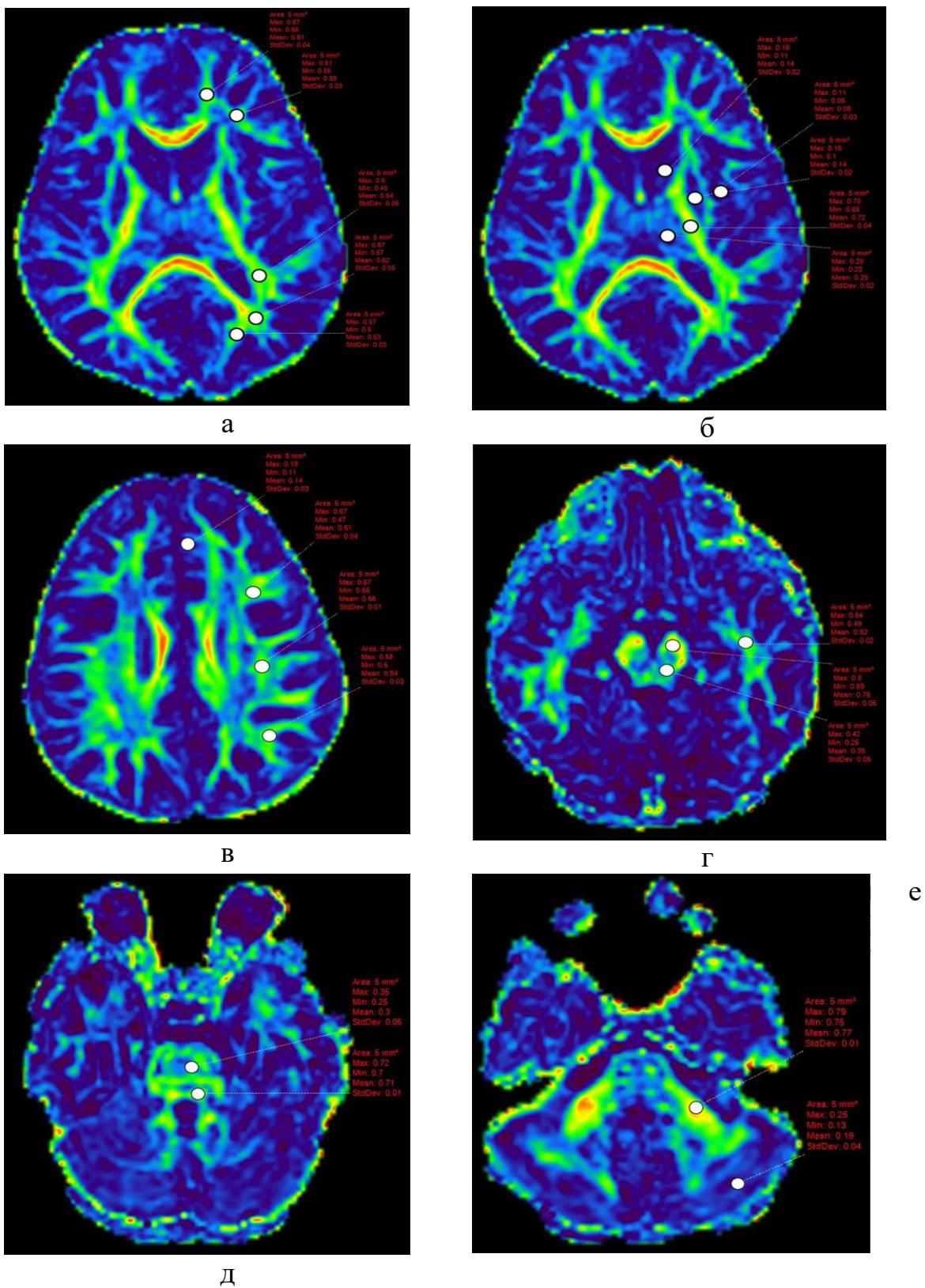


Рисунок 4 – Точки сбора данных и примеры измерения фракционной анизотропии у пациента 5 лет в различных областях интереса и участках головного мозга: а, б – измерения показателей ФА белого и серого вещества на уровне базальных ганглиев; в – аналогичные измерения на уровне лучистого венца; г – измерения показателей ФА среднего мозга и белого вещества височной доли; д – измерения показателей ФА моста; е – измерения показателей ФА мозжечка

Для определения локализации ОИ были использованы области измерения ОИ вещества ГМ в соответствии с его оценкой по шкалам ASPECTS и PC-ASPECTS, адаптированные под задачи исследования (Рисунок 5, Рисунок 6). Несмотря на то, что данные шкалы были разработаны для метода компьютерной томографии (КТ) с целью оценки ишемических изменений ГМ, ОИ, представленные в данных шкалах, захватывают большую часть анатомически и физиологически значимых структур ГМ, при этом стандартизируя и тем самым упрощая сбор данных. Также ОИ, расположенные таким образом, легко сопоставимы с бассейнами артериального кровоснабжения ГМ. Были введены дополнительные ОИ для оценки ФА белого вещества в области лобной, теменных и затылочных долей, на уровне базальных ганглиев и среднего мозга соответственно. В связи с отсутствием патологических изменений ГМ измерения проводились унила-терально, преимущественно слева.

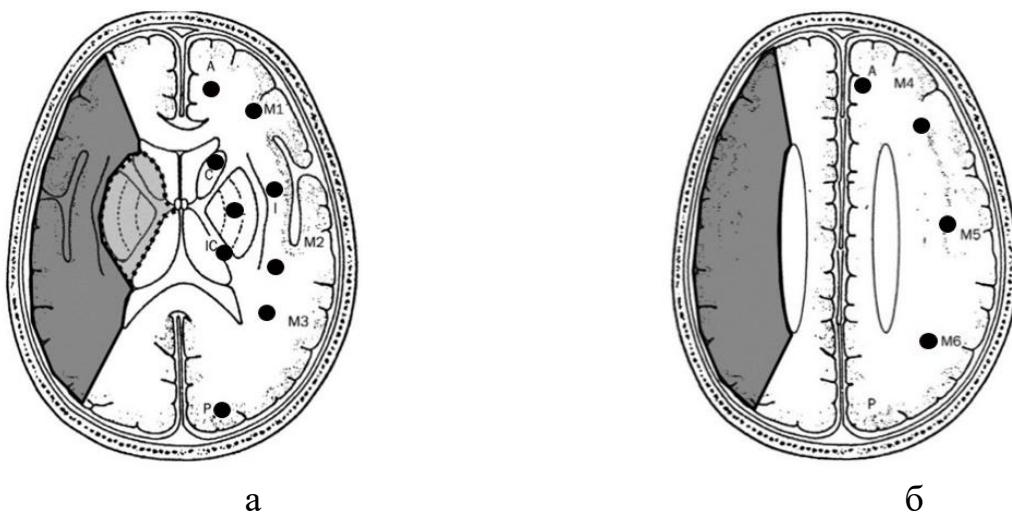


Рисунок 5 – Точки сбора данных на уровне базальных ганглиев и конвекситальных отделов головного мозга с маркировкой согласно схеме шкалы ASPECTS [417]: а – точки областей интереса при измерении показателей на уровне базальных ганглиев; б – точки областей интереса при измерении показателей в структурах бассейна кровоснабжения передней, средней и задней мозговых артерий

Для маркировки полученных результатов были использованы следующие обозначения: I – островковая доля, L – чечевицеобразное ядро, IC – внутренняя капсула, С – головка хвостатого ядра, А – бассейн передней мозговой артерии, Р – бассейн задней мозговой артерии, М1–М6 – корковые области бассейна кровоснабжения средней мозговой артерии.



Рисунок 6 – Точки сбора данных на уровне кровоснабжения головного мозга задними мозговыми и вертебробазилярными артериями с маркировкой:

а – точки областей интереса при измерении показателей на уровне зрительных бугров и затылочных долей;

б – точки областей интереса при измерении показателей на уровне среднего мозга;

в – точки областей интереса при измерении показателей в структурах моста и мозжечка

Для маркировки полученных результатов были использованы следующие обозначения: OL – затылочная доля на уровне базальных ганглиев, TL – височная доля, Т – таламус, PS – мост, М – средний мозг, Сер – мозжечок.

ДВИ выполнялись при следующих параметрах сканирования: при значениях b-фактора 0, 500 и 1000 с/мм², TE – 85 мс, TR 3.1 с, Flip Angle 90°, FOV 230 мм, толщина среза 5.0 мм. Для удобства и более точного позиционирования ОИ в рамках анатомических структур ГМ, при необходимости, данные карт-ИКД сопоставлялись с анатомически более показательными структурными импульсными последовательностями.

Также 128 пациентам из выборки была выполнена МР-спектроскопия, из которых 110 выполнена многовоксельная спектроскопия (2D_PRESS_144) и 18 выполнена одновоксельная спектроскопия (SV_PRESS_144). 8 детей были грудного возраста; 14 – раннего детского возраста; 26 – дошкольного возраста; 80 – школьного возраста. Протоколы одновоксельной и многовоксельной МР-спектроскопии с техникой PRESS включали в себя сбор спектров с подавлением сигнала от воды со следующими параметрами: TE/TR=144/2000 мс; размер voxеля – 15x15x15 мм; ETL – количество «вставочных» импульсов (echo train length) = 1. При многовоксельной спектроскопии сбор спектров производился в 120 voxелях

на одном срезе. Срез, из которого выбирался воксель для сбора данных о метаболитах, был позиционирован в область коры ГМ на уровне лучистого венца. Локализация ОИ располагалась аналогичным образом, как и при оценке ФА и ИКД, показанных на рисунке 4. При дальнейшем анализе производился сбор данных о соотношении метаболитов (Cho/Cr ; Cho/NAA ; NAA/Cr ; Cho – холин, Cr – креатин, NAA – N-ацетиласпартат), а также о пике лактата (не был выявлен у всех обследованных).

Таким образом, предложенный подход к сбору данных чувствителен даже к маловыраженным изменениям измеряемых показателей, а также удовлетворительно выполним при использовании программного обеспечения, предустановленного на рабочей станции и применяемого для обработки ДВИ и ДТИ, за счет возможности построения различных областей интереса.

Также приведенный вариант сбора данных позволяет исключить или нивелировать часть ограничений, возникающих при анализе по области интереса – ускоряет сбор данных за счет известных и четко локализованных областей интереса, которые интуитивно понятны для врача-рентгенолога, специализирующегося на МРТ и других методах нейровизуализации.

2.4 Шкалы оценки исходов вирусных энцефалитов у детей

Одним из компонентов оценки исходов вирусного поражения центральной нервной системы на примере вирусного энцефалита являлась педиатрическая шкала исходов бактериальных гнойных менингитов (Вильниц А.А., 2019), сочетающая в себе шкалы Рэнкина, Фишера и Глазго. В шкале учитываются наличие/отсутствие психоневрологического дефицита в сопоставлении с возрастной нормой и возможность социализации пациента в семье и коллективе (для детей старше 3 лет), где 0 баллов соответствуют полному здоровью, 5 – летальному исходу (Таблица 5).

Таблица 5 – Педиатрическая шкала исходов

Балл	Характеристика
0	Здоров
1	Отсутствие существенных отклонений от возрастной нормы в моторных функциях и интеллектуальном развитии, наличие легкого неврологического дефицита, поддающегося полной коррекции. Полная социализация.
2	Наличие легкого двигательного или сенсорного дефицита и/или задержки психомоторного и речевого развития, требуется комплексная реабилитация; симптоматическая эпилепсия, контролируемая АЭП. Несмотря на наличие стойкого неврологического дефицита, сохранение моторной активности, самообслуживание (для детей старше 3 лет). Хорошая социализация в семье, детском коллективе (при небольшой, не постоянной помощи взрослых)
3	Задержка психомоторного развития, не корrigируемая полностью комплексными методами реабилитации, эпилепсия, плохо контролируемая АЭП, необходимость постоянной помощи посторонних. Социализация в условиях специализированных групп/учреждений.
4	Грубый психоневрологический дефицит. Необходимость постоянного ухода, специализированной медицинской помощи. Невозможность социализации.
5	Смерть

Таким образом, из таблицы 5 видно, что педиатрическая шкала исходов бактериальных гнойных менингитов является актуальной для оценки характера психоневрологического дефицита при любом инфекционном поражении головного мозга. Благоприятным исходом по данной шкале считали 0,1,2 балла, относительно неблагоприятным – 3 балла, неблагоприятным – 4 и 5 (Рисунок 7).

Шкала GMFCS (The Gross Motor Function Classification System), система классификации больших моторных функций при ДЦП) также применялась для оценки исходов вирусного энцефалита и основана на оценке самопроизвольных движений с акцентом на умении сидеть, перемещаться и передвигаться.

Классификация GMFCS используется при церебральном параличе и описывает 5 функциональных уровней, различающихся по доступным детям возможностям контроля над телом, для различных возрастов: с 8 месяцев до 2 лет, с 2 до 4 лет, с 4 до 6 лет, с 6 до 12 лет, с 12 до 18 лет. Различия основаны на

функциональных ограничениях, необходимости использования ручных приспособлений для передвижения (ходунки, костили, трости) или колесных средств передвижения и, в меньшей степени, на качестве движений. В центре внимания классификации находится определение того уровня, который описывает возможности и ограничения ребенка и подростка в больших моторных функциях, где I – это минимальные ограничения моторных функций, а V – ограничение функций даже при использовании адаптивного оборудования для сидения и стояния, потребность в помощи (приложение 1), благоприятными исходами считали по данной шкале пациентов I, II уровня, III – относительно неблагоприятным, остальные два – IV и V – неблагоприятным.



Рисунок 7 – Распределение пациентов по педиатрической шкале исходов

Исходы ВЭ распределились следующим образом: 1 балл – 23 человека, 2 балла – 88 человек, 3 балла – 20 человек, 4 балла – 19 человек, 5 баллов – 6 человек. Благоприятный исход (1 и 2 балла) – 111 человек (71%), 3 балла соответствовали относительно неблагоприятному исходу (20 человек, или 13%), 4 и 5 баллов – неблагоприятный исход (25 человек, или 16%) (Рисунок 8).

Распределение пациентов по шкале GMFCS

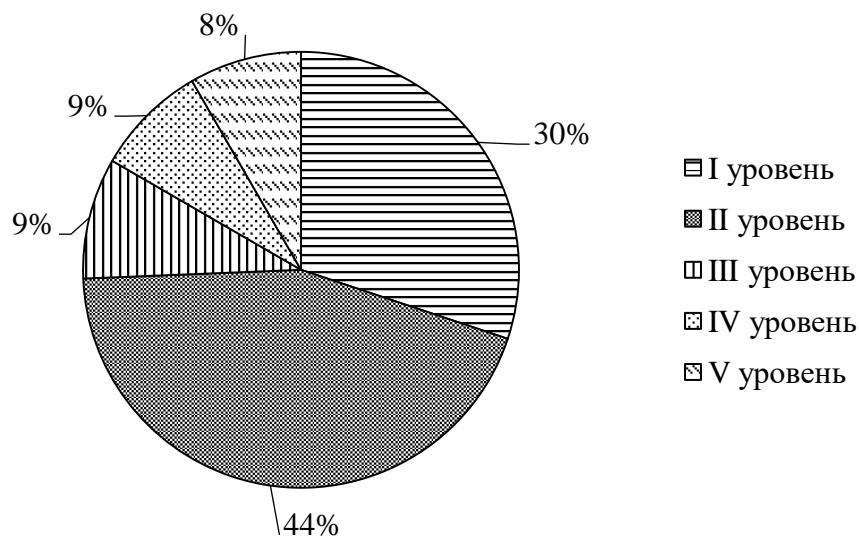


Рисунок 8 – Распределение пациентов по шкале GMFCS

Согласно классификации GMFCS, I уровню соответствовало 47 человек, II – 69 человек, III – 14 человек, IV – 13 человек, V – 13 человек.

С учетом вероятного включения пациентов с относительно неблагоприятным исходом как в группу с благоприятным исходом, так и с неблагоприятным исходом при проведении дальнейших расчетов, дальнейшая оценка исходов ВЭ объединила под термином благоприятный исход 1, 2, 3 группы, а 4 и 5 – как неблагоприятный исход.

Таким образом, для оценки прогноза пациентов с ВЭ использовались педиатрическая шкала исходов, применяемая при бактериальных гнойных менингитах, GMFC и другие МР-исходы, оценка которых крайне важна как в острый период, так и позднее, на этапе реабилитации.

Предложенные методы оценки исходов позволяют более детально оценить последствия перенесенного энцефалита, а также стратифицировать пациентов для дальнейшего оказания специализированной медицинской помощи и необходимых реабилитационных мероприятий. Большинство пациентов в исследуемой выборке имели благоприятный и относительно неблагоприятные исходы по обеим шкалам.

2.5 Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью прикладного программного обеспечения: Microsoft Excel, Statistica 10 и MedCalc. Проводилась оценка всех показателей мпМРТ на нормальность распределения с использованием критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова, асимметрии и эксцесса. Были рассчитаны средние значения, медианы, стандартные отклонения, максимальные и минимальные значения, верхние и нижние квартили для всех показателей мпМРТ в группе ВЭ и группе сравнения. Для проверки статистических гипотез с использованием непараметрических критериев для оценки значимости различий между независимыми выборками с распределением, отличным от нормального, использовался U-критерий Манна-Уитни (уровень значимости 0,05), для нормально распределенных значений – t-критерий Стьюдента. При оценке значимости различий показателей в 3 и более группах при нормальном законе распределения использовался однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, при распределении, отличном от нормального, проводился непараметрический ANOVA тест с использованием критерия Краскела-Уоллиса.

При анализе показателей в разные периоды ВЭ (острый, ранней и поздней реконвалесценции) использовался для нормально распределенных значений t-критерий Стьюдента для связанных выборок, для показателей, отличных от нормального закона распределения – ANOVA для связанных выборок с использованием критерия Фридмана и Кендалла. Для повышения точности выводов в данном случае дополнительно применялся метод поправки Бонферрони на множественную проверку гипотез

Для построения классификационной модели исходов заболевания в острый период ВЭ проводилось многофакторное моделирование с использованием дискриминантного анализа. На основе выявленных детерминант разрабатывалась модель прогноза в форме линейных дискриминантных функций, число которых равно числу классифицируемых групп.

Для оценки прогностической значимости отдельных показателей мпМРТ в остром периоде ВЭ в отношении исходов заболевания проводился ROC-анализ с оценкой их специфичности и чувствительности, величины площади под кривой (AUROC) для определения предсказательной способности. Определялось пороговое значение показателя при оптимальном соотношении чувствительности и специфичности.

ГЛАВА 3. НОРМАТИВНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ МЕТОДИК МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ У ДЕТЕЙ

Был проведен анализ показателей ФА, ИКД различных анатомических структур головного мозга и соотношения спектров при МР-спектроскопии у детей группы сравнения различного возраста, у которых не выявлено изменений вещества ГМ при мультипараметрической МРТ, с целью дальнейшего изучения процессов развития и миелинизации структур головного мозга, а также применения данных значений как референсных при диагностике нейроинфекционной и иной патологии ГМ у детей в клинической практике.

3.1 Нормативные значения фракционной анизотропии у детей

Фракционная анизотропия в первую очередь демонстрирует сохранность проводящих путей белого вещества головного мозга и степень нарушения их функции при различных патологических процессах. Однако, как количественный метод, ФА может применяться в качестве ориентировочного метода оценки состояния серого вещества на уровне неокортекса и в области базальных ганглиев и может использоваться как косвенный показатель проявлений отека или его отсутствия, степени зрелости вещества головного мозга в сравнении с нормативными значениями в различные периоды жизни ребенка (Bouix S, et al., 2013).

При сравнении показателей ФА среди мальчиков и девочек было определено достоверное различие ФА в сером веществе M4 на уровне лучистого венца (ОИ M4_сер_ЛВ), в остальных ОИ гендерных различий не выявлено (Рисунок 9).

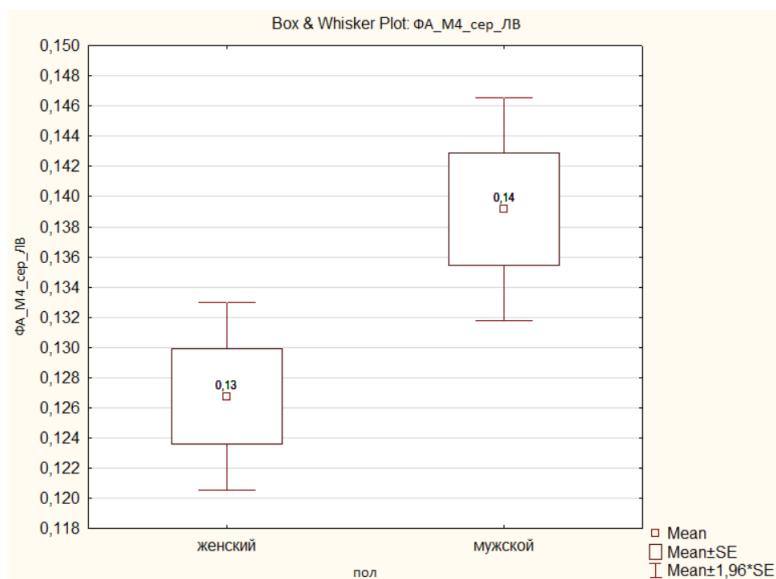


Рисунок 9 – Сравнение показателей фракционной анизотропии в сером веществе участка М4 на уровне лучистого венца

Среднее значение ФА у девочек $0,13 \pm 0,03$, у мальчиков $0,14 \pm 0,04$ ($p=0,01$). Средние значения ФА всех ОИ различных возрастов представлены в таблице (Таблица 6) и на рисунке (Рисунок 10).

Таблица 6 – Средние значения ФА среди всех детей

Область измерения	M±SD	min – max
	1	2
ФА_M1_БГ	$0,49 \pm 0,07$	$0,26 – 0,62$
ФА_M2_БГ	$0,52 \pm 0,08$	$0,25 – 0,67$
ФА_M3_БГ	$0,53 \pm 0,07$	$0,30 – 0,67$
ФА_I_БГ	$0,15 \pm 0,04$	$0,07 – 0,25$
ФА_L_БГ	$0,14 \pm 0,03$	$0,05 – 0,22$
ФА_IC_БГ	$0,66 \pm 0,04$	$0,50 – 0,78$
ФА_C_БГ	$0,15 \pm 0,04$	$0,07 – 0,27$
ФА_M4_бел_ЛВ	$0,50 \pm 0,08$	$0,23 – 0,65$
ФА_M4_сер_ЛВ	$0,13 \pm 0,04$	$0,06 – 0,49$
ФА_M5_ЛВ	$0,51 \pm 0,07$	$0,31 – 0,69$
ФА_M6_ЛВ	$0,52 \pm 0,07$	$0,32 – 0,67$
ФА_T_ЗМА	$0,22 \pm 0,04$	$0,08 – 0,33$
ФА_OL_БГ_ЗМА	$0,51 \pm 0,08$	$0,24 – 0,68$
ФА_M_сер_ЗМА	$0,32 \pm 0,06$	$0,13 – 0,49$
ФА_M_бел_ЗМА	$0,68 \pm 0,05$	$0,53 – 0,78$

Продолжение таблицы 6

1	2	3
ФА_TL_ЗМА	$0,54 \pm 0,05$	$0,41 - 0,66$
ФА_PS_сер_ЗМА	$0,30 \pm 0,06$	$0,15 - 0,58$
ФА_PS_бел_ЗМА	$0,65 \pm 0,08$	$0,41 - 0,78$
ФА_Cer_сер_ЗМА	$0,19 \pm 0,03$	$0,11 - 0,26$
ФА_Cer_ножки_ЗМА	$0,69 \pm 0,04$	$0,58 - 0,82$
ФА_FL_БГ	$0,51 \pm 0,07$	$0,30 - 0,68$

Примечание: М – среднее значение, SD – стандартное отклонение, min – минимальное значение, max – максимальное значение

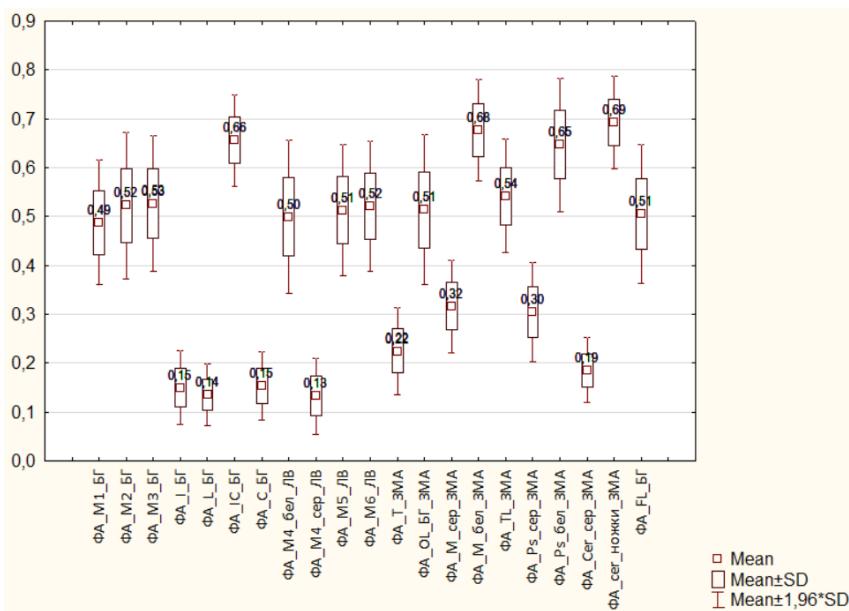


Рисунок 10 – Средние показатели фракционной анизотропии среди всех детей в различных областях интереса (21 точка измерений фракционной анизотропии)

Из таблицы 6 и рисунка 10 видно, что более высокие значения ФА соответствуют общепринятым значениям в различных анатомических областях белого вещества и соответственно более низкие значения – в сером веществе.

При сравнении показателей ФА среди разных возрастов были выявлены статистически значимые различия. Так, при сравнении ФА у детей в группе грудного и раннего детского возраста (Таблица 7) у детей второй группы было выявлено достоверное повышение ФА в области внутренней капсулы (ФА_IC_БГ) и в сером веществе среднего мозга (ФА_M_сер_ЗМА), что представлено на рисунке (Рисунок 11) и может соответствовать формированию коммуникативности серого и белого вещества с сохранением волокон белого вещества в области разви-

вающихся ядер, а также высокому содержанию воды в клетках мозга в данный период развития ребенка.

Таблица 7 – Показатели ФА у детей грудного и раннего детского возраста

Область измерения	ФА у детей грудного возраста, $M \pm SD$	ФА у детей раннего детского возраста, $M \pm SD$	Значение р
ФА_M1_БГ	0,44±0,08	0,44±0,06	1,00
ФА_M2_БГ	0,46±0,04	0,47±0,06	0,88
ФА_M3_БГ	0,47±0,08	0,45±0,06	0,28
ФА_I_БГ	0,16±0,05	0,14±0,02	0,07
ФА_L_БГ	0,14±0,04	0,15±0,03	0,54
ФА_IC_БГ	0,59±0,06*	0,64±0,05*	0,02
ФА_C_БГ	0,14±0,02	0,13±0,03	0,16
ФА_M4_бел_ЛВ	0,44±0,07	0,43±0,09	0,64
ФА_M4_сер_ЛВ	0,13±0,03	0,12±0,03	0,43
ФА_M5_ЛВ	0,45±0,06	0,46±0,05	0,63
ФА_M6_ЛВ	0,45±0,06	0,48±0,05	0,16
ФА_T_ЗМА	0,21±0,05	0,20±0,02	0,48
ФА_OL_БГ_ЗМА	0,45±0,09	0,46±0,06	0,76
ФА_M_сер_ЗМА	0,25±0,05*	0,30±0,06*	0,04
ФА_M_бел_ЗМА	0,60±0,06	0,63±0,05	0,13
ФА_TL_ЗМА	0,44±0,08	0,48±0,05	0,07
ФА_PS_сер_ЗМА	0,29±0,06	0,28±0,06	0,75
ФА_PS_бел_ЗМА	0,63±0,1	0,62±0,05	0,74
ФА_Cer_сер_ЗМА	0,18±0,04	0,18±0,04	0,95
ФА_Cer_ножки_ЗМА	0,66±0,06	0,69±0,04	0,12
ФА_FL_БГ	0,43±0,08	0,46±0,06	0,24

Примечание: * значение р <0,05 между группами детей, M – среднее значение, SD – стандартное отклонение

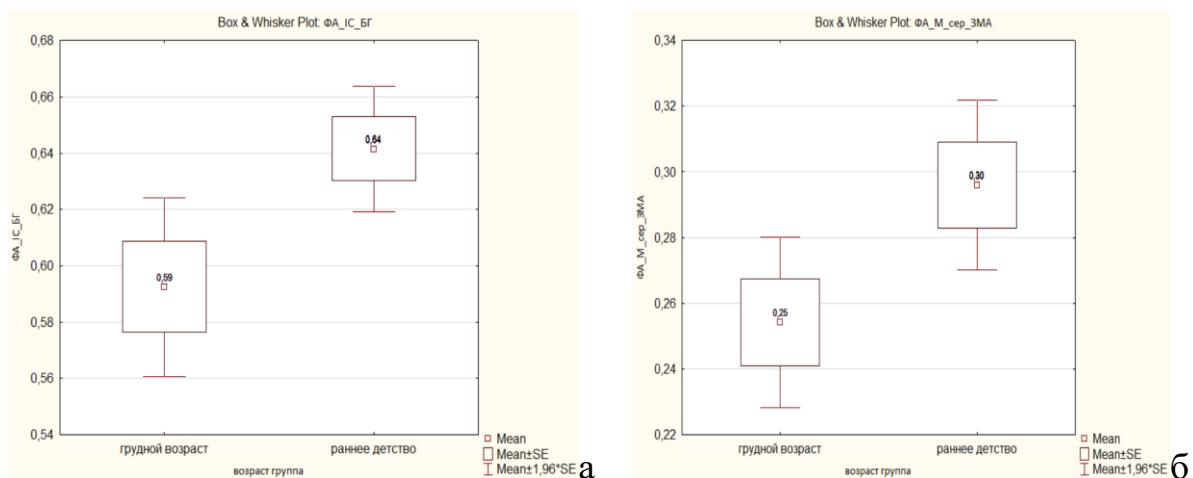


Рисунок 11 – Различия показателей фракционной анизотропии среди детей грудного и раннего детского возраста (а – область интереса внутренней капсулы, б – область интереса серого вещества среднего мозга)

При сравнении показателей ФА среди детей раннего детского и дошкольного возраста (Таблица 8) было выявлено статистически значимое повышение ФА с возрастом в области МЗ на уровне базальных ганглиев ($\Phi A_M3_БГ$), в области хвостатого ядра ($\Phi A_C_БГ$), в сером веществе М4 на уровне лучистого венца ($\Phi A_M4_сер_ЛВ$), в белом веществе среднего мозга ($\Phi A_M_бел_3МА$), в области таламуса ($\Phi A_TL_3МА$), в сером веществе моста ($\Phi A_Ps_сер_3МА$).

Таблица 8 – Показатели фракционной анизотропии у детей раннего детского и дошкольного возраста

Область измерения	ΦA у детей раннего детского возраста, $M\pm SD$	ΦA у детей дошкольного возраста, $M\pm SD$	Значение р
1	2	3	4
$\Phi A_M1_БГ$	$0,44\pm0,06$	$0,47\pm0,07$	0,12
$\Phi A_M2_БГ$	$0,47\pm0,06$	$0,49\pm0,1$	0,23
$\Phi A_M3_БГ$	$0,45\pm0,06^*$	$0,5\pm0,09^*$	0,01
$\Phi A_I_БГ$	$0,14\pm0,02$	$0,15\pm0,04$	0,13
$\Phi A_L_БГ$	$0,15\pm0,03$	$0,14\pm0,03$	0,20
$\Phi A_IC_БГ$	$0,64\pm0,05$	$0,65\pm0,05$	0,74
$\Phi A_C_БГ$	$0,13\pm0,03^{**}$	$0,16\pm0,03^{**}$	<0,001
$\Phi A_M4_бел_ЛВ$	$0,43\pm0,09$	$0,47\pm0,1$	0,06

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4
ФА_M4_сер_ЛВ	0,12±0,03*	0,14±0,05*	0,05
ФА_M5_ЛВ	0,46±0,05	0,48±0,08	0,22
ФА_M6_ЛВ	0,48±0,05	0,49±0,08	0,56
ФА_T_ЗМА	0,20±0,02	0,22±0,05	0,23
ФА_OL_БГ_ЗМА	0,46±0,06	0,48±0,09	0,53
ФА_M_сер_ЗМА	0,30±0,06	0,31±0,05	0,36
ФА_M_бел_ЗМА	0,63±0,05**	0,67±0,05**	<0,001
ФА_TL_ЗМА	0,48±0,05**	0,53±0,04**	<0,001
ФА_PS_сер_ЗМА	0,28±0,06*	0,31±0,04*	0,01
ФА_PS_бел_ЗМА	0,62±0,05	0,65±0,08	0,09
ФА_Cer_сер_ЗМА	0,18±0,04	0,18±0,03	0,06
ФА_Cer_ножки_ЗМА	0,69±0,04	0,69±0,05	0,56
ФА_FL_БГ	0,46±0,06	0,48±0,08	0,26

Примечание: *значение $p < 0,05$ между группами детей, **значение $p < 0,001$ между группами детей, M – среднее значение, SD – стандартное отклонение

Из таблицы 8 следует, что коммуникативные возможности головного мозга продолжают формироваться и в периоде раннего детства и в дошкольном периоде. Базальные ганглии, таламус и часть коры затылочных долей, и средний мозг демонстрируют признаки повышенного содержания проводящих волокон белого вещества в данных областях и подготовки к окончательному формированию анатомически неоднородных областей со сложившейся структурой серого и белого вещества.

Показатели ФА у детей школьного возраста в сравнении с ранним детским (Таблица 9) и дошкольным возрастом (Таблица 10) также статистически значимо выше в большинстве ОИ. Однако в области чечевицеобразного ядра ФА в группе детей школьного возраста ниже, чем в группе раннего детского и дошкольного возраста (Рисунок 12). Также не выявлено различий по ФА между данными группами в области серого вещества мозжечка и его ножек, между группой дошкольного и школьного возраста различия в области серого и белого вещества моста также статистически не значимы.

Таблица 9 – Показатели фракционной анизотропии у детей раннего детского и школьного возраста

Область измерения	ФА у детей раннего детского возраста $M \pm SD$	ФА у детей школьного возраста $M \pm SD$	Значение р
ФА_M1_БГ	0,44±0,06**	0,51±0,05**	<0,001
ФА_M2_БГ	0,47±0,06**	0,55±0,06**	<0,001
ФА_M3_БГ	0,45±0,06**	0,55±0,05**	<0,001
ФА_I_БГ	0,14±0,02	0,15±0,04	0,24
ФА_L_БГ	0,15±0,03**	0,13±0,03**	<0,001
ФА_IC_БГ	0,64±0,05*	0,67±0,04*	0,01
ФА_C_БГ	0,13±0,03**	0,15±0,04**	<0,001
ФА_M4_бел_ЛВ	0,43±0,09**	0,52±0,06**	<0,001
ФА_M4_сер_ЛВ	0,12±0,03	0,13±0,04	0,25
ФА_M5_ЛВ	0,46±0,05**	0,54±0,05**	<0,001
ФА_M6_ЛВ	0,48±0,07**	0,54±0,05**	<0,001
ФА_T_ЗМА	0,2±0,02**	0,23±0,04**	<0,001
ФА_OL_БГ_ЗМА	0,46±0,06**	0,54±0,06**	<0,001
ФА_M_сер_ЗМА	0,30±0,06**	0,33±0,04**	<0,001
ФА_M_бел_ЗМА	0,63±0,05**	0,69±0,05**	<0,001
ФА_TL_ЗМА	0,48±0,05**	0,56±0,05**	<0,001
ФА_PS_сер_ЗМА	0,28±0,06*	0,31±0,05*	<0,05
ФА_PS_бел_ЗМА	0,62±0,05*	0,65±0,06*	0,03
ФА_Cer_сер_ЗМА	0,18±0,04	0,18±0,03	0,55
ФА_Cer_ножки_ЗМА	0,69±0,04	0,70±0,04	0,35
ФА_FL_БГ	0,46±0,06**	0,53±0,06**	<0,001

Приечание: *значение р <0,05 между группами детей, ** значение р <0,001 между группами детей, M – среднее значение, SD – стандартное отклонение

Таблица 10 – Показатели фракционной анизотропии у детей дошкольного и школьного возраста

Область измерения	ФА у детей дошкольного возраста $M \pm SD$	ФА у детей школьного возраста $M \pm SD$	Значение р
1	2	3	4
ФА_M1_БГ	0,47±0,07**	0,51±0,05**	<0,001

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4
ФА_M2_БГ	0,49±0,1**	0,55±0,06**	<0,001
ФА_M3_БГ	0,50±0,09**	0,55±0,05**	<0,001
ФА_I_БГ	0,15±0,04	0,15±0,04	0,42
ФА_L_БГ	0,14±0,03*	0,13±0,03*	0,02
ФА_IC_БГ	0,65±0,05**	0,67±0,04**	<0,001
ФА_C_БГ	0,16±0,03	0,15±0,04	0,13
ФА_M4_бел_ЛВ	0,47±0,10**	0,52±0,06**	<0,001
ФА_M4_сер_ЛВ	0,14±0,05*	0,13±0,04*	0,06
ФА_M5_ЛВ	0,48±0,08**	0,54±0,05**	<0,001
ФА_M6_ЛВ	0,49±0,08**	0,54±0,05**	<0,001
ФА_T_ЗМА	0,22±0,05*	0,23±0,04*	0,01
ФА_OL_БГ_ЗМА	0,48±0,09**	0,54±0,06**	<0,001
ФА_M_сер_ЗМА	0,31±0,05*	0,33±0,04*	0,01
ФА_M_бел_ЗМА	0,67±0,05*	0,69±0,05*	0,02
ФА_TL_ЗМА	0,53±0,04**	0,56±0,05**	<0,001
ФА_PS_сер_ЗМА	0,31±0,04	0,31±0,05	0,28
ФА_PS_бел_ЗМА	0,65±0,08	0,65±0,06	0,96
ФА_Cer_сер_ЗМА	0,18±0,03	0,18±0,03	0,06
ФА_Cer_ножки_ЗМА	0,69±0,05	0,70±0,04	0,78
ФА_FL_БГ	0,48±0,08**	0,53±0,06**	<0,001

Примечание: *значение $p < 0,05$ между группами детей, **значение $p < 0,001$ между группами детей, M – среднее значение, SD – стандартное отклонение

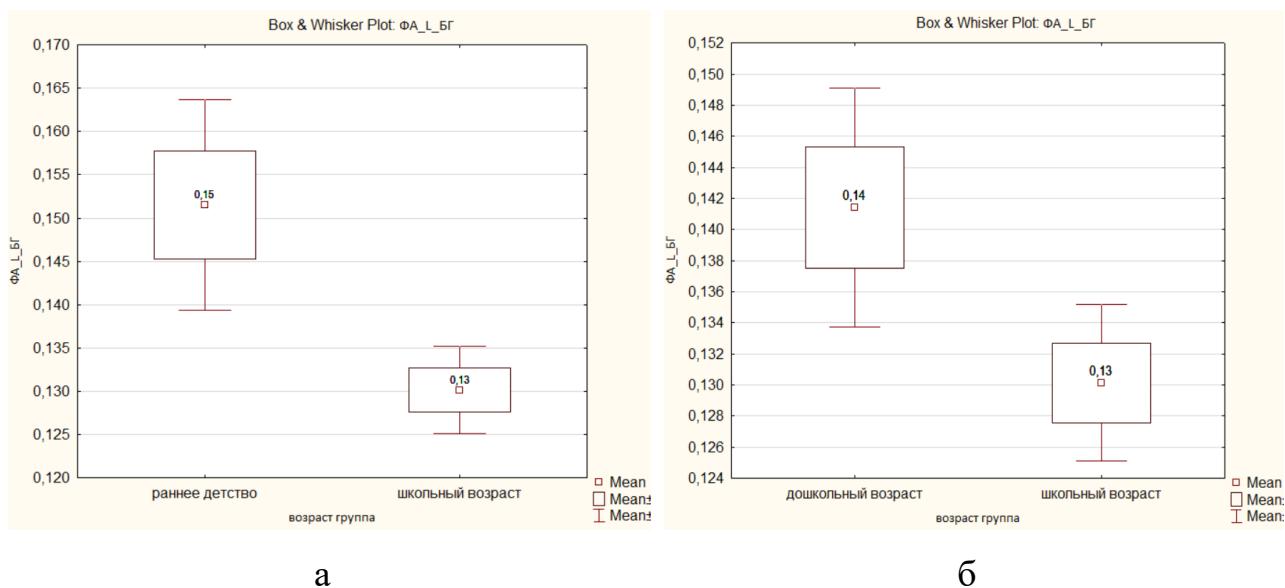


Рисунок 12 – Показатель фракционной анизотропии в области чечевицеобразного ядра на уровне базальных ганглиев в группе детей школьного возраста ниже, чем в группе детей раннего детского возраста (а) и дошкольного возраста (б)

Из таблиц 9 и 10 видно, что к школьному возрасту (с 7 лет) значения показателей фракционной анизотропии перестают меняться в области мозжечка, моста, что может свидетельствовать о завершении коммуникативных процессов развития до 7 лет на уровне ствола или заднего мозга. Вне зависимости от возраста в сером веществе в области М4, чечевицеобразном ядре, хвостатом ядре, островковой доле, таламусе и сером веществе среднего мозга, моста и мозжечка значения ФА ниже, чем в остальных областях (Рисунок 13).

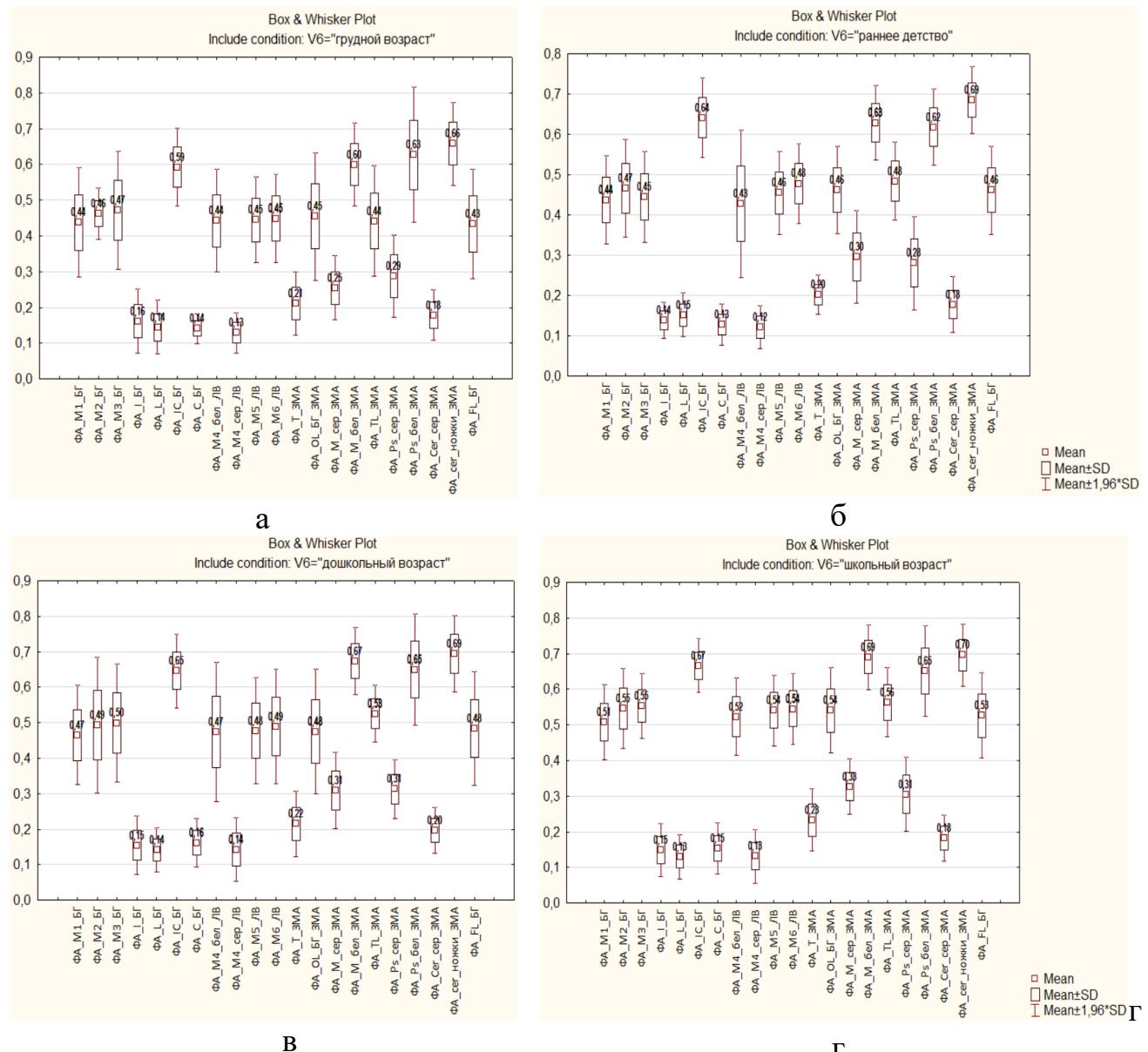


Рисунок 13 – Показатели фракционной анизотропии в различные возрастные периоды обследованных детей в зависимости от анатомической локализации: а – у детей грудного возраста (до 1 года); б – у детей раннего детского возраста (1–3 года); в – у детей дошкольного возраста (3–7 лет); г – у детей старше 7 лет

Таким образом, в связи со стабильно низким значением ФА в области М4, чечевицеобразном ядре, хвостатом ядре, островковой доле, таламусе и сером веществе среднего мозга, моста и мозжечка можно утверждать, что наиболее важные центры регулировки жизнедеятельности сформированы при рождении, существенных изменений по коммуникативности в них и наличия в них белого вещества не наблюдается. Учитывая данную особенность созревания головного мозга, становится крайне важной проблема своевременного выявления патологических состояний при ВЭ, локализованных на уровне базальных ганглиев, таламуса и ствола мозга.

3.2 Нормативные значения измеряемого коэффициента диффузии у детей

При сравнении показателей ИКД среди мальчиков и девочек было определено достоверное различие ИКД в области М3 на уровне базальных ганглиев (ОИ М3_БГ), в остальных ОИ гендерных различий не выявлено (Рисунок 14).

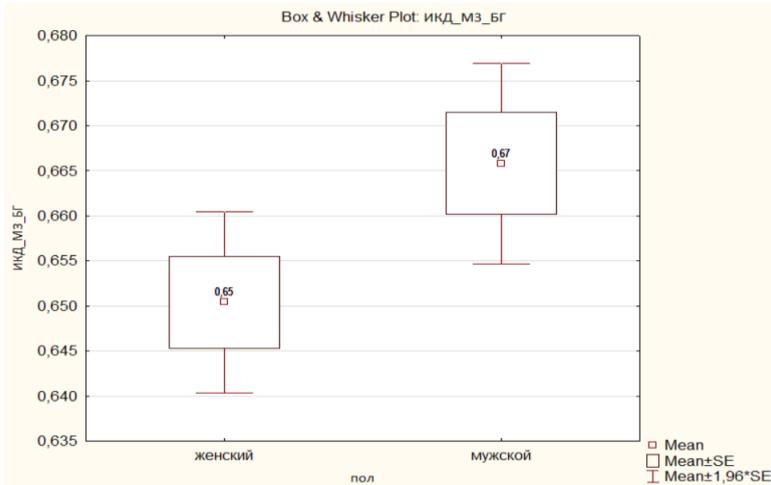


Рисунок 14 – Различия показателя измеряемого коэффициента диффузии среди мальчиков и девочек в области М3 на уровне базальных ганглиев, среднее значение измеряемого коэффициента диффузии у девочек $0,65 \pm 0,06 \times 10^{-3}$ $\text{мм}^2/\text{с}$, у мальчиков $0,67 \pm 0,06 \times 10^{-3}$ $\text{мм}^2/\text{с}$ ($p=0,04$)

Из рисунка 14 следует, что показатели ИКД у девочек на уровне базальных ганглиев ниже, чем у мальчиков во всех возрастах, что может соответствовать меньшей гидрофильтрности данных структур у них.

Средние значения ИКД всех ОИ различных возрастов представлены в таблице (Таблица 11) и на рисунке (Рисунок 15).

Таблица 11 – Средние значения измеряемого коэффициента диффузии среди всех детей

Область измерения	ИКД $M \pm SD$	min – max
ИКД_M1_БГ	0,78±0,06	0,61-0,98
ИКД_M2_БГ	0,68±0,06	0,55-0,92
ИКД_M3_БГ	0,66±0,06	0,50-0,82
ИКД_I_БГ	0,72±0,06	0,61-0,96
ИКД_L_БГ	0,71±0,09	0,51-1,07
ИКД_IC_БГ	0,81±0,06	0,64-1,02
ИКД_C_БГ	0,69±0,07	0,56-1,05
ИКД_M4_бел_ЛВ	0,70±0,08	0,55-1,14
ИКД_M4_сер_ЛВ	0,71±0,06	0,60-0,88
ИКД_M5_ЛВ	0,72±0,07	0,59-1,07
ИКД_M6_ЛВ	0,70±0,08	0,50-0,94
ИКД_T_ЗМА	0,72±0,08	0,55-0,92
ИКД_OL_БГ_ЗМА	0,72±0,08	0,58-1,09
ИКД_M_сер_ЗМА	0,68±0,07	0,48-0,9
ИКД_M_бел_ЗМА	0,70±0,06	0,56-0,89
ИКД_TL_ЗМА	0,63±0,05	0,50-0,89
ИКД_PS_сер_ЗМА	0,62±0,06	0,47-0,86
ИКД_PS_бел_ЗМА	0,75±0,08	0,60-1,04
ИКД_Ser_сер_ЗМА	0,63±0,05	0,5-0,89
ИКД_Ser_ножки_ЗМА	0,62±0,06	0,47-0,86
ИКД_FL_БГ	0,75±0,08	0,50-1,04

Примечание: M – среднее значение ($\times 10^{-3}$ $\text{мм}^2/\text{с}$), SD – стандартное отклонение, min – минимальное значение, max – максимальное значение

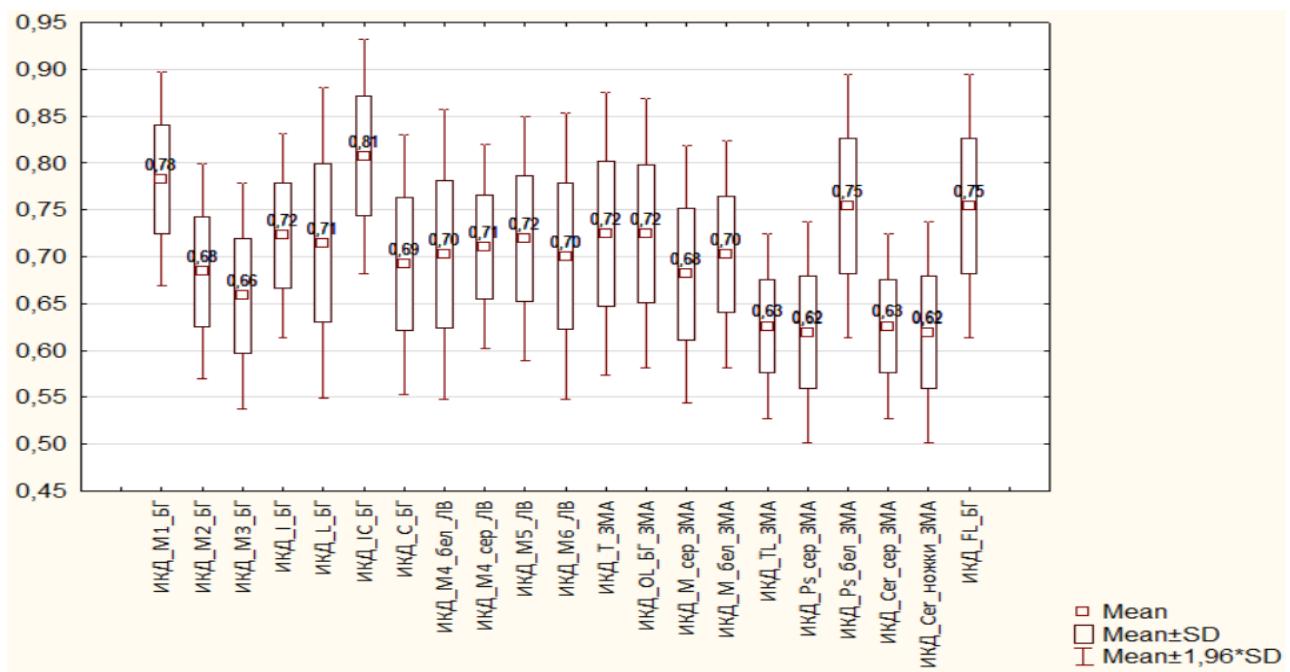


Рисунок 15 – Показатели измеряемого коэффициента диффузии в 21 точке измерения среди всех детей из группы сравнения

При сравнении ИКД у детей грудного и раннего детского возрастов (Таблица 12) с увеличением возраста отмечается достоверное снижение ИКД в области М1 на уровне базальных ганглиев, внутренней капсулы и хвостатого ядра, М5 на уровне лучистого венца, затылочной доли на уровне базальных ганглиев, серого и белого вещества среднего мозга, серого вещества моста и белого вещества ножек мозжечка, в остальных ОИ достоверных различий не получено.

Таблица 12 – Показатели измеряемого коэффициента диффузии у детей грудного и раннего детского возраста

Область измерения	ИКД у детей грудного возраста M±SD	ИКД у детей раннего детского возраста M±SD	Значение р
1	2	3	4
ИКД_M1_БГ	0,86±0,07*	0,81±0,04*	0,01
ИКД_M2_БГ	0,76±0,08	0,73±0,05	0,2
ИКД_M3_БГ	0,70±0,08	0,69±0,05	0,69
ИКД_I_БГ	0,80±0,08	0,76±0,04	0,08

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4
ИКД_L_БГ	0,86±0,13	0,83±0,06	0,27
ИКД_IC_БГ	0,90±0,07*	0,86±0,04*	0,05
ИКД_C_БГ	0,83±0,13*	0,76±0,06*	0,05
ИКД_M4_бел_ЛВ	0,84±0,13	0,79±0,05	0,14
ИКД_M4_сер_ЛВ	0,77±0,07	0,74±0,04	0,13
ИКД_M5_ЛВ	0,83±0,1*	0,78±0,05*	0,05
ИКД_M6_ЛВ	0,73±0,06	0,75±0,07	0,38
ИКД_T_ЗМА	0,77±0,08	0,76±0,08	0,71
ИКД_OL_БГ_ЗМА	0,87±0,13*	0,80±0,07*	0,05
ИКД_M_сер_ЗМА	0,74±0,07*	0,69±0,05*	0,05
ИКД_M_бел_ЗМА	0,77±0,08*	0,72±0,06*	0,02
ИКД_TL_ЗМА	0,68±0,06	0,66±0,02	0,27
ИКД_PS_сер_ЗМА	0,71±0,08*	0,65±0,06*	0,01
ИКД_PS_бел_ЗМА	0,88±0,11	0,83±0,07	0,08
ИКД_Cer_сер_ЗМА	0,68±0,06	0,66±0,02	0,27
ИКД_Cer_ножки_ЗМА	0,71±0,08*	0,65±0,06*	0,01
ИКД_FL_БГ	0,88±0,11	0,83±0,07	0,08

Примечание: *значение $p < 0,05$ между группами детей, М – среднее значение ($\times 10^3$ $\text{мм}^2/\text{с}$), SD – стандартное отклонение

Из таблицы 12 следует, что имеется постепенное снижение гидрофильтности головного мозга со снижением показателей ИКД структур среднего и заднего мозга, при этом анатомические структуры больших полушарий по-прежнему гидрофильтны.

При сравнении ИКД у детей раннего детского и дошкольного возрастов (Таблица 13) с увеличением возраста также отмечается достоверное снижение ИКД в области M2 на уровне базальных ганглиев, островковой доли, чечевицеобразного ядра, внутренней капсулы и хвостатого ядра, M4 белого вещества и M5 на уровне лучистого венца, затылочной и лобных долей на уровне базальных ганглиев, серого и белого вещества моста, белого вещества ножек мозжечка, в остальных ОИ достоверных различий не получено.

Таблица 13 – Показатели измеряемого коэффициента диффузии у детей раннего детского и дошкольного возраста

Область измерения	ИКД у детей раннего детского возраста $M \pm SD$	ИКД у детей дошкольного возраста $M \pm SD$	Значение р
ИКД_M1_БГ	0,81±0,04	0,81±0,05	0,9
ИКД_M2_БГ	0,73±0,05*	0,70±0,04*	0,01
ИКД_M3_БГ	0,69±0,05	0,68±0,06	0,6
ИКД_I_БГ	0,76±0,04*	0,73±0,06*	0,03
ИКД_L_БГ	0,83±0,06**	0,74±0,06**	<0,001
ИКД_IC_БГ	0,86±0,04*	0,82±0,06*	0,01
ИКД_C_БГ	0,76±0,06**	0,70±0,06**	<0,001
ИКД_M4_бел_ЛВ	0,79±0,05**	0,73±0,07**	<0,001
ИКД_M4_сер_ЛВ	0,74±0,04	0,73±0,05	0,31
ИКД_M5_ЛВ	0,78±0,05*	0,75±0,05*	0,01
ИКД_M6_ЛВ	0,75±0,07	0,72±0,09	0,12
ИКД_T_ЗМА	0,76±0,08	0,74±0,06	0,18
ИКД_OL_БГ_ЗМА	0,80±0,07**	0,74±0,05**	<0,001
ИКД_M_сер_ЗМА	0,69±0,05	0,69±0,08	0,67
ИКД_M_бел_ЗМА	0,72±0,06	0,72±0,06	0,66
ИКД_TL_ЗМА	0,66±0,02	0,63±0,06	0,07
ИКД_PS_сер_ЗМА	0,65±0,06*	0,61±0,06*	0,02
ИКД_PS_бел_ЗМА	0,83±0,07**	0,76±0,07**	<0,001
ИКД_Cer_сер_ЗМА	0,66±0,02	0,63±0,06	0,07
ИКД_Cer_ножки_ЗМА	0,65±0,06*	0,61±0,06*	0,02
ИКД_FL_БГ	0,83±0,07**	0,76±0,07**	<0,001

Примечание: *значение р <0,05 между группами детей, **значение р <0,001 между группами детей, M – среднее значение ($\times 10^3$ $\text{мм}^2/\text{с}$), SD – стандартное отклонение

Из таблицы 13 следует, что с возрастом постепенно продолжают терять гидрофильность структуры базальных ганглиев и моста, в дошкольном периоде становятся заметны изменения и в мозжечке.

При сравнении ИКД у детей раннего детского и школьного возраста отмечается достоверное снижение ИКД у детей старше 7 лет, за исключением области серого вещества среднего мозга (Таблица 14).

Таблица 14 – Показатели измеряемого коэффициента диффузии у детей раннего детского и школьного возраста

Область измерения	ИКД у детей раннего детского возраста $M \pm SD$	ИКД у детей школьного возраста $M \pm SD$	Значение р
ИКД_M1_БГ	0,81±0,04**	0,76±0,05**	<0.001
ИКД_M2_БГ	0,73±0,05**	0,67±0,05**	<0.001
ИКД_M3_БГ	0,69±0,05**	0,64±0,06**	<0.001
ИКД_I_БГ	0,76±0,04**	0,71±0,05**	<0.001
ИКД_L_БГ	0,83±0,06**	0,68±0,06**	<0.001
ИКД_IC_БГ	0,86±0,04**	0,79±0,06**	<0.001
ИКД_C_БГ	0,76±0,06**	0,67±0,05**	<0.001
ИКД_M4_бел_ЛВ	0,79±0,05**	0,67±0,05**	<0.001
ИКД_M4_сер_ЛВ	0,74±0,04**	0,69±0,05**	<0.001
ИКД_M5_ЛВ	0,78±0,05**	0,69±0,05**	<0.001
ИКД_M6_ЛВ	0,75±0,07**	0,69±0,05**	<0.001
ИКД_T_ЗМА	0,76±0,08*	0,71±0,08*	0,01
ИКД_OL_БГ_ЗМА	0,80±0,07**	0,70±0,05**	<0.001
ИКД_M_сер_ЗМА	0,69±0,05	0,67±0,07	0,19
ИКД_M_бел_ЗМА	0,72±0,06*	0,69±0,06*	0,04
ИКД_TL_ЗМА	0,66±0,02**	0,61±0,04**	<0.001
ИКД_PS_сер_ЗМА	0,65±0,06*	0,61±0,05*	0,01
ИКД_PS_бел_ЗМА	0,83±0,07**	0,73±0,05**	<0.001
ИКД_Ser_сер_ЗМА	0,66±0,02**	0,61±0,04**	<0.001
ИКД_Ser_ножки_ЗМА	0,65±0,06*	0,61±0,05*	0,01
ИКД_FL_БГ	0,83±0,07**	0,73±0,05**	<0.001

Примечание: *значение р <0,05 между группами детей, **значение р <0,001 между группами детей, M – среднее значение ($\times 10^{-3}$ $\text{мм}^2/\text{с}$), SD – стандартное отклонение

Таким образом, из таблицы 14 следует, что к 7 годам гидрофильтность головного мозга в различных отделах большого мозга, в части среднего и заднего мозга, за исключением среднего мозга, снизилась.

При сравнении ИКД у детей дошкольного и школьного возраста отмечается достоверное снижение ИКД у детей старше 7 лет, за исключением области серого вещества среднего мозга и моста, а также белого вещества ножек мозжечка (Таблица 15).

Таблица 15 – Показатели измеряемого коэффициента диффузии у детей дошкольного и школьного возраста

Область измерения	ИКД у детей дошкольного возраста $M \pm SD$	ИКД у детей школьного возраста $M \pm SD$	Значение р
ИКД М1 БГ	0,81±0,05**	0,76±0,05**	<0.001
ИКД М2 БГ	0,70±0,04**	0,67±0,05**	<0.001
ИКД М3 БГ	0,68±0,06**	0,64±0,06**	<0.001
ИКД I БГ	0,73±0,06**	0,71±0,05**	<0.001
ИКД L БГ	0,74±0,06**	0,68±0,06**	<0.001
ИКД IC БГ	0,82±0,06**	0,79±0,06**	<0.001
ИКД C БГ	0,70±0,06**	0,67±0,05**	<0.001
ИКД M4 бел ЛВ	0,73±0,07**	0,67±0,05**	<0.001
ИКД M4 сер ЛВ	0,73±0,05**	0,69±0,05**	<0.001
ИКД M5 ЛВ	0,75±0,05**	0,69±0,05**	<0.001
ИКД M6 ЛВ	0,72±0,09*	0,69±0,05*	0,01
ИКД T ЗМА	0,74±0,06*	0,71±0,08*	0,02
ИКД OL БГ ЗМА	0,74±0,05**	0,70±0,05**	<0.001
ИКД M сер ЗМА	0,69±0,08	0,67±0,07	0,25
ИКД M бел ЗМА	0,72±0,06**	0,69±0,06**	<0.001
ИКД TL ЗМА	0,63±0,06*	0,61±0,04*	0,01
ИКД PS сер ЗМА	0,61±0,06	0,61±0,05	1,00
ИКД PS бел ЗМА	0,76±0,07**	0,73±0,05**	<0.001
ИКД Cer сер ЗМА	0,63±0,06*	0,61±0,04*	0,01
ИКД Cer ножки ЗМА	0,61±0,06	0,61±0,05	1,00
ИКД FL БГ	0,76±0,07**	0,73±0,05**	<0.001

Примечание: *значение р <0,05 между группами детей, **значение р <0,001 между группами детей, M – среднее значение ($\times 10^{-3}$ $\text{мм}^2/\text{с}$), SD – стандартное отклонение

Суммарные показатели измеряемого коэффициента диффузии всех областей интереса в разных группах возрастов представлены на рисунке (Рисунок 16).

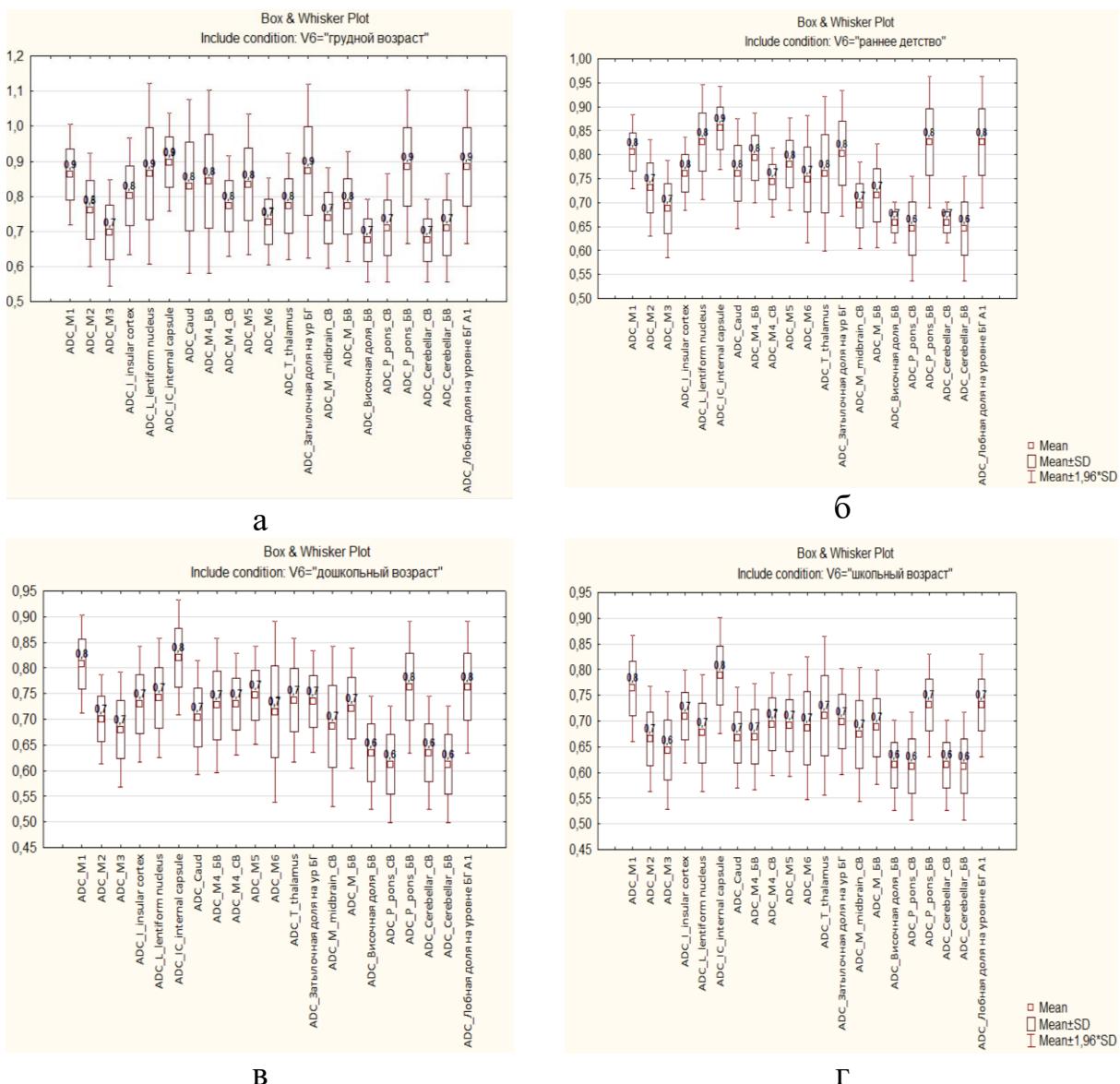


Рисунок 16 – Показатели измеряемого коэффициента диффузии всех областей интереса у детей разных возрастов: а – у детей грудного возраста (до года); б – у детей раннего детского возраста (от 1 до 3 лет); в – у детей дошкольного возраста (от 3 до 7 лет); г – у детей от 7 лет и старше

Таким образом, из таблиц 12–15 и рисунка 16 следует, что основное снижение показателей ИКД в большом мозге достигается к 7 годам, а в среднем и заднем мозге – после 3 лет, что может соответствовать процессу постепенного снижения гидрофильтности головного мозга и его созреванию.

3.3 Нормативные показатели МР-спектроскопии

Средние значения показателей соотношения метаболитов в веществе головного мозга детей группы сравнения при ^1H МР-спектроскопии представлены в таблице 16

Таблица 16 – Средние значения показателей МР-спектроскопии среди всех детей

Метаболиты	$M \pm SD$	min – max
Cho/Cr	$1,31 \pm 0,32$	0,81-2,45
Cho/NAA	$0,63 \pm 0,21$	0,18-2,15
NAA/Cr	$2,10 \pm 0,46$	0,18-3,44

Примечание: M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, min – минимальное значение, max – максимальное значение

Отмечается, что соотношение Cho/Cr у детей старше 7 лет статистически значимо ниже ($1,23 \pm 0,29$, $p < 0,05$) в сравнении с остальными возрастными группами, различия между которыми незначимы (Рисунок 17). По соотношению Cho/Naa нет значимых различий между детьми грудного и раннего детского возраста ($p=0,41$), между детьми дошкольного и школьного возраста ($p=0,18$), тогда как у детей дошкольного и школьного возрастов данное соотношение достоверно ниже в сравнении с детьми младше 3 лет ($p < 0,05$) (Рисунок 18). Достоверных различий NAA/Cr между возрастными группами не получено (Рисунок 19).

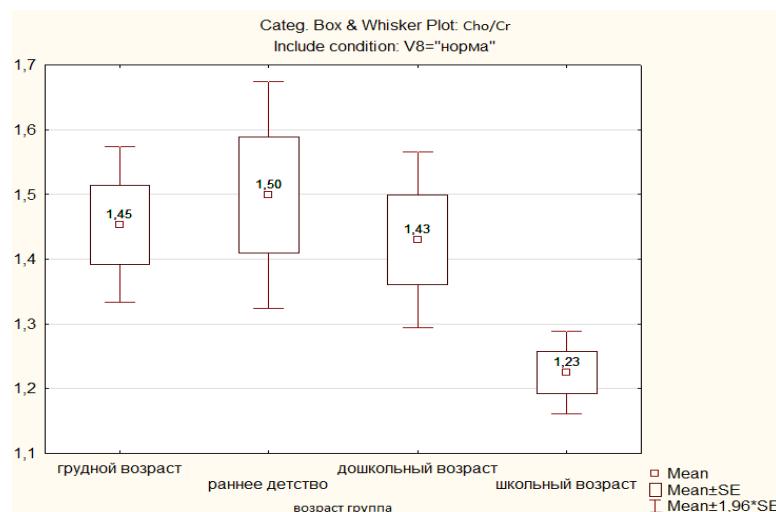


Рисунок 17 – Соотношение метаболитов Cho/Cr у детей разных возрастов

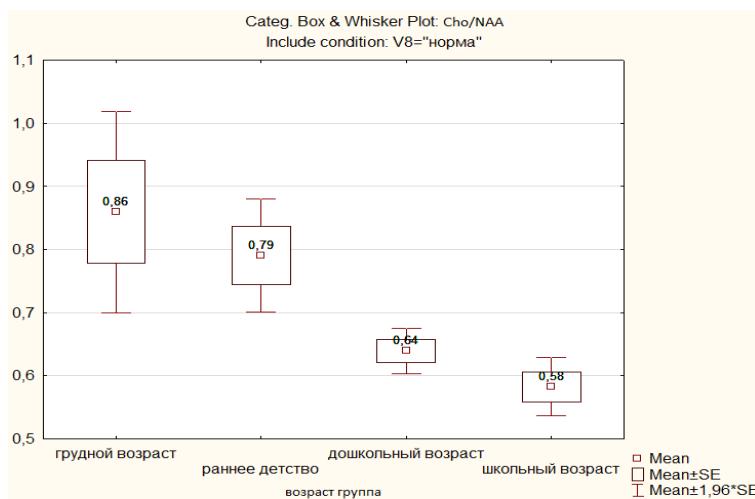


Рисунок 18 – Соотношение метаболитов Cho/Naa в группах детей разных возрастов

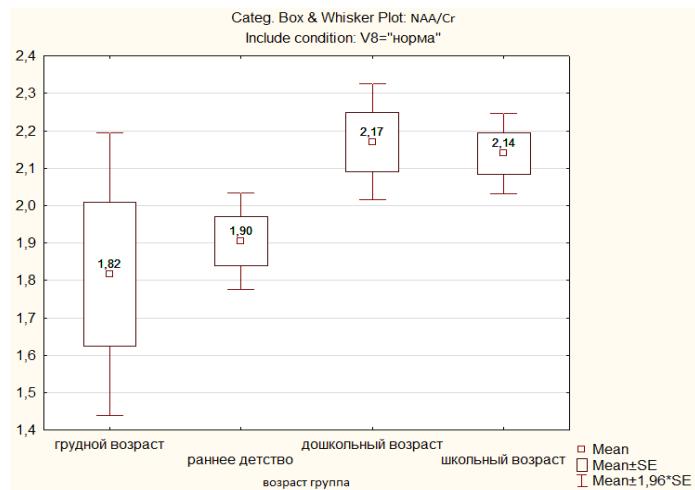


Рисунок 19 – Отсутствие достоверных различий Naa/Cr у детей разных возрастов

Из рисунков 17, 18 и 19 следует, что соотношения метаболитов меняются наиболее заметно в раннем детском и школьном возрасте, стабилизируются мембранны клеток, и тем самым соотношение холина к маркеру нейрональной плотности N-ацетиласпартату постепенно снижается в 3-летнем возрасте, а уровень N-ацетиласпартата и его соотношения к холину и креатину постепенно соответствуют завершению формирования нейрональной плотности вещества головного мозга к 7 годам.

Таким образом, были разработаны нормативные данные по показателям ИКД, ФА и соотношениям основных метаболитов по данным МР-спектроскопии у детей в возрасте от 4 месяцев до 18 лет. Полученные числовые значения включают все основные анатомические и функционально значимые структуры ГМ, соотносясь

как с современными представлениями о физиологии ГМ, так и с областями его артериального кровоснабжения. Данные показатели получены на выборке пациентов, поделенных на различные возрастные группы в соответствии с общепринятой классификацией проф. Шабалова Н.П. Несмотря на относительно небольшую выборку пациентов грудного возраста, во всех остальных группах были получены показатели измеримых характеристик мультипараметрической МРТ, которые возможно в дальнейшем применять в качестве референсных для оценки изменений ГМ у детей при инфекционной и другой патологии.

Основным преимуществом полученных данных является как достаточность выборки пациентов, особенно среди детей дошкольного и школьного возраста, так и предложенный вариант сбора данных, позволяющий в удовлетворительной степени воспроизвести алгоритм получения интересующих значений мультипараметрической-МРТ на любых современных МР-системах. Показатели, полученные в данном исследовании среди детей грудного возраста, несмотря на определенную степень достоверности, тем не менее, требуют дальнейшего изучения ввиду сложности формирования больших выборок у практически здоровых детей по объективным причинам.

Выявленные различия ФА по возрастным группам в области стволовых и подкорковых-корковых структур позволяют судить о более раннем процессе развития и миелинизации ГМ на уровне стволовых структур, таламуса, а также части височной доли. В то же время более длительное и позднее окончательное развитие происходит в корковых структурах больших полушарий (включая неокортекс). Таким образом, получены дополнительные данные, подтверждающие различную степень развития и миелинизации проводящих путей ГМ, коррелирующие с общепринятыми представлениями о постэмбриональном онтогенезе. Данные отличия показателей ФА во многом согласуются с ранее проведенными исследованиями на меньших выборках пациентов старше 6 лет (Pexman J.H. et al., 2000; Barnea-Goraly N. et al., 2005).

Различие в показателях ФА отражает различную степень организации проводящих путей ГМ, что может отражать функциональные особенности различных взаимосвязанных анатомических структур.

В структурах базальных ядер и коры ГМ показатели ФА значительно ниже, чем в белом веществе головного мозга в зонах прохождения трактов, что соответствует имеющимся нейроанатомическим знаниям, где серое вещество демонстрирует преобладание нейронов и соответственно более низкие значения ФА и в связи с отсутствием в них проводящих нервных волокон (Sarnat H.B. et al., 2019).

Также были выявлены более высокие показатели ФА серого вещества варолиева моста и среднего мозга, что говорит об отличии дифференцировки серого и белого веществ в данных структурах, базальных ядрах и больших полушариях в виде сгущения нейронов (ядер) в стволе мозга, расположенных по ходу проводящих путей, содержащих белое вещество. Можно предполагать, что выявленные различия могут отражать состояние головного мозга во время спокойного бодрствования, когда функционально кора менее активна, в то время как стволовые структуры продолжают возбуждаться за счет выполнения витальных функций.

В общем массиве данных отмечаются более высокие средние значения ИКД в сером веществе по сравнению с белым. Различие показателей ИКД между серым и белом веществом ГМ среди всех детей группы сравнения наиболее иллюстративно в области коры (M4) – $0,81 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ против $0,71 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ соответственно. В то же время менее выражены различия между данными показателями в стволовых структурах.

Было выявлено статистически значимое снижение ИКД во всех ОИ, кроме серого вещества моста, у детей дошкольного возраста по отношению к обследованным раннего детского возраста, и, в свою очередь, снижение ИКД в этих ОИ у детей школьного возраста по отношению к детям дошкольного возраста.

Закономерно ниже ИКД у детей школьного возраста по отношению к раннему детскому – наиболее выражены данные изменения на уровне ОИ M4 в белом

веществе ($0,67 \times 10^{-3}$ мм²/с против $0,82 \times 10^{-3}$ мм²/с), на уровне лобных долей ($0,61 \times 10^{-3}$ мм²/с против $0,83 \times 10^{-3}$ мм²/с), височных долей ($0,67 \times 10^{-3}$ мм²/с против $0,80 \times 10^{-3}$ мм²/с). В сером веществе ГМ данные отличия между данными группами наиболее выражены в области чечевицеобразного ядра ($0,66 \times 10^{-3}$ мм²/с против $0,73 \times 10^{-3}$ мм²/с).

Опираясь на современные представления о развитии ГМ, можно предположить обусловленность данных изменений более высоким уровнем организации клеточных структур как белого, так и серого вещества ГМ у детей старшего возраста и соответственно меньшей гидрофильности тканей. Изменения величин ИКД белого вещества ГМ коррелируют с изменением показателей ФА при ДТ-МРТ. В то же время значимые отличия в сером веществе выявились только при измерении ИКД, что обусловлено невысокой чувствительностью ДТ-МРТ к изменениям серого вещества ГМ.

ИКД – наиболее достоверно и доступно собираемые сведения, которые могут быть получены при использовании любого типа МР-томографа. Полученные референсные значения ИКД крайне важны, так как могут быть использованы в практической деятельности на всех уровнях оказания специализированной медицинской помощи детям.

При МР-спектроскопии у обследованных детей школьного возраста было выявлено достоверное снижение отношения Cho/Cr по сравнению со всеми остальными группами и снижение Cho/NAA по сравнению с детьми раннего детского возраста.

Данные сведения позволяют утверждать, что обусловленность изменения соотношений метаболитов снижением уровня непосредственно холина маловероятной (так он является в том числе компонентом клеточных мембран и миелиновых оболочек), и объяснить данные отличия повышением уровней NAA и Cr в сочетании со стабилизацией структур клеточных мембран. Данные метаболиты косвенно свидетельствуют о повышении уровня организации и коннективности структур коры ГМ и, как следствие, активизации метаболических процессов, происходящих в веществе коры ГМ (в которых участвуют как креатин,

так и N-ацетиласпартат). Значимых различий в соотношениях метаболитов между детьми раннего детского и дошкольного возраста выявлено не было.

Важно отметить, что полученные данные по спектроскопии требуют дальнейшего изучения, особенный интерес при котором представляет сопоставление полученных значений со значениями соотношений метаболитов при различных патологических процессах, к которым чувствительна данная методика.

Полученные показатели позволяют оценивать ФА, ИКД и соотношений метаболитов и, как следствие, целостность проводящих путей и других структур ГМ, в частности при распространенных, диффузных изменениях структуры ГМ, при которых сравнение данных показателей в измененных областях с контрлатеральной стороной не представляется корректным.

Потребность в знании подобных показателей также обусловлена современными представлениями о структурно-функциональной общности ГМ и патогенезе различных нозологий. Данные показатели, применительно к определенным диагностическим задачам, позволяют в большей степени рассматривать ГМ как целостную структуру, отдельные элементы которой связаны между собой. При дальнейших научных исследованиях, а также в клинической практике знание референсных значений ФА позволит исключить или подтвердить вовлечение в различные патологические процессы структур ГМ не только на общепринятых структурных последовательностях, но и при помощи ДТ-МРТ. Помимо патологических состояний, сопровождаемых диффузным поражением ГМ, на данный момент, по данным только структурных МР-последовательностей, нельзя достоверно утверждать о полной интактности отделов ГМ, не вовлеченных в очаговый патологический процесс, визуализированный на структурной МРТ.

В клинике нейроинфекционных заболеваний вышеотмеченные представления об организации ГМ в сочетании со знаниями о патогенетических особенностях инфекционной патологии дополнительно указывают на высокую значимость исключения вовлеченности в патологический процесс участков как белого, так и серого вещества ГМ, в которых не визуализируются изменения на структурных МР-последовательностях. Ввиду тяжелого течения и высоких рисков развития

интракраниальных осложнений при некоторых из данных заболеваний (вирусные энцефалиты), ДТ-МРТ обладает потенциально высокой клинической значимостью.

Оценка целостности белого вещества и проводящих путей важна в первую очередь в локализованных при структурной МРТ очагах поражения, однако оценка общих показателей ФА и их корреляция с референсными значениями значима не только с точки зрения оценки тяжести поражения структур ГМ и вовлеченности их в патологический процесс, но и способна влиять на прогноз заболевания, как в острую фазу, так и в долгосрочном периоде реконвалесценции. Методика сбора данных, предложенная в данной работе, за счет упрощения и унификации сбора показателей ФА позволяет расширить сферу практического применения методики ДТ-МРТ в педиатрических инфекционных стационарах.

Несмотря на разную направленность применения отдельных методик мультипараметрической МРТ и их преимущества, и недостатки, необходимо комплексно подходить к интерпретации полученных данных.

Таким образом, полученные нормативные показатели ФА, ИКД и МР-спектроскопии потенциально расширяют возможности диагностического применения мультипараметрической МРТ в педиатрической практике в отношении ко многим клинико-диагностическим задачам.

ГЛАВА 4. СЕМИОТИКА МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПЕРИОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ, СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ЭТИОЛОГИИ

4.1 Семиотика мультипараметрической магнитно-резонансной томографии вирусных энцефалитов у детей в различные периоды заболевания

По данным российских авторов, в структуре энцефалитов у детей 75% от общего числа составляют лейкоэнцефалиты (поражение белого вещества), 17% – полиоэнцефалиты (поражение серого вещества – коры, подкорковых ядер, ядер краинальных нервов), 8% – панэнцефалит (диффузное поражение структур головного мозга) (Скрипченко Н.В. и соавт., 2014). При этом в мировой литературе термин панэнцефалит относится только к подострому склерози-рующему панэнцефалиту (Rocke Z et al., 2022), имеющему хроническое прогредиентное течение. В данном исследовании мы будем говорить только об острых вирусных поражениях независимо от их локализации (белого вещества, серого вещества, смешанном их поражении), где в связи с применением мультипараметрических методик визуализированы очаги поражения с максимальной точностью, и соответственно регистрирующиеся распространенно и в сером и белом веществе. При проведении структурных методов МРТ лучше визуализируется белое вещество, при этом поражения серого вещества также достаточно широко распространены при ВЭ, в исследуемой выборке достаточно большой процент пациентов с поражением как серого, так и белого вещества (70,5%).

4.1.1 Характеристика показателей мультипараметрической МРТ у детей с вирусными энцефалитами

В первые дни острой фазы вирусного энцефалита, как правило до 3-го дня, на фоне инвазии возбудителя в мозговой ткани появляются отёчно-воспа-ли-

тельные изменения, поэтому при выполнении МРТ возможно выявление участков слабого повышения МР-сигнала на ДВИ $b500$ с/мм² и ДВИ $b1000$ с/мм², с незначительным изменением ИКД, с нечеткими контурами.

Предилекционность вирусов и реакция иммунной системы каждого конкретного пациента определяют изначальную локализацию и объем поражения головного мозга. ДТИ показывают снижение фракционной анизотропии в пораженных очагах. Значимых очаговых изменений на Т2-ВИ, FLAIR, Т1-ВИ, Т2-Gre-ВИ, SWI часто не фиксируется, а также не выявляется участков патологического накопления контрастного вещества при проведении внутривенного контрастирования. При проведении Т2-перфузии может визуализироваться кратковременная гипоперфузия пораженного участка мозга со снижением показателей скорости (CBF) и объема (CBV) мозгового кровотока за счет возникающей острой ишемии тканей. При проведении МР-спектроскопии соотношение основных метаболитов NAA, Cho, Cr не меняется, или может отмечаться незначительное снижение N-ацетиласпартата. В очагах поражения может регистрироваться невыраженный пик лактата, зачастую сливающийся с «шумом», также соответствующий формированию ишемических изменений в головном мозге и фиксации анаэробного гликолиза в тканях.

В последующие дни прогрессирует общемозговая и возникает очаговая неврологическая симптоматика, в том числе могут появиться менингеальные симптомы. Подтверждением вирусного характера поражения оболочек и вещества ГМ является обнаружение возбудителя в ликворе и/или крови с помощью ПЦР, лимфоцитарный плеоцитоз, обнаружение IgM, увеличение количества лимфоцитов в крови, наличие менингеальных симптомов, очаговой и общемозговой симптоматики.

В острую фазу ВЭ выполнение Т2*-перфузии чаще демонстрирует уменьшение скорости и объема мозгового кровотока в зоне поражения белого вещества, что обусловлено увеличением объема мозговой ткани за счет отечных изменений и уменьшением пространства для сосудов. В острой фазе участки компенсаторной гиперперфузии в мозговой ткани могут быть выявлены в раннем

постиктальном периоде (после судорожного приступа), как правило, в сером веществе.

Выполнение МР-спектроскопии демонстрирует значимое снижение N-ацетиласпартата – метаболита, который ассоциируется с оценкой общего функционального состояния клеток мозга и является индикатором апоптоза нейронов. В результате этого повышается соотношение Cho/NAA. На фоне активации анаэробного дыхания клеток более четко визуализируется пик лактата, который может быть, как положительным, так и отрицательным.

Цитотоксический отек происходит сразу же после повреждения ткани ГМ, увеличивается объём нейроцитов и глиальных клеток, прежде всего астроцитов – нарушения ГЭБ на этой стадии происходят только в функциональном отношении. Цитотоксический отёк создаёт условия для прогрессирования эндотелиальной дисфункции, разрушаются плотные межклеточные контакты (ПМК), что ведет к грубым нарушениям ионного гомеостаза межклеточной среды нервной ткани и к нарушению градиента осмотического давления как движущей силы при переносе жидкости и питательных веществ через многомембранный систему – ГЭБ. Межклеточные пространства наполняются жидкостью и белками (присоединяется градиент онкотического давления) – формируется вазогенный отёк. Однако даже разбухшие парациеллюлярные пространства имеют размер, не пропускающий форменные элементы крови через ГЭБ, – то есть на этом этапе ещё не будет происходить накопления КВ в очагах. В результате прогрессирования трофических нарушений происходит гибель эндотелиоцитов в выстилке капилляров, анатомическое разрушение ГЭБ и геморрагическое пропитывание ткани мозга. С этого момента может появиться накопление контрастного вещества в очаге.

Получение T2-FLAIR изображений после внутривенного введения контрастного вещества может способствовать лучшей визуализации участков накопления контрастного вещества в оболочках головного мозга, которые будут определяться в виде локально повышенного МР-сигнала. Использование T2-FLAIR после введения контрастного вещества для определения участков внутримозгового накопления контрастного вещества не всегда эффективно, так как патологически-

измененная область (энцефалит) в головном мозге имеет повышенный МР-сигнал. Внутримозговое накопление контрастного вещества на T2-FLAIR+C возможно дифференцировать с использованием методики цифровой субтракции (вычитания) преконтрастных T2-FLAIR из постконтрастных T2-FLAIR+C при условии точного совпадения срезов. Степень снижения ИКД от средних значений белого и серого вещества коррелирует с выраженностю цитотоксических изменений и ухудшает прогноз для больного. В некоторых случаях развивается васкулит с геморрагическим пропитыванием мозговой ткани. Все вышеперечисленные изменения представлены в таблице (Таблица 17).

Таблица 17 – Изменения в головном мозге в зависимости от периода заболевания

Начальные проявления отека ГМ в острый период ВЭ	
Методики МРТ	Фиксируемые изменения
1	2
Структурные ИП	Изменения часто отсутствуют, может быть минимальное ↑ сигнала на Т2-ВИ и FLAIR
ДВИ	↑ сигнала в очагах с неровными контурами, незначительное изменение ИКД
ДТИ	↓ ФА
T2*-перфузия	↓CBV, CBF
МР-спектроскопия	Без изменений, либо незначительное ↓ NAA, может быть пик Lac
Накопление КВ в очагах	Нет
Острый период ВЭ	
Структурные ИП	↑↑ сигнала на Т2-ВИ и FLAIR, может выявляться ламинарный некроз коры ГМ, геморрагия (при SWI)
ДВИ	↑↑↑ сигнала в очагах (при этом часто увеличивается их распространение), сопровождаемого ↓ ИКД при цитотоксическом отеке, и ↑ ИКД при вазогенном отеке
ДТИ	Более выраженное ↓ ФА
T2*-перфузия	↓CBF, CBV при цитотоксическом отеке и ↓CBF, сопровождаемое ↑↑CBV при вазогенном отеке (по типу компенсаторной гиперперфузии)
МР-спектроскопия	↑Cho, ↓NAA → ↑Cho/NAA, может быть пик Lac
Накопление КВ в очагах	+ при повреждении ГЭБ

Продолжение таблицы 17

1	2
Период ранней реконвалесценции ВЭ (15-60 дни)	
Структурные ИП	Уменьшается интенсивность ↑ сигнала на Т2-ВИ и FLAIR, могут отмечаться новые очаги (не всегда отрицательная динамика), появляются признаки кистозно-глиозной перестройки ранее выявленных очагов, может выявляться ламинарный некроз коры ГМ, геморрагия (SWI)
ДВИ	↑ сигнала в участках кистозной перестройки, без снижения ИКД
ДТИ	Стабилизация сниженной ФА либо минимальное ее ↑ в очагах
T2*-перфузия	Восстановление перфузии в сохраненном веществе или отсутствие ее в зоне кистозных изменений
МР-спектроскопия	↑NAA, ↑↓Cho/NAA, пик Lac не выявляется
Накопление КВ в очагах	Чаще не выявляется в очагах, при этом может присутствовать фрагментарное избыточное накопление в оболочках ГМ за счет гиперемии
Период поздней реконвалесценции (или исхода) ВЭ (позже 60 дня)	
Структурные ИП	Стабилизация остаточных глиозных, кистозно-глиозных или кистозно-глиозно-атрофических изменений вещества ГМ. Полностью нивелируются явления отека ГМ. На уровне атрофических изменений может определяться расширение ликворных пространств ГМ.
ДВИ	Интенсивность сигнала и показатели ИКД в очагах соответствуют морфологическому субстрату остаточных изменений (кистозного, кистозно-глиозного либо кистозно-глиозно-атрофического характера)
ДТИ	Более выраженное восстановление ФА в очагах, чаще неполное
T2*-перфузия	Восстановление перфузии, в том числе до неизмененных значений или отсутствие кровотока в разрушенной ткани
МР-спектроскопия	Частично восстанавливается показатель NAA, соотношение Cho/NAA менее выражено ↑, пик Lac отсутствует
Накопление КВ в очагах	Не выявляется в очагах, чаще не выявляется в оболочках (реже частичное нивелирование фрагментарного накопления в оболочках ГМ)

Исходя из данных, представленных в таблице 17, следует отметить, что к

начальным проявлением ВЭ относятся явления отека вещества головного мозга преимущественно цитотоксического, либо вазогенного характера, о чем свидетельствует повышение сигнальных характеристик в очагах на Т2-ВИ и FLAIR, а также на ДВИ. При этом ИКД меняется незначительно. Снижение ФА в очагах отображает начальное снижение направленности диффузии молекул воды вдоль нервных волокон – то есть нарушение их коммуникативности и целостности, развивающееся уже в самом начале заболевания. При этом при МР-перфузии закономерно отмечается умеренное снижение показателей, как скорости, так и объема мозгового кровотока в очагах с последующей компенсаторной гиперперфузией. Затем происходит существенное нарастание отечных изменений в рамках течения инфекционного процесса в острую фазу. Выраженное изменение ИКД позволяет с большей достоверностью судить о характере развития отека вещества головного мозга по преимущественно цитотоксическому, либо вазогенному типу. В период ранней реконвалесценции происходит постепенный регресс отечно-воспалительных изменений вещества головного мозга в виде начального восстановления показателей ФА, перфузии и соотношений метаболитов. При этом при неблагоприятном течении заболевания может определяться формирование участков кистозно-глиозной перестройки, геморрагических и других морфологических изменений, вариативность которых обусловлена вышеотмеченными факторами. В период поздней реконвалесценции ВЭ визуализируются исходы процессов, проистекавших в период ранней реконвалесценции: при благоприятном исходе заболевания, восстанавливаются показатели ФА (чаще до неполных значений), соотношений метаболитов (также преимущественно частичное) и перфузии (в том числе до неизмененных значений). В то же время при неблагоприятном исходе визуализируются стабильные участки кистозной и кистозно-глиозной перестройки; также могут визуализироваться атрофические изменения вещества головного мозга; могут сохраняться последствия геморрагии.

Совокупное использование Т1-ВИ, Т2-ВИ, FLAIR и SWI позволяет сделать вывод о наличии кровоизлияния и его сроках, так как интенсивность МР-сигнала в участках геморрагии зависит от стадии окисления гемоглобина (Таблица 18).

При оценке ткани головного мозга пациента с вирусным энцефалитом острое кровоизлияние (24–48 часов) характеризуется изо-гипointенсивным сигналом на T1-ВИ, гипointенсивным сигналом на FLAIR с зоной перифокального отека, гипointенсивным сигналом на T2-ВИ с гиперинтенсивной полосой сигнала по перipherии гематомы и умеренно гиперинтенсивным сигналом от перифокального отёка, а также выпадение сигнала на SWI от самой гематомы, где дезоксигемоглобин «работает» как парамагнетик.

Ранняя подострая стадия (3–7 сут.) характеризуется также низким сигналом от центральной части гематомы на T2-ВИ, SWI и FLAIR с зоной умеренно гиперинтенсивного сигнала от перифокального отека, но на T1-ВИ появляется гиперинтенсивный сигнал от гематомы (внутриклеточный метгемоглобин). Характеристика хронических стадий также представлена в таблице 18.

Таблица 18 – Интенсивность МР-сигнала в разные фазы окисления гемоглобина при геморрагии в очагах ВЭ

Стадия кровоизлияния	Содержание гемоглобина	Форма гемоглобина	МР-сигнал		
			T1-ВИ	T2-ВИ	T2*, SWI
Острейшая	Внутриклеточный	Оксигемоглобин	Изо/гипо	Изо/гипер-	Изо-
Острая	Внутриклеточный	Деоксигемоглобин	Изо/гипо	Гипо-	Гипо-
Подострая					
– ранняя	Внутриклеточный	Метгемоглобин	Гипер-	Гипо-	Гипо-
– поздняя	Внеклеточный	Метгемоглобин	Гипер-	Гипер-	Изо-
Хроническая					
– в центре	Внеклеточный	Гемихром	Изо-	Изо/гипер-	Изоги по-
– на перipherии	Внутриклеточный	Гемосидерин	Изо-	Гипо-	Гипо-

Ламинарный некроз коры визуализируется в виде линейных участков в коре

с повышенным МР-сигналом на ДВИ $b1000$ с/мм², Т2-ВИ, FLAIR и Т1-ВИ, изоинтенсивным сигналом на SWI. При проведении ДТИ на фоне вазогенного отека в очагах поражения прогрессирует снижение ФА. В случае развития острой ишемии с цитотоксическим отёком выявляются еще большие сниженные значения ФА. При проведении исследования с внутривенным контрастированием появляются участки патологического накопления контрастного вещества с нечеткими контурами в мозговой ткани и в оболочках за счёт повреждения эндотелия сосудов и ГЭБ. Воспалительное поражение оболочек ГМ можно визуализировать в виде повышения в них МР-сигнала на FLAIR и ДВИ $b1000$. Терапия глюкокортикоидами приводит к стабилизации клеточных мембран и ускоренному восстановлению поврежденного ГЭБ. При нейровизуализации это проявляется исчезновением накопления контрастного вещества в оболочках и структурах ГМ, а также уменьшением изменений, характерных для отека мозговой ткани, которые приводят к разобщению диагностической и клинической картины.

В период ранней реконвалесценции острого вирусного энцефалита (у длительно персистирующих возбудителей) отмечается уменьшение очагов поражения, их контуры становятся более четкими. При контрольной МРТ могут отмечаться новые участки поражения, возникшие позднее проведения первоначального исследования, что не всегда следует расценивать как отрицательную динамику (закономерное течение инфекционного процесса). В некоторых очагах формируются кистозно-глиозные изменения на фоне остаточных отёчно-воспалительных изменений.

При проведении ДТИ отмечается стабилизация или невыраженное повышение показателей ФА в очагах поражения. Определяется замедленное восстановление перфузии. В большинстве случаев отмечается отсутствие накопления КВ в очагах поражения. Возможно фрагментарное накопление хелатов гадолиния в реактивно утолщенных оболочках мозга. При проведении МР-спектроскопии сохраняется низкий уровень N-ацетиласпартата, повышенные значения соотношения Cho/NAA, исчезает пик лактата. Может отмечаться появление функционального расширения наружных и внутренних ликворных

пространств на фоне проводимой противоотёчной терапии, что не всегда следует расценивать как атрофию мозговой ткани, так как в последующем на фоне реабилитации — это расширение зачастую нивелируется (Самойлова И.Г. и соавт., 2018).

В период поздней реконвалесценции вирусного энцефалита (исход) после лечения отмечается стабилизация остаточных глиозных, кистозно-глиозных или кистозно-глиозно-атрофических изменений в головном мозге. Сохраняются нечеткие контуры остаточных глиозных изменений. Отмечается полное исчезновение острых отёчных изменений.

При проведении ДТИ определяется неполное восстановление показателей ФА в остаточных очагах поражения. Зачастую визуализируется неполное восстановление (до нормальных значений) измененной перфузии в очагах поражения. Чаще отмечается полное отсутствие контрастирования оболочек мозга (реже – уменьшение фрагментарного накопления КВ в реактивно утолщенных оболочках мозга). При проведении МРС-спектроскопии в остаточных очагах отмечается неполное восстановление уровня NAA, за счет чего сохраняются повышенные значения соотношения Cho/NAA. Отсутствие пика лактата. Полное исчезновение или уменьшение функционального расширения наружных и внутренних ликворных пространств, однако могут быть визуализированы локально викарно расширенные ликворные пространства на уровнях атрофических изменений мозговой ткани.

Последствия врожденной инфекции ЦНС также можно визуализировать на мультипараметрических МРТ-изображениях. Например, последствия врожденной ЦМВ-инфекции определяются в виде наличия мелкоточечных обызвествлений в перивентрикулярных и субкортикальных отделах, что при УЗИ выявляется как гиперэхогенные очаги с акустической тенью, при КТ определяются точечные гиперденсные обызвествления. При МРТ на SWI изображениях обызвествления визуализируются как точечные участки сниженного МР-сигнала с отрицательным фазовым сдвигом.

4.1.2 Показатели измеряемого коэффициента диффузии, фракционной анизотропии и соотношения метаболитов при МР-спектроскопии

В рамках проведенной работы было обследовано 156 детей с вирусными энцефалитами различной этиологии с применением мультипараметрической МРТ. Пациенты также были разделены на подгруппы в зависимости от степени тяжести ВЭ, локализации поражения.

В изучаемых подгруппах оценивались показатели: ФА (таблица 19), ИКД (Таблица 20), МР-спектроскопия и T2-перфузия (Таблица 21).

Таблица 19 – Показатели фракционной анизотропии у детей с ВЭ в очаге и в областях интереса

Область измерения	Среднее значение	Медиана	Мин. значение	Макс. значение	Нижний квартиль	Верхний квартиль	Станд. отклонение	Станд. ошибка
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ФА_очаг_центр_BV	0,20	0,14	0,03	0,47	0,07	0,29	0,14	0,03
ФА_очаг_периферия_BV	0,22	0,18	0,10	0,50	0,15	0,28	0,11	0,02
ФА контраплатерально_BV	0,48	0,50	0,27	0,69	0,45	0,53	0,10	0,02
ФА очаг_центр_CV	0,08	0,08	0,04	0,12	0,06	0,09	0,02	0,01
ФА очаг_периферия_CV	0,11	0,10	0,07	0,15	0,10	0,14	0,03	0,01
ФА контраплатерально_CV	0,18	0,19	0,08	0,25	0,17	0,21	0,05	0,01
ФА_M1_BG	0,45	0,48	0,28	0,58	0,40	0,53	0,09	0,02
ФА_M2_BG	0,45	0,47	0,29	0,57	0,41	0,51	0,07	0,01

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ФА_М3_БГ	0,48	0,50	0,19	0,59	0,45	0,53	0,09	0,02
ФА_I_БГ	0,15	0,15	0,09	0,25	0,12	0,17	0,04	0,01
ФА_L_БГ	0,14	0,15	0,08	0,20	0,12	0,17	0,03	0,01
ФА_IC_БГ	0,57	0,57	0,35	0,70	0,53	0,63	0,08	0,01
ФА_C_БГ	0,15	0,15	0,10	0,27	0,13	0,17	0,04	0,01
ФА_M4_бел_ЛВ	0,45	0,46	0,12	0,58	0,42	0,53	0,09	0,02
ФА_M4_сер_ЛВ	0,14	0,14	0,07	0,21	0,13	0,17	0,04	0,01
ФА_M5_ЛВ	0,49	0,52	0,12	0,60	0,44	0,55	0,10	0,02
ФА_M6_ЛВ	0,49	0,50	0,36	0,59	0,45	0,54	0,06	0,01
ФА_T_ЗМА	0,25	0,26	0,05	0,33	0,23	0,29	0,06	0,01
ФА_OL_БГ_ЗМА	0,45	0,45	0,19	0,59	0,43	0,51	0,09	0,02
ФА_M_сер_ЗМА	0,32	0,32	0,16	0,56	0,27	0,35	0,09	0,02
ФА_M_бел_ЗМА	0,60	0,63	0,12	0,75	0,59	0,68	0,14	0,03
ФА_TL_ЗМА	0,48	0,49	0,32	0,67	0,44	0,52	0,07	0,01
ФА_PS_сер_ЗМА	0,30	0,30	0,19	0,43	0,29	0,34	0,06	0,01
ФА_PS_бел_ЗМА	0,61	0,61	0,47	0,69	0,58	0,65	0,06	0,01
ФА_Cer_сер_ЗМА	0,22	0,21	0,13	0,56	0,19	0,22	0,08	0,01
ФА_Cer_ножки_ЗМА	0,63	0,65	0,20	0,78	0,62	0,67	0,10	0,02
ФА_FL_БГ	0,45	0,47	0,07	0,58	0,44	0,51	0,10	0,02

Таблица 20 – Показатели ИКД у детей с ВЭ в очаге и в областях интереса

Область измерения	Среднее значение	Медиана	Мин. значение	Макс. значение	Ниж. квартиль	Верхний квартиль	Станд. отклонение	Станд. ошибка
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ИКД_очаг_центр	0,84	0,90	0,19	1,80	0,56	1,12	0,40	0,84
ИКД_очаг_пери-ферия	0,77	0,80	0,38	1,10	0,60	0,94	0,22	0,77
ИКД_M1_БГ	0,78	0,78	0,46	1,00	0,73	0,84	0,09	0,78
ИКД_M2_БГ	0,78	0,76	0,49	1,01	0,73	0,83	0,09	0,78
ИКД_M3_БГ	0,77	0,79	0,47	0,93	0,72	0,82	0,09	0,77
ИКД_I_БГ	0,85	0,82	0,49	1,91	0,78	0,87	0,19	0,85
ИКД_L_БГ	0,74	0,72	0,48	0,91	0,69	0,77	0,08	0,74
ИКД_IC_БГ	0,74	0,72	0,47	0,94	0,70	0,79	0,09	0,74

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ИКД С БГ	0,76	0,76	0,44	0,93	0,70	0,82	0,09	0,76
ИКД_M4_бел_Л В	0,78	0,76	0,50	1,32	0,72	0,83	0,13	0,78
ИКД_M4_сер_Л В	0,81	0,81	0,48	1,10	0,78	0,86	0,10	0,81
ИКД_M5_ЛВ	0,75	0,75	0,30	1,07	0,69	0,80	0,12	0,75
ИКД_M6_ЛВ	0,76	0,75	0,40	1,06	0,69	0,83	0,11	0,76
ИКД_Т	0,74	0,75	0,43	1,06	0,70	0,79	0,09	0,74
ИКД_OL_БГ	0,77	0,75	0,65	1,13	0,73	0,82	0,08	0,77
ИКД_М_сер	0,73	0,72	0,51	0,90	0,68	0,79	0,08	0,73
ИКД_М_бел	0,77	0,76	0,50	0,96	0,73	0,84	0,09	0,77
ИКД_TL	0,81	0,81	0,36	1,14	0,76	0,87	0,12	0,81
ИКД_PS_сер	0,69	0,69	0,57	0,90	0,65	0,72	0,06	0,69
ИКД_PS_бел	0,74	0,73	0,55	1,11	0,68	0,78	0,09	0,74
ИКД_Cer_сер	0,68	0,67	0,60	0,92	0,63	0,70	0,07	0,68
ИКД_Cer_ножки	0,68	0,66	0,57	0,88	0,63	0,72	0,07	0,68
ИКД_FL_БГ	0,81	0,80	0,50	1,20	0,74	0,84	0,11	0,81

Примечание: значение ИКД $\times 10^3 \text{ мм}^2/\text{с}$

Таблица 21 – Показатели МР-спектроскопии и Т2*-перфузии у детей с ВЭ

Показатель мпМРТ	Сред- нее значе- ние	Меди- ана	Мин. значе- ние	Макс. значе- ние	Ниж- ний квар- тиль	Верх- ний квар- тиль	Станд. откло- нение	Станд. ошиб- ка
Cho/Cr_очаг	1,53	1,45	0,79	2,83	1,06	1,88	0,53	0,11
Cho/NAA_очаг	1,11	0,94	0,58	2,13	0,74	1,55	0,49	0,11
NAA/Cr_очаг	1,54	1,33	0,69	3,11	1,28	1,89	0,59	0,13
Cho/Cr_контр- латерально	1,03	1,05	0,77	1,25	0,86	1,17	0,17	0,06
Cho/NAA_кон- тр-латерально	0,66	0,59	0,42	1,05	0,56	0,71	0,22	0,07
NAA/Cr_кон- тр-латерально	1,73	1,77	0,89	2,96	1,21	2,08	0,64	0,21
Очаг/норма в%_relCBV	149,47	88,00	21,00	1069,0 0	51,00	141,0 0	232,66	53,37
Очаг/норма в%_relCBF	149,45	83,00	23,00	1080,0 0	49,00	140,0 0	235,76	54,09
Очаг/норма в%_MTT	98,84	100,00	77,00	117,00	96,00	104,0 0	8,27	1,90
Очаг/норма в%_TTP	97,84	99,00	78,00	116,00	93,00	101,0 0	8,07	1,85

Из таблиц 19–21 следует, что сравнение показателей ИКД, ФА и МР-спектроскопии проводилось в очаге и контрлатерально, а также в описанных точках, как и в группе сравнения для оценки изменений во всех отделах вещества головного мозга, так как ВЭ заболевание, затрагивающее большинство отделов головного мозга. Следующим этапом было проведено сравнение ИКД (Таблица 22), ФА (Таблица 23), показателей соотношения метаболитов (Таблица 24) группы детей с ВЭ ($n=156$) и группы сравнения ($n=202$).

Таблица 22 – Показатели измеряемого коэффициента диффузии у детей с ВЭ и детей группы сравнения

Область измерения	Дети с ВЭ (M±SD)	Дети группы сравнения (M±SD)	Значение р
ИКД_очаг_центр	0,85±0,37*	0,71±0,07*	p<0,001
ИКД_очаг_периферия	0,77±0,22*	0,71±0,07*	p<0,001
ИКД_M1_BГ	0,78±0,09	0,78±0,06	0,64
ИКД_M2_BГ	0,78±0,09*	0,68±0,06*	p<0,001
ИКД_M3_BГ	0,77±0,09*	0,66±0,06*	p<0,001
ИКД_I_BГ	0,85±0,19*	0,72±0,06*	p<0,001
ИКД_L_BГ	0,74±0,08	0,71±0,08	0,06
ИКД_IC_BГ	0,74±0,09*	0,81±0,06*	p<0,001
ИКД_C_BГ	0,76±0,09*	0,69±0,07*	p<0,001
ИКД_M4_бел_LВ	0,78±0,13*	0,70±0,08*	p<0,001
ИКД_M4_сер_LВ	0,81±0,10*	0,71±0,06*	p<0,001
ИКД_M5_LВ	0,75±0,12**	0,72±0,07**	0,02
ИКД_M6_LВ	0,76±0,11*	0,70±0,08*	p<0,001
ИКД_T	0,74±0,09	0,72±0,08	0,15
ИКД_OL_BГ	0,77±0,08*	0,72±0,07*	p<0,001
ИКД_M_сер	0,73±0,08*	0,68±0,07*	p<0,001
ИКД_M_бел	0,77±0,09*	0,70±0,06*	p<0,001
ИКД_TL	0,81±0,12*	0,63±0,05*	p<0,001
ИКД_PS_сер	0,69±0,06*	0,62±0,06*	p<0,001
ИКД_PS_бел	0,74±0,09	0,75±0,07	0,19
ИКД_Ser_сер	0,68±0,07*	0,63±0,05*	p<0,001
ИКД_Cer_ножки	0,68±0,07*	0,62±0,06*	p<0,001
ИКД_FL_BГ	0,81±0,11*	0,75±0,07*	p<0,001

Примечание: *значение $p < 0,001$ между группами детей, ** значение $p < 0,05$ между группами детей, M – среднее значение ($\times 10^{-3}$ мм²/с), SD – стандартное отклонение

Из таблицы 22 видно, что показатели ИКД у детей с ВЭ отличались в центре очага и на периферии, М2–М3 на уровне базальных ганглиев; островковой доле, внутренней капсуле, хвостатом ядре на уровне базальных ганглиев; в белом и сером веществе М4 на уровне лучистого венца; М5–М6 на уровне лучистого венца; затылочной доле, на уровне базальных ганглиев; сером и белом веществе среднего мозга; белом веществе височной доли; сером веществе моста; сером веществе мозжечка; белом веществе ножек мозжечка; лобной доле на уровне базальных ганглиев, что подтверждает комплексное воздействие возбудителя энцефалита на многие отделы головного мозга.

Таблица 23 – Показатели фракционной анизотропии у детей с ВЭ и детей группы сравнения

Область измерения	Дети с ВЭ (M±SD)	Дети группы сравнения (M±SD)	Значение р
ФА_очаг_центр_БВ	0,20±0,14*	0,48±0,1*	p<0,001
ФА_очаг_периферия_БВ	0,23±0,12*	0,48±0,1*	p<0,001
ФА_очаг_центр_СВ	0,10±0,05*	0,18±0,05*	p<0,001
ФА_очаг_периферия_СВ	0,13±0,06**	0,18±0,05**	0,02
ФА_M1_БГ	0,45±0,09**	0,49±0,07**	0,01
ФА_M2_БГ	0,45±0,07*	0,52±0,08*	p<0,001
ФА_M3_БГ	0,48±0,09*	0,53±0,07*	p<0,001
ФА_I_БГ	0,15±0,04	0,15±0,04	0,76
ФА_L_БГ	0,14±0,03	0,14±0,03	0,20
ФА_IC_БГ	0,57±0,08*	0,66±0,05*	p<0,001
ФА_C_БГ	0,15±0,04	0,15±0,04	0,95
ФА_M4_бел_ЛВ	0,45±0,09*	0,50±0,08*	p<0,001
ФА_M4_сер_ЛВ	0,14±0,04	0,13±0,04	0,26
ФА_M5_ЛВ	0,49±0,10	0,51±0,07	0,08
ФА_M6_ЛВ	0,49±0,06**	0,52±0,07**	0,01
ФА_T_ЗМА	0,25±0,06	0,23±0,05	0,06
ФА_OL_БГ_ЗМА	0,45±0,09*	0,51±0,08*	p<0,001
ФА_M_сер_ЗМА	0,32±0,09	0,32±0,05	0,99
ФА_M_бел_ЗМА	0,60±0,14*	0,68±0,05*	p<0,001
ФА_TL_ЗМА	0,48±0,07*	0,54±0,06*	p<0,001
ФА_PS_сер_ЗМА	0,30±0,06	0,30±0,05	0,96

Продолжение таблицы 23

1	2	3	4
ФА PS бел ЗМА	0,61±0,06**	0,65±0,07**	0,01
ФА Cer сер ЗМА	0,22±0,08*	0,19±0,03*	p<0,001
ФА Cer ножки ЗМА	0,63±0,1*	0,69±0,05*	p<0,001
ФА FL БГ	0,45±0,1*	0,51±0,07*	p<0,001

Примечание: *значение $p < 0,001$ между группами детей, ** значение $p < 0,05$ между группами детей, M – среднее значение, SD – стандартное отклонение

Из таблицы 23 видно, что показатели ФА у детей с ВЭ в сером и белом веществе в центре и по периферии очага были достоверно ниже в сравнении с аналогичными областями измерения ФА в группе сравнения, также нарушение коммуникативности со снижением значений имелось и в большинстве других отделов головного мозга, в том числе в белом веществе М1–М3 на уровне базальных ганглиев; белом веществе среднего мозга; белом веществе височной доли; белом веществе моста; во внутренней капсule и на уровне белого вещества зоны лучистого венца, сером веществе мозжечка; белом веществе ножек мозжечка; лобной и затылочной долях на уровне базальных ганглиев.

Таблица 24 – Показатели соотношения метаболитов у детей с ВЭ и детей группы сравнения

Метаболиты	Дети с ВЭ (M±SD)	Дети группы сравнения (M±SD)	Значение p
Cho/Cr	1,55±0,52**	1,31±0,32**	0,004
Cho/NAA	1,12±0,49*	0,63±0,21*	p<0,001
NAA/Cr	1,53±0,58*	2,10±0,46*	p<0,001

Примечание: *значение $p < 0,001$ между группами детей, ** значение $p < 0,01$ между группами детей, M – среднее значение, SD – стандартное отклонение

Таблица 24 демонстрирует, что соотношение основных метаболитов в очаге поражения при вирусном энцефалите (Cho/Cr, Cho/NAA, NAA/Cr) статистически значимо различались от соотношений метаболитов у детей группы сравнения, и соответствовало формированию зон апоптоза нейронов и разрушению целостности клеточных мембран в очагах поражения при ВЭ.

4.1.3 Сравнение показателей измеряемого коэффициента диффузии, фракционной анизотропии и соотношения метаболитов при МР-спектроскопии у детей с вирусным энцефалитом в остром периоде, периодах ранней и поздней реконвалесценции

Следующим этапом проведено сравнение выбранных показателей мультипараметрической МРТ в зависимости от периода проведения исследования, остром периоде, в раннем и позднем периодах реконвалесценции (Таблица 25, Рисунок 20).

Таблица 25 – Сравнение показателей мпМРТ в остром периоде ВЭ и в периодах ранней и поздней реконвалесценции

Показатель мпМРТ	Острый период (M±SD)	Период ранней реконва- лес- ценции (M±SD)	Период поздней реконвалесценц ии (M±SD)	Значени е р
ИКД очага_центр	0,90±0,38* (x10 ⁻³ мм ² /с)	1,23±0,53* (x10 ⁻³ мм ² /с)	1,58±0,68* (x10 ⁻³ мм ² /с)	<0,05
ИКД очага_периферия	0,78±0,21* (x10 ⁻³ мм ² /с)	1,09±0,41* (x10 ⁻³ мм ² /с)	1,29±0,57* (x10 ⁻³ мм ² /с)	<0,05
ФА очага_центр_BV	0,20±0,14	0,17±0,12	0,18±0,12	>0,05
ФА очага_периферия_BV	0,22±0,12	0,21±0,11	0,21±0,12	>0,05
ФА очага_центр_CV	0,09±0,05	0,08±0,04	0,09±0,03	>0,05
ФА очага_периферия_CV	0,12±0,05	0,12±0,05	0,13±0,04	>0,05
Cho/Cr очага	1,52±0,46	1,48±0,43	1,44±0,43	>0,05
Cho/NAA очага	1,22±0,53	1,14±0,52	0,98±0,4	>0,05
NAA/Cr	1,43±0,6	1,46±0,5	1,54±0,4	>0,05
БЕЛОЕ Очаг/норма в%_relCBV	62,62±26, 01	61,30±21, 05	60,92±19,80	>0,05
БЕЛОЕ Очаг/норма в%_relCBF	63,04±26, 94	62,00±19, 95	61,12±19,43	>0,05
БЕЛОЕ Очаг/норма в%_MTT	98,85±6,1 5	97,70±8,5 4	96,52±9,21	>0,05
БЕЛОЕ Очаг/норма в%_TTP	98,35±5,0 5	101,40±7, 46	100,5±6,87	>0,05

Продолжение таблицы 25

1	2	3	4	5
СЕРОЕ Очаг/норма в% relCBV	195,28±178,6 2	155,64±47,1 6	148,92±45,2 7	>0,05
СЕРОЕ Очаг/норма в% relCBF	198,17±180,8 8	157,36±43,7 8	145,44±38,9 2	>0,05
СЕРОЕ Очаг/норма в% MTT	99,48±5,51	97,00±7,39	98,25±6,64	>0,05
СЕРОЕ Очаг/норма в% TTP	98,41±6,72	95,73±12,08	95,81±11,74	>0,05

Примечание: *значение $p < 0,05$ между группами детей, М – среднее значение, SD – стандартное отклонение

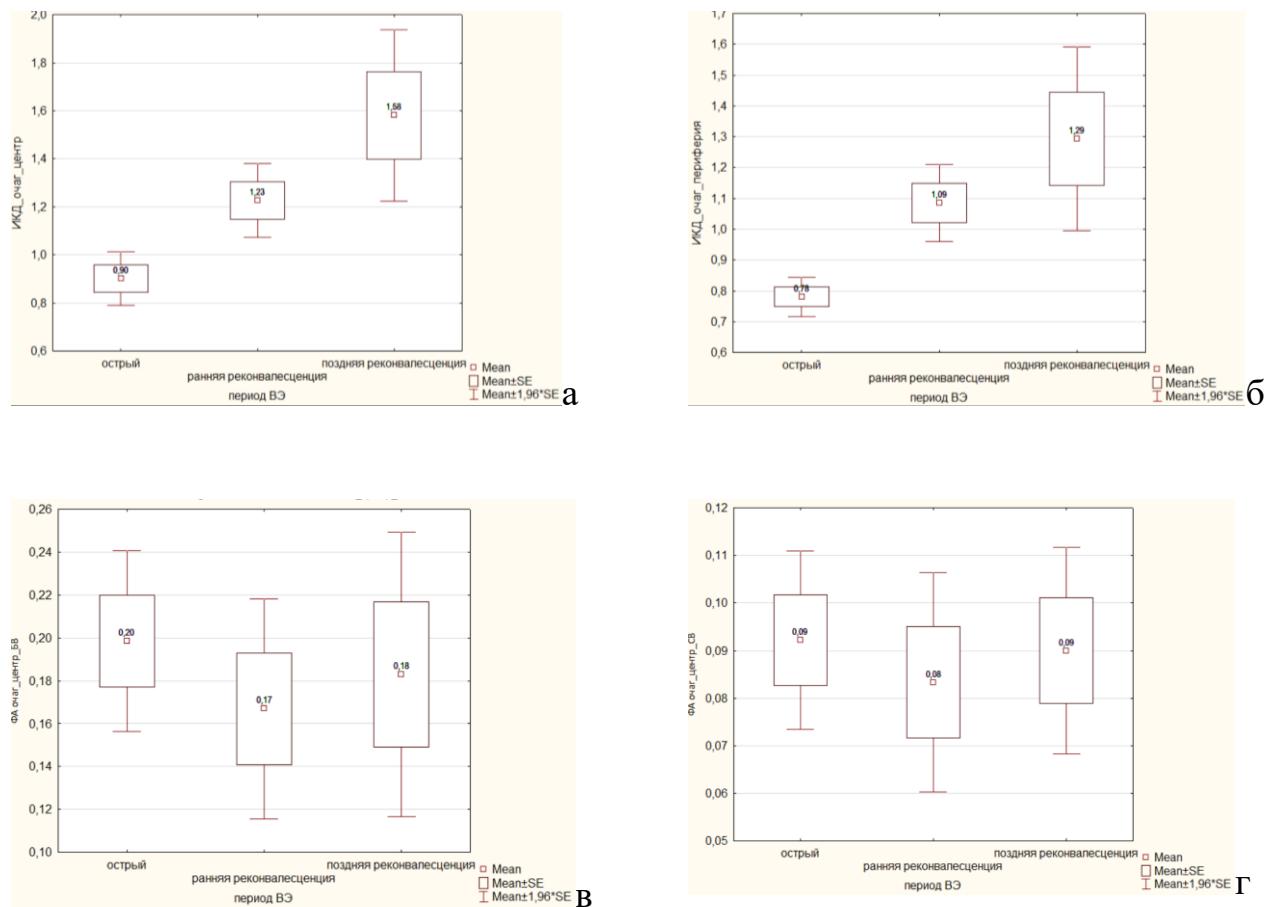


Рисунок 20 – Показатели измеряемого коэффициента диффузии в центре (а) и по периферии (б) очага, фракционной анизотропии белого (в) и серого (г) вещества в центре очага в разных периодах вирусных энцефалитов

Как видно из таблицы 25 и рисунка 20, при сравнении МР-показателей острого периода ВЭ и периодов ранней и поздней реконвалесценции отмечается достоверное повышение ИКД в очаге в динамике, как в центре, так и по периферии, свидетельствующее о наличии в очаге вазогенного отека с последующим

формированием зон большей гидрофильности и за счет глиозно-атрофических изменений. Достоверных различий по остальным показателям не получено, но отмечается тенденция к снижению значений ФА в областях интереса в очаге и по периферии за счет снижения коммуникативности, более выраженное в период ранней реконвалесценции.

4.2. Показатели мультипараметрической МРТ у детей с вирусными энцефалитами разной этиологии и степени тяжести

При сравнении МР-показателей пациентов с уточненной ($n=111$) и неуточненной этиологией энцефалита ($n=45$) было определено достоверное снижение ФА белого вещества в центре ($p=0,001$) и по периферии очага ($p=0,02$) при ВЭ уточненной этиологии (Рисунок 21). Среднее значение ФА в центре очага в группе неуточненной этиологии составило $0,32\pm0,13$, тогда как в группе неуточненной – $0,16\pm0,13$; по периферии очага при неуточненной этиологии среднее значение ФА $0,3\pm0,13$, уточненной – $0,2\pm0,1$.

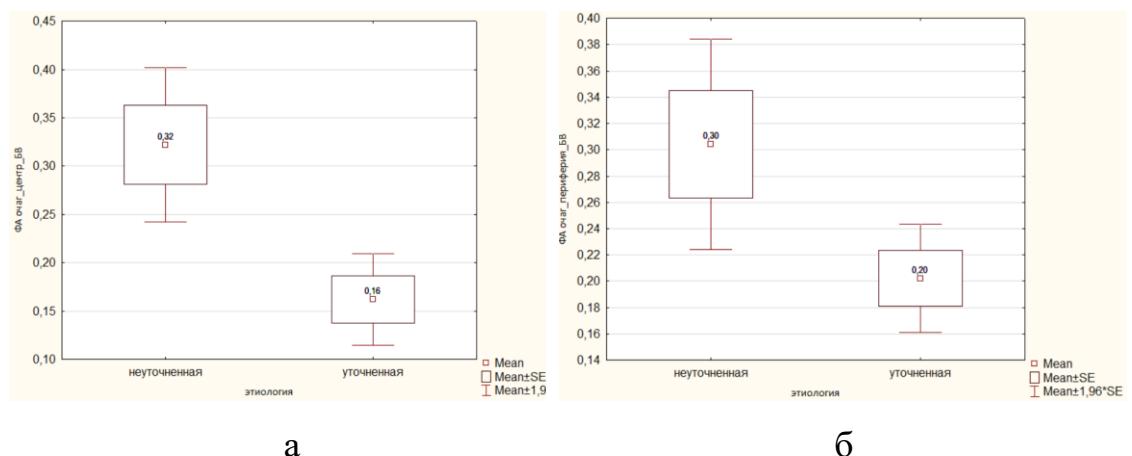


Рисунок 21 – Показатели фракционной анизотропии в центре (а) и по периферии очага (б) у детей с вирусными энцефалитами уточненной и неуточненной этиологии

Из рисунка 21 следует, что показатели ФА в центральных отделах и по периферии очага поражения при неуточненных ВЭ были выше, чем в очагах с уточненной этиологией ВЭ. Это позволяет предположить, что выявление подтвержденного этиологического агента в ликворе взаимосвязано с выраженностью повреждения проводящих путей белого вещества головного мозга за счет активности вирусного воздействия на вещество головного мозга, тогда как при неуточненной этиологии ВЭ значения дезорганизации проводящих путей при измерении ФА менее выражены, а в ликворе выявить возбудителя не удается, что косвенно свидетельствует о его меньшей нейроцитопатичности.

Все пациенты основной группы были разделены на подгруппы в зависимости от степени тяжести вирусного энцефалита в острую фазу заболевания на момент обследования и попадания в стационар: среднетяжелую степень ($n=82$), тяжелую ($n=37$) и крайне тяжелую степень ($n=37$) течения ВЭ.

Показатели ИКД изучались в зависимости от степени тяжести течения ВЭ (Рисунок 22).

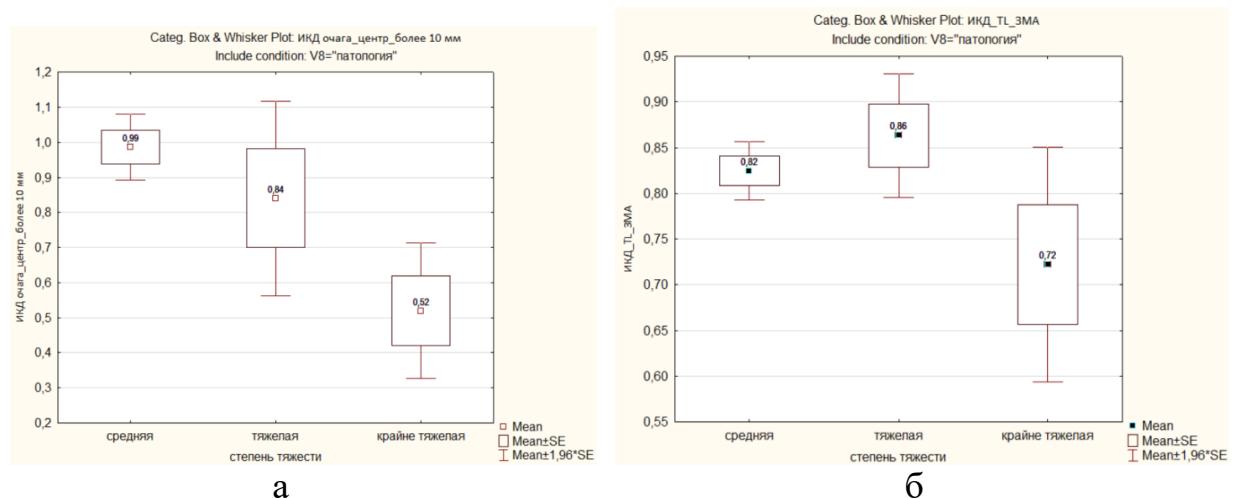


Рисунок 22 – Показатели измеряемого коэффициента диффузии в зависимости от степени тяжести вирусного энцефалита в центре очага (а) и в височной доле (б)

В ходе проведенного исследования выявлено, что ИКД в очаге поражения (Рисунок 22) статистически значимо отличается в зависимости от степени тяжести ВЭ: чем тяжелее ВЭ, тем более низкие значения ИКД регистрировались

($0,52 \pm 0,3 \times 10^{-3}$ мм 2 /с при крайне тяжелой степени ВЭ и $0,99 \pm 0,24 \times 10^{-3}$ мм 2 /с при ВЭ средней степени тяжести, $p=0,0007$; $0,84 \pm 0,49 \times 10^{-3}$ мм 2 /с при тяжелой, $p=0,03$). Также ИКД в височной доле был достоверно ниже в группе ВЭ с крайне тяжелой степенью тяжести ($0,72 \pm 0,2 \times 10^{-3}$ мм 2 /с против $0,82 \pm 0,08 \times 10^{-3}$ мм 2 /с, $p=0,03$ при среднетяжелой и $0,86 \pm 0,12 \times 10^{-3}$ мм 2 /с, $p=0,01$ при тяжелой степени ВЭ).

Далее были изучены показатели ФА в зависимости от степени тяжести течения ВЭ и локализации поражения (Рисунок 23, Рисунок 24).

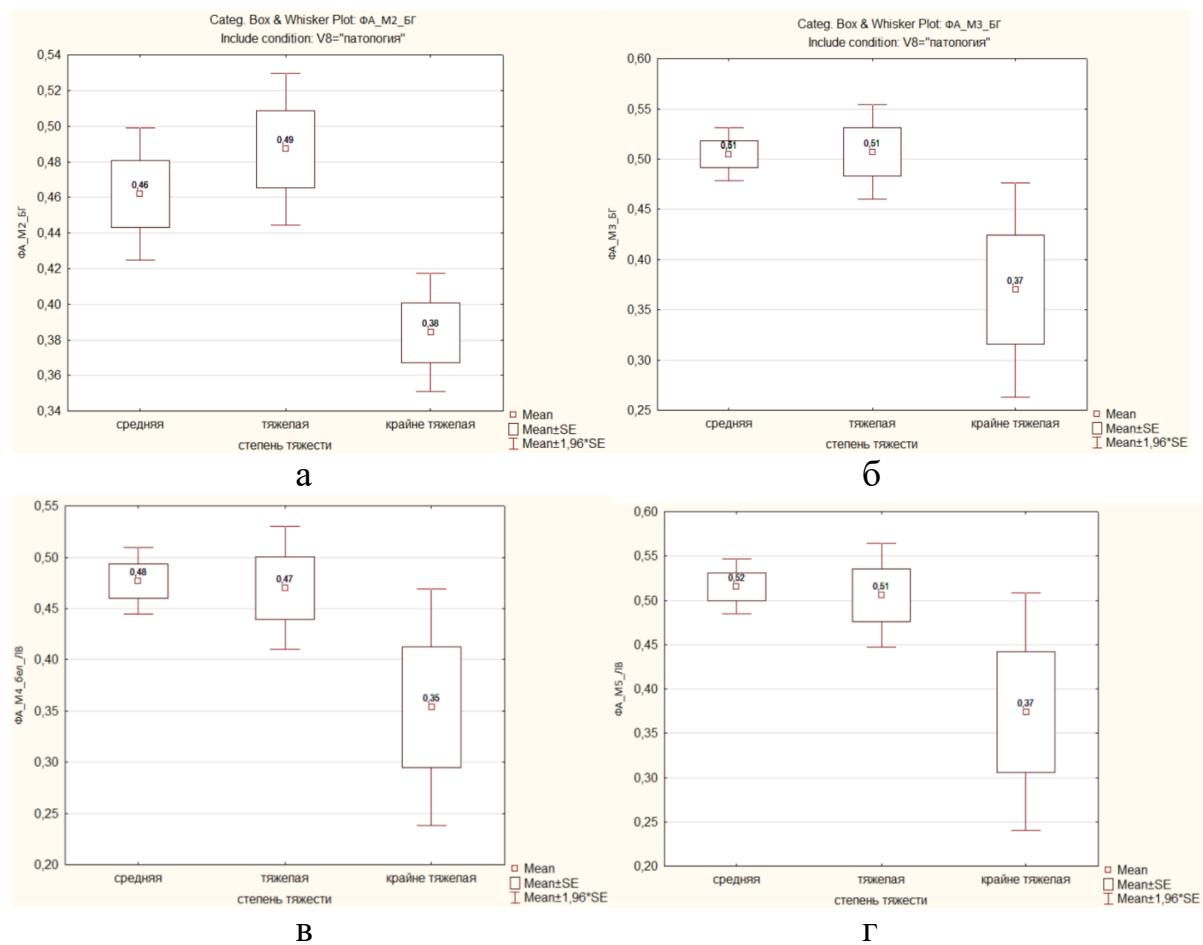


Рисунок 23 – Показатели фракционной анизотропии в областях измерения белого вещества M2 (а) и M3 (б) на уровне базальных ганглиев, в белом веществе M4 на уровне лучистого венца (в), M5 на уровне лучистого венца лобной и височной долей (г)

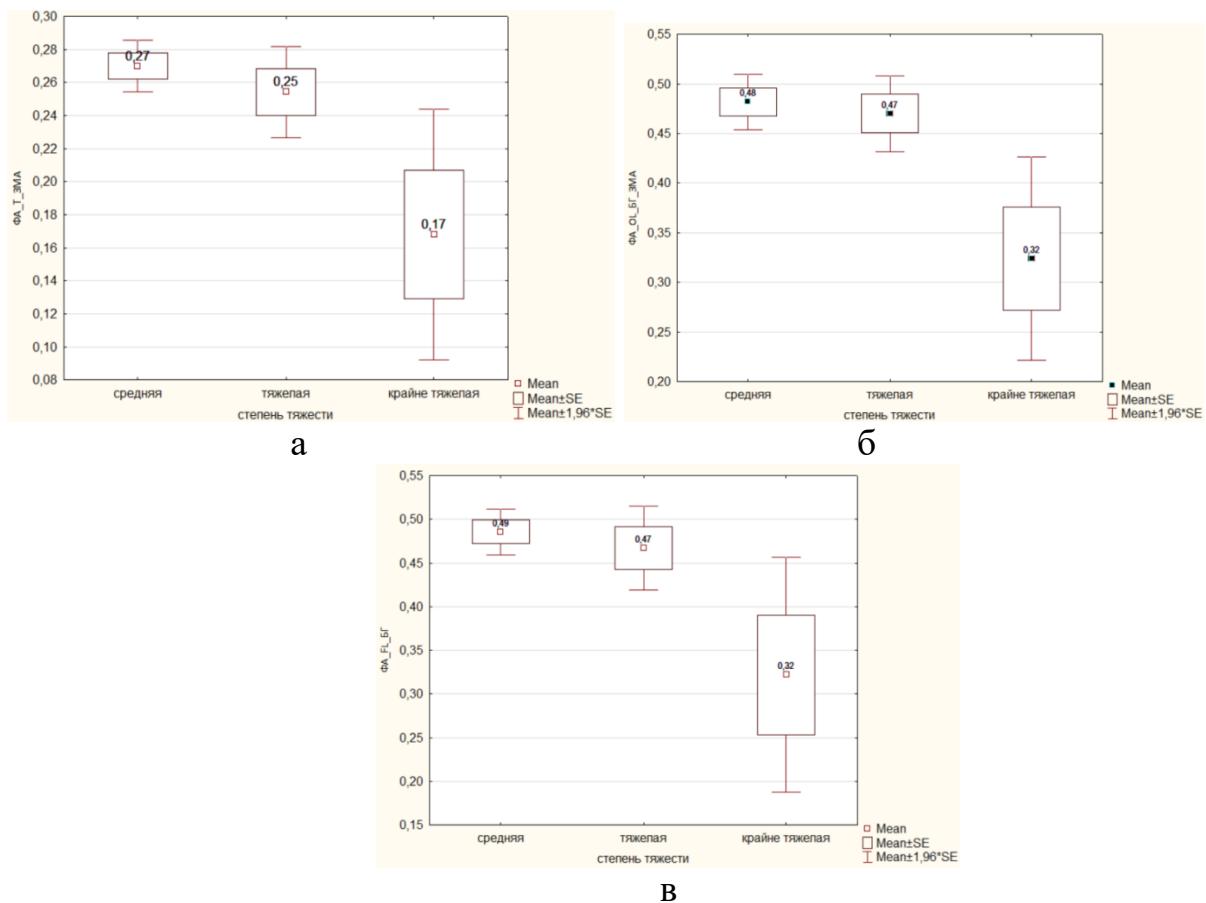


Рисунок 24 – Показатели фракционной анизотропии в областях измерения таламуса (а), затылочной доли (б) в зависимости от степени тяжести пациента с вирусным энцефалитом

Благодаря изучению показателей ФА в различных анатомических областях ГМ у пациентов с различной степенью тяжести ВЭ и локализацией поражения установлено более выраженное снижение ФА у пациентов с крайне тяжелой степенью в сравнении с пациентами средней степени тяжести и тяжелой степенью ВЭ в следующих областях измерения: М2 ($0,38 \pm 0,04$ против $0,47 \pm 0,08$, $p=0,03$ и против $0,49 \pm 0,06$, $p=0,01$) и М3 БГ ($0,37 \pm 0,12$ против $0,50 \pm 0,05$, $p=0,001$ и против $0,51 \pm 0,06$, $p=0,003$), М4 бел_ЛВ ($0,35 \pm 0,13$ против $0,48 \pm 0,07$, $p=0,005$ и против $0,47 \pm 0,08$, $p=0,005$), М5_ЛВ ($0,37 \pm 0,15$ против $0,51 \pm 0,06$, $p=0,005$ и против $0,50 \pm 0,08$, $p=0,005$), таламуса ($0,17 \pm 0,09$ против $0,27 \pm 0,03$, $p=0,0002$ и против $0,25 \pm 0,04$, $p=0,003$), затылочной ($0,32 \pm 0,12$ против $0,48 \pm 0,06$, $p=0,0001$ и против $0,47 \pm 0,05$, $p=0,001$) и лобных долей ($0,32 \pm 0,15$ против $0,49 \pm 0,05$, $p=0,0005$ и против $0,47 \pm 0,06$, $p=0,005$).

Таким образом, при измерении показателей мпМРТ, таких как ФА и ИКД,

имелось статистически значимое снижение их значений при более тяжелой степени тяжести ВЭ в различных участках головного мозга, включая белое вещество больших полушарий и область таламуса, что в дальнейшем может использоваться как один из закономерных маркеров более тяжелого негладкого течения энцефалита за счет обширного поражения головного мозга.

4.3 Особенности поражения головного мозга у детей в зависимости от этиологии вирусного энцефалита

Предилекционность вирусов определяет топику поражения ЦНС. Ранее установлены некоторые особенности поражения головного мозга в зависимости от этиологического фактора (Таблицы 26 и 27) (Иванова Г. П. и соавт., 2015). В нашем исследовании также проведен дополнительный анализ показателей мпМРТ у пациентов с различной этиологией ВЭ, однако это не являлось основной задачей исследования, но требовало подтверждения выявленных закономерностей.

Таблица 26 – Особенности изменения на МРТ головного мозга у детей с энцефалитами различной этиологии (Иванова Г. П. и соавт., 2015)

Вирус	Частая локализация очаговых изменений
HSV	Кора височной и лобных долей
CMV	Перивентикулярные отделы белого вещества
Enterovirus	Ствол (периаквидуктальная область), подкорковые ганглии
EBV, HHV-6	Белое вещество больших полушарий, ствола мозга, полушарий мозжечка
VZV	Ножки и полушария мозжечка
Tick born encephalitis, Japanese encephalitis virus	Таламусы, подкорковые ганглии

Таблица 27 – Морфоструктурные особенности энцефалитов различной этиологии у детей (Иванова Г. П. и соавт., 2015)

Морфоструктурная характеристика энцефалита	Наиболее частая этиология
Некротический	HSV, CMV, Tick born encephalitis virus, Influenza virus
Демиелинизирующий	EBV, HHV-6, JS virus
Воспалительный	VZV, может быть любая этиология
Склерозирующий	Брожденные энцефалиты (rubella, measles virus), CMV
Геморрагический	HSV, Influenza virus

Одним из этапов исследования было проведение сравнения подгрупп пациентов с различной этиологией ВЭ между собой.

Пациенты с установленной этиологией ВЭ ($n=111$) были распределены на три основные этиологические группы: герпесвирусные энцефалиты ($n=61$), энтеровирусные энцефалиты ($n=23$) и клещевые энцефалиты ($n=27$).

Был проведен анализ изменений основных показателей методик, используемых в мультипараметрической МРТ в каждой из этиологических групп, что позволило охарактеризовать глубину изменений проводящих путей головного мозга и других его отделов в соответствии с различными по этиологии вирусными поражениями.

Показатели фракционной анизотропии в центре и по периферии очага в зависимости от этиологии энцефалита представлены на рисунке (Рисунок 25).

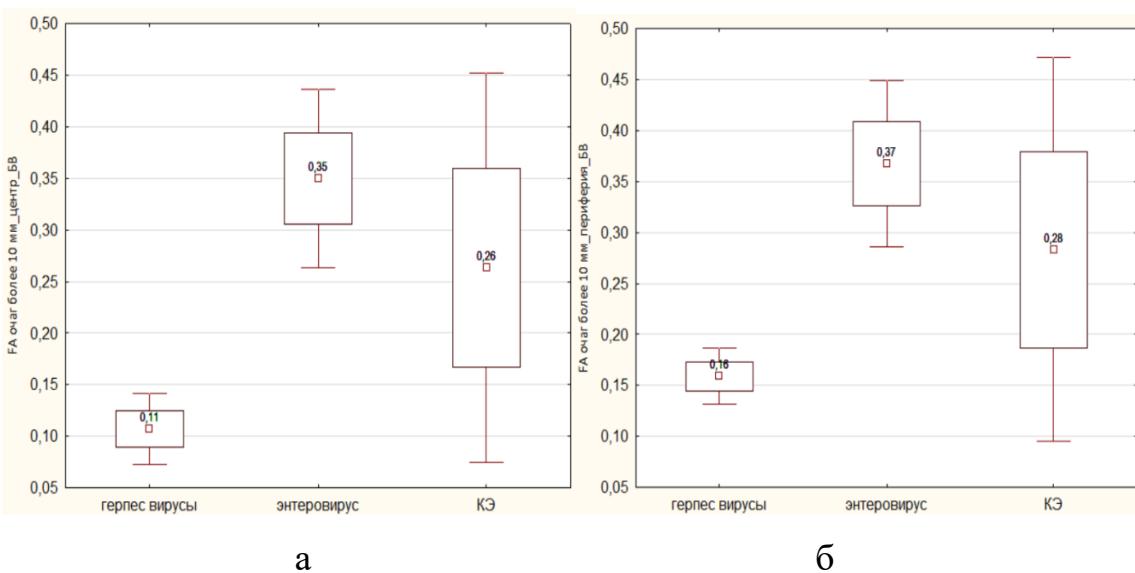


Рисунок 25 – Показатели фракционной анизотропии в центре (а) и по периферии (б) очага при герпесвирусных энцефалитах в сравнении с энтеровирусными и клещевыми энцефалитами

Из рисунка 25 видно, что выявлено статистически значимое снижение значений фракционной анизотропии белого вещества в центре ($0,11 \pm 0,07$ против $0,35 \pm 0,09$, $p < 0,001$ и $0,11 \pm 0,07$ против $0,26 \pm 0,16$, $p = 0,01$) и по периферии очага поражения ($0,16 \pm 0,06$ против $0,37 \pm 0,08$, $p < 0,001$ и $0,16 \pm 0,06$ против $0,28 \pm 0,16$, $p = 0,02$) при герпесвирусных энцефалитах в сравнении с энтеровирусными и клещевыми энцефалитами, что свидетельствует о большей разобщенности проводящих путей в зоне поражения при данной группе возбудителя и подтверждает большую нейроцитопатичность герпесвирусов.

Оцениваемые при исследовании параметры контрастной T2*-перфузии и соотношения метаболитов выявили особенности для каждой группы ВЭ (Рисунок 26.

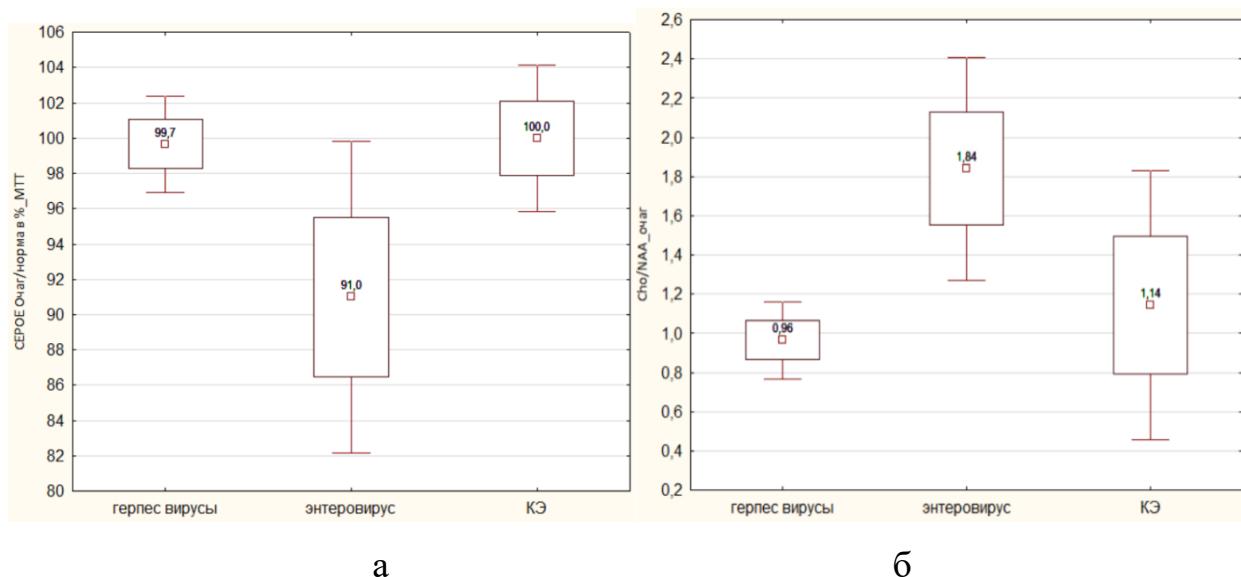


Рисунок 26 – Показатели мультипараметрической МРТ (среднее время прохождения контраста при T2*-перфузии (а), соотношение Cho/NAA (б)) в группе энтеровирусных энцефалитов, по сравнению с герпесвирусными и клещевыми энцефалитами

Из представленных на рисунке 26 данных следует, что выявлено относительное снижение времени прохождения контрастного боляса в оцениваемой зоне поражения у пациентов с энтеровирусным энцефалитом со снижением его до 91,0% в сером веществе очага при энтеровирусных энцефалитах в сравнении с герпесвирусными энцефалитами (99,7%) и клещевыми энцефалитами (до 100% p), вероятнее всего, обусловленное более выраженным внеклеточным воздействием (отеком) на просвет сосудов в группе энтеровирусных энцефалитов. Относительное высокое соотношение метаболитов Cho/NAA в очаге до $1,84 \pm 0,41$, $p < 0,05$ при энтеровирусных энцефалитах в сравнении с герпесвирусными энцефалитами ($0,96 \pm 0,31$, $p = 0,01$) и клещевыми энцефалитами ($1,14 \pm 0,6$, $p < 0,05$) свидетельствуют о нарушении целостности клеточных мембран, поврежденных при ЭЭ.

При измерении ИКД у пациентов с клещевым энцефалитом наблюдалась закономерность в виде статистически значимого снижения ИКД не только в очаге поражения, но и в ножках мозжечка за счет формирования цитотоксического отека в наиболее типичных участках локализации, характерных для данного возбудителя (Рисунок 27).

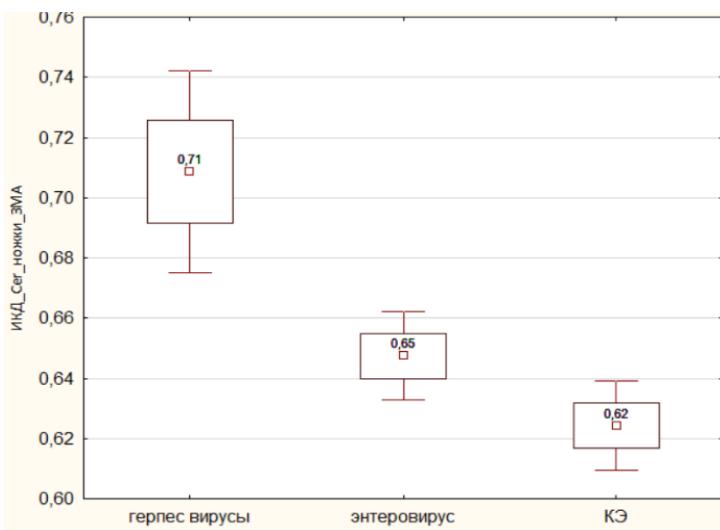


Рисунок 27 – Показатели измеряемого коэффициента диффузии при клещевых энцефалитах в острый период в сравнении с герпесвирусными и энтеровирусными энцефалитами на уровне ножек мозжечка

Рисунок 27 демонстрирует относительное снижение ИКД в области ножек мозжечка у пациентов с КЭ до $0,62 \pm 0,02 \times 10^{-3}$ $\text{мм}^2/\text{с}$ в сравнении с герпесвирусными энцефалитами, при которых ИКД ножек мозжечка соответствовал $0,71 \pm 0,08 \times 10^{-3}$ $\text{мм}^2/\text{с}$ ($p=0,007$). Достоверного различия ИКД ножек мозжечка при КЭ и ЭЭ не получено ($p=0,58$).

4.3.1 Особенности поражения головного мозга при герпесвирусном энцефалите

Герпетический энцефалит вызывается ДНК-содержащими вирусами простого герпеса (HSV) 1-го и 2-го типа, относящимися к семейству Herpesviridae, подсемейству Alphaherpesviridae. К группе герпесвирусных энцефалитов также относятся ветряночный энцефалит, вызванный varicella-zoster virus (VZV) или human herpes virus 3 type (HHV-3, вирус ВО), энцефалит, вызванный вирусом Эпштейна-Барр (human herpes virus 4 type, HHV-4, EBV, ВЭБ), цитомегаловирусом, Cytomegalovirus Hominis или human herpes virus 5 type (HHV-5, CMV, ЦМВ), а также вирусом герпеса 6-го типа (human herpes virus 6 type, HHV-6). Вирусы герпеса способны поражать нервную систему в виде менингита, миелита, менингоэнцефалита или энцефаломиелита (Марченко Н.В. и соавт., 2021). Структура герпесвирусных энцефалитов в данном исследовании представлена в

таблице (Таблица 28).

Таблица 28 – Этиологическая характеристика герпесвирусных энцефалитов у детей

Этиологическая характеристика герпесвирусных энцефалитов у детей (n=61)		
Сочетанная герпесвирусная инфекция	10	16,4%
Вирус Эпштейна-Барр	6	9,8%
Цитомегаловирус	6	9,8%
Вирус простого герпеса 1,2	16	26,3%
Вирус герпеса человека VI типа	10	16,4%
Вирус ветряной оспы	13	21,3%

Таблица 28 демонстрирует, что самыми частыми возбудителями энцефалитов из группы герпетических стали ВПГ 1 и 2, вирус герпеса человека VI типа, энцефалиты смешанной герпесвирусной этиологии.

Герпетическая инфекция, вызванная вирусами простого герпеса (HSV) 1-го и 2-го типа, часто характеризуется развитием некроза мозговой ткани, поражением лобных и височных долей (Рисунок 28). Данные участки поражения в большинстве случаев являются асимметричными и не соответствуют зонам кровоснабжения головного мозга. В отдельных случаях очаги могут локализоваться в стволе мозга и мозжечке. При поздно начатом этиотропном лечении нередко выявляются некротически-геморрагические очаги в участках воспаления. В тяжелых случаях у детей раннего возраста очаги воспаления при герпетическом энцефалите могут смениться участками некроза. Поскольку для герпетического энцефалита характерно поражение височных и лобных долей, то могут быть варианты тотального поражения структур ЦНС с синдромом ПАНЭ (Bewersdorf J.P. et al., 2019; Venkatesan A., 2019). При вовлечении в патологический процесс медиальных отделов височных долей поражаются области гиппокампов с развитием в отсроченный период их субатрофии (мезиальный височный склероз) и развитием эпилепсии (Горелик Е. Ю. и соавт., 2022).

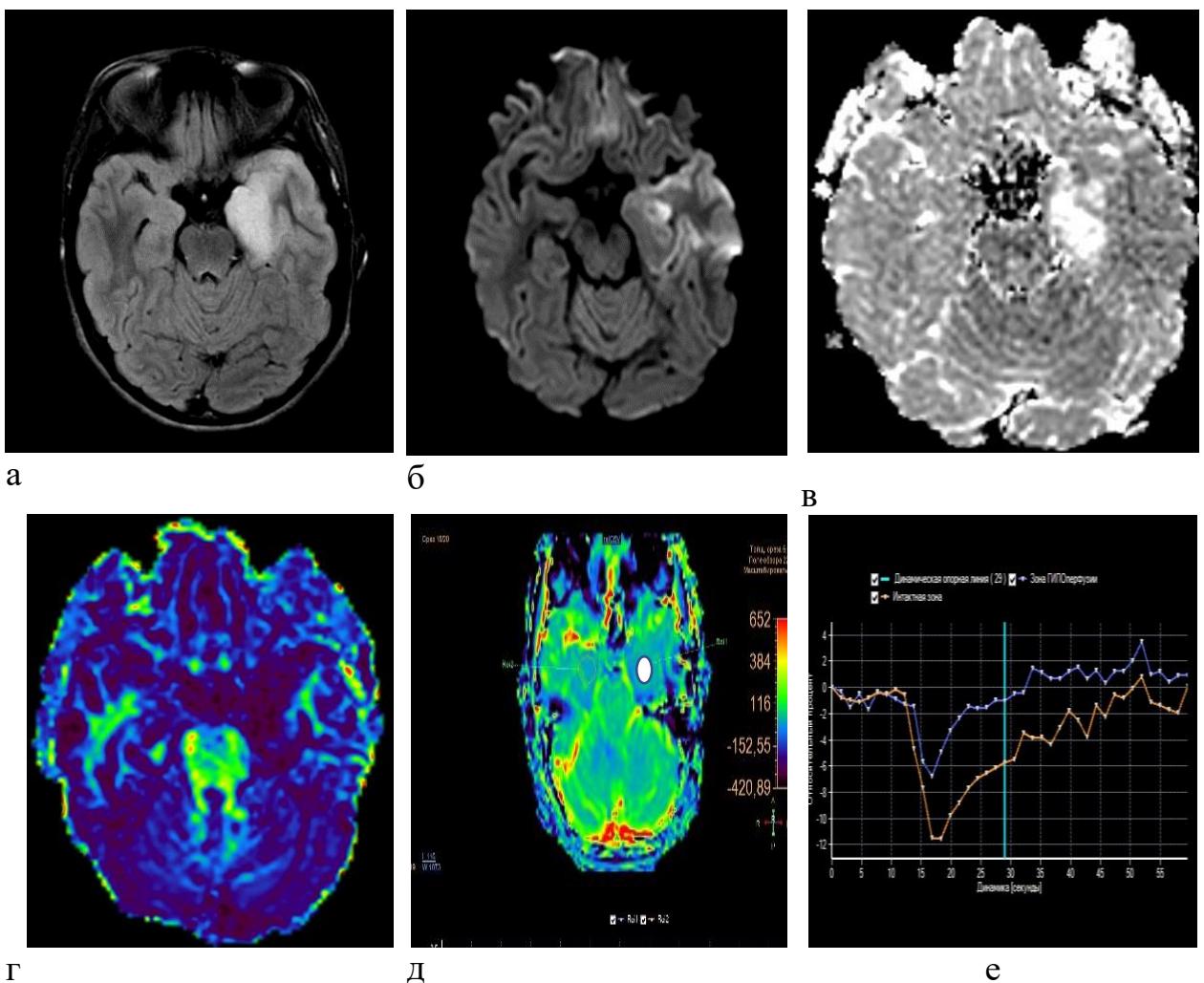


Рисунок 28 – Клинический пример, Г-ая О.М., возраст 14 лет. Диагноз: вирусный энцефалит, вызванный ВПГ 1 и 2 типа, № и/б 271976/2020. Мультипараметрическая МРТ с визуализацией зоны поражения серого и белого вещества левой височной доли: а – Т2-FLAIR в аксиальной плоскости; б – ДВИ ($b=1000 \text{ с}/\text{мм}^2$) в аксиальной плоскости; в – карта ИКД в аксиальной плоскости; г – карта фракционной анизотропии (ФА) при трактографии ДТИ; д, е – контрастная Т2*-перфузия с точкой (белая точка) измерения в зоне поражения и графики прохождения контрастного препарата в сопоставлении с противоположной стороной. При исследовании в острый период заболевания визуализируется наличие зон структурных изменений в медиальном отделе левой височной доли в виде повышения МР-сигнала на Т2-FLAIR и на ДВИ $b=1000 \text{ с}/\text{мм}^2$, снижение коэффициента диффузии на ИКД-карте до $0,56 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ и снижение показателей фракционной анизотропии при выполнении ДТИ до 0,08, снижение скорости (relCBF) и объема (relCBV) кровотока при проведении контрастной Т2-перфузии (FE_EPI)

Ветряночный энцефалит может протекать в двух формах: церебеллярной (мозжечковой) – до 90–95% случаев и церебральной с субкортикальным поражением белого вещества. Возможно развитие синдрома развернутого поражения базальных ганглиев. На мпМРТ при приобретенном ветряночном энцефалите выявляются нечеткие очаги повышенного МР-сигнала на Т2-ВИ и Т2-FLAIR с отсутствием ограничения диффузии в субкортикально-кортикальных и структурах мозжечка, больших полушарий и подкорковых структурах, в отдельных случаях – геморрагические очаги в паренхиме (Рисунок 29, Рисунок 30). После регресса очагов наблюдается субатрофия коры и белого вещества и заместительная гидроцефалия.

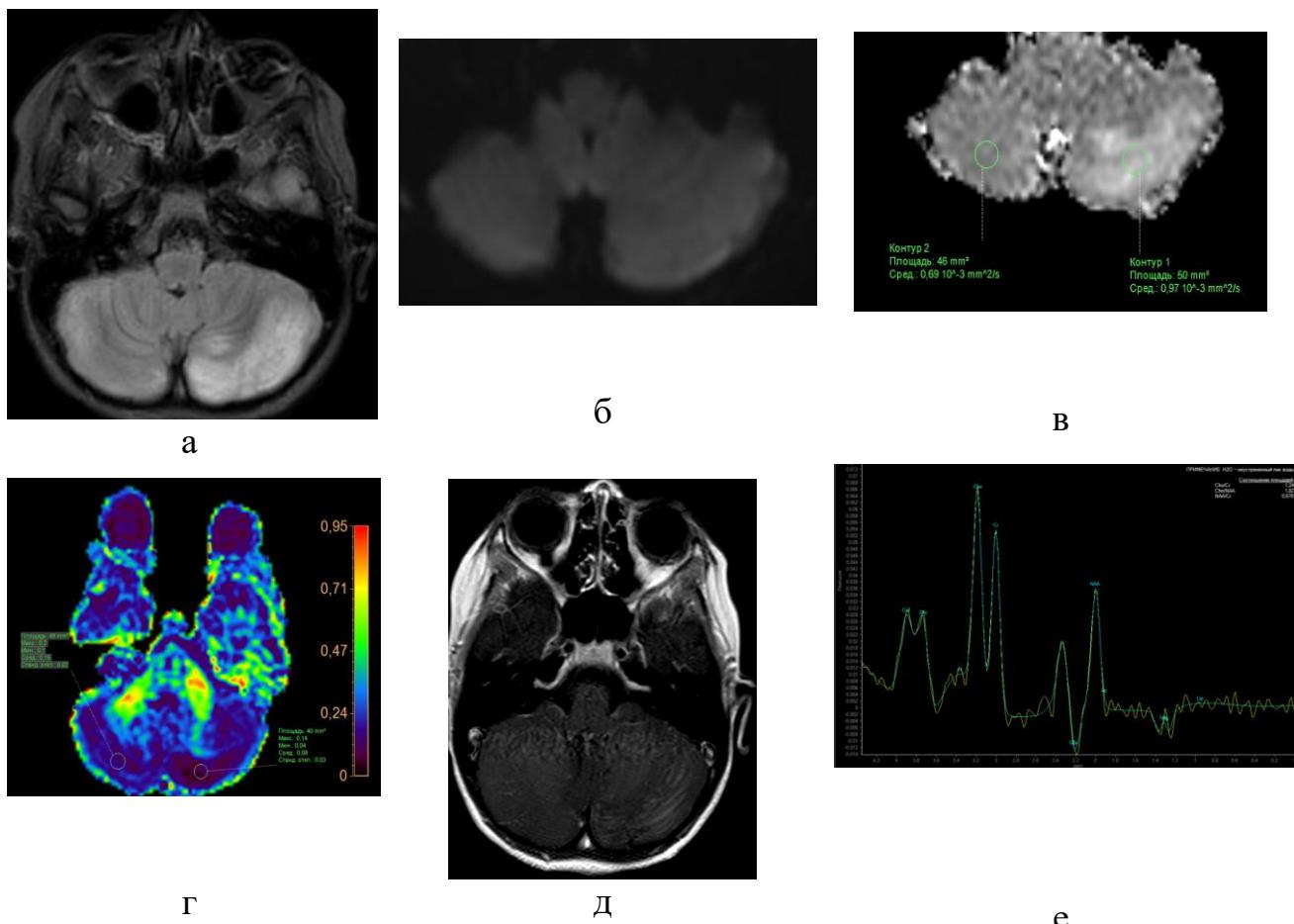


Рисунок 29 – Клинический пример, Г-на И.Д., возраст 17 лет. Диагноз: энцефалит, вызванный вирусом VZV (№ и/б 300695/2020): а – FLAIR; б – ДВИ 1000 с/мм²; в – карта ИКД; г – ДТИ, карта ФА; д – Т1-ВИ+С; е – МРС. Поражение корково-субкортикальных отделов преимущественно левой гемисфера мозжечка, с вазогенным отёком, где снижена ФА до 0,08 (контрлатерально справа 0,15). Повышение пика Cho, невыраженный отрицательный пик лактата

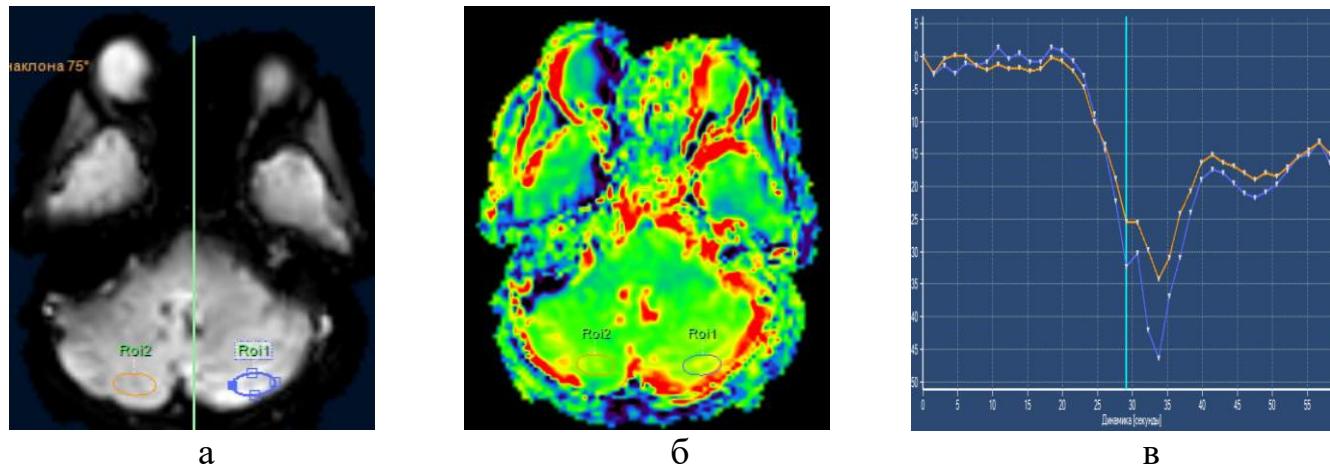


Рисунок 30 – Клинический пример, Г-на И.Д., возраст 17 лет. Диагноз: энцефалит, вызванный вирусом VZV (№ и/б 300695/2020): а – Т2*-перфузия, зоны интереса; б – Т2-перфузия, карта CBV; в – Т2-перфузия, график контрастирования в зонах интереса.

При проведении Т2*-перфузии отмечается повышение скорости (relCBF) и объема (relCBV) кровотока в левой гемисфере мозжечка на 30%. Накопление контрастного вещества в бороздах лепестков задних отделов левой гемисфера мозжечка в сочетании с реактивно-воспаленной паутинной оболочкой

Энцефалит, вызванный вирусом Эпштейна-Барр, может протекать в виде острой и хронической инфекции. Основным клиническим синдромом при поражении этим вирусом является инфекционный мононуклеоз. Энцефалит развивается как после стихания проявлений, так и на их фоне. На МРТ выявляются диссеминированные очаги в белом и/или сером веществе, нередко в базальных ядрах неправильной формы с масс-эффектом и перифокальным отеком (Bewersdorf J.P. et al., 2019; Venkatesan A., 2019) (Рисунок 31, Рисунок 32, Рисунок 33).

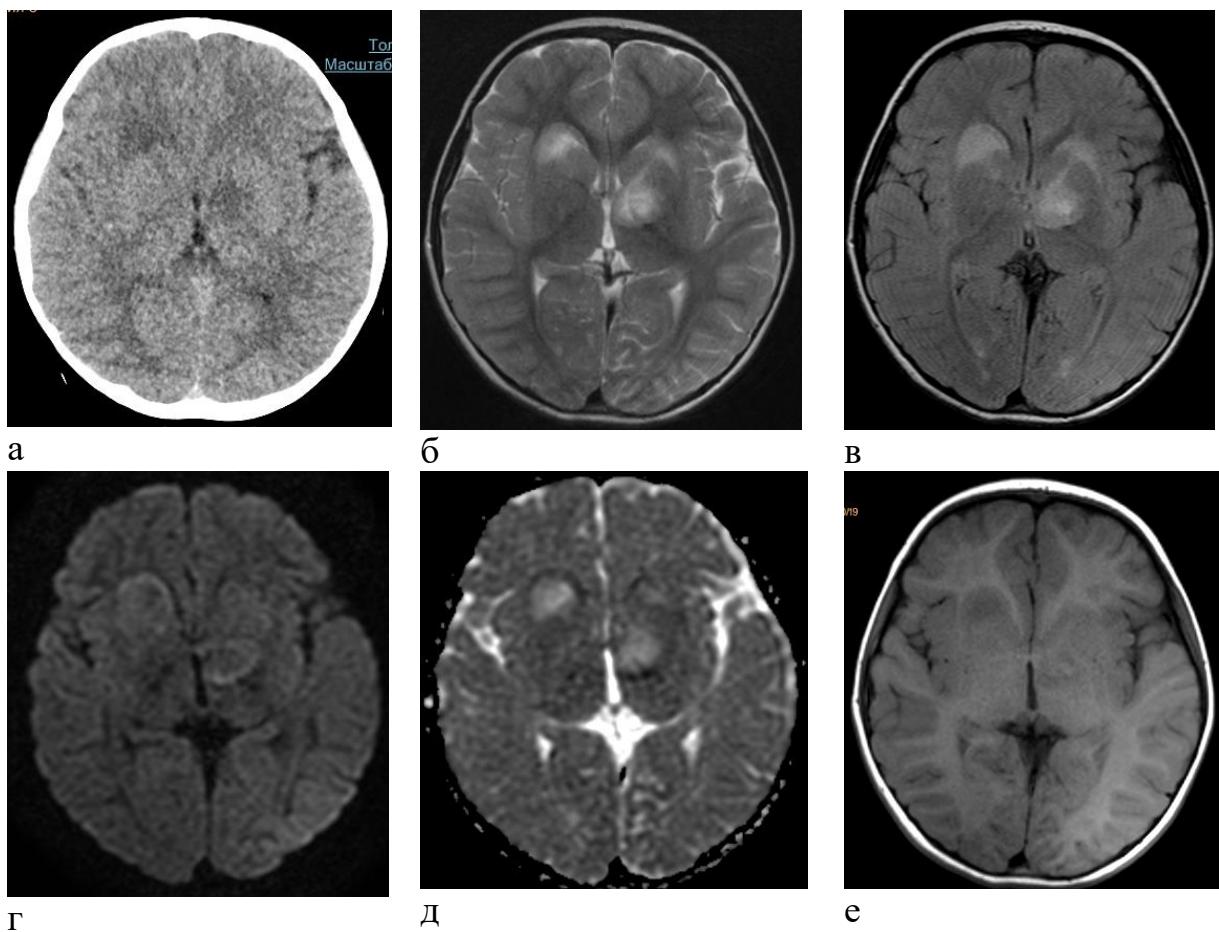


Рисунок 31 – Клинический пример, М-ва А.Д., возраст 4 года. Диагноз: вирусный энцефалит сочетанной герпесвирусной этиологии (вирус герпеса 6 типа и вирус Эпштейна-Барр), № и/б 166970/2018, первоначальные КТ и МРТ ГМ без внутривенного контрастирования: а – КТ, б – Т2-ВИ, в – Т2-FLAIR, г – DWI $b=1000$ с/мм 2 , д – ИКД, е – Т1-ВИ. Участки поражения с нечеткими контурами в базальных ядрах слева и в перивентрикулярной области справа, с пониженной рентгеновской плотностью, с повышенным МР-сигналом на Т2-ВИ и Т2-FLAIR, гипointенсивные на Т1-ВИ, с ограничением свободной диффузии воды в их краевых отделах

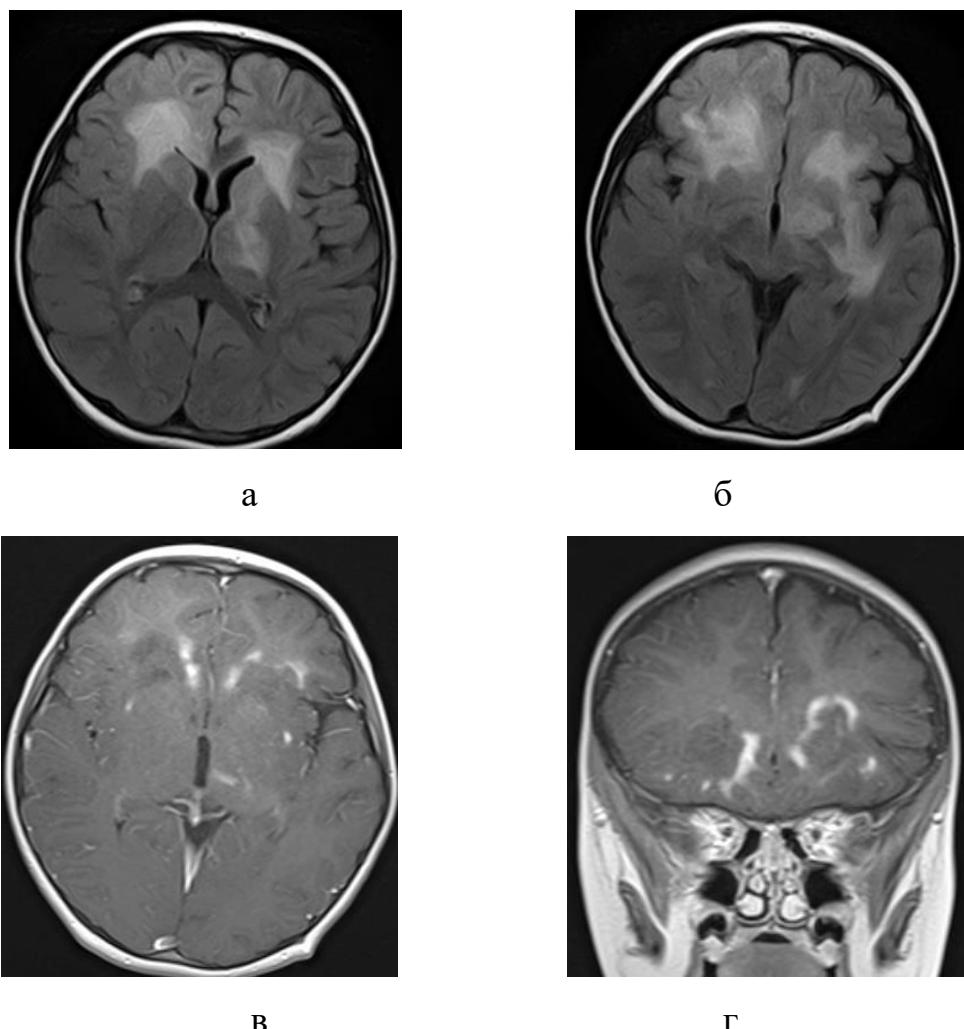


Рисунок 32 – Клинический пример, М-ва А.Д., возраст 4 года. Диагноз: вирусный энцефалит сочетанной герпесвирусной этиологии (вирус герпеса 6 типа и вирус Эпштейна-Барр), № и/б 166970/2018, МРТ с внутривенным контрастированием гадобутролом через 1 мес.: а, б – Т2-FLAIR; в, г – постконтрастные Т1-ВИ.

На фоне проводимого лечения отмечается незначительное увеличение размеров участков поражения в лобных и левой височной долих, в базальных ядрах (больше слева) с фрагментарным краевым глыбчатым накоплением контрастного вещества.

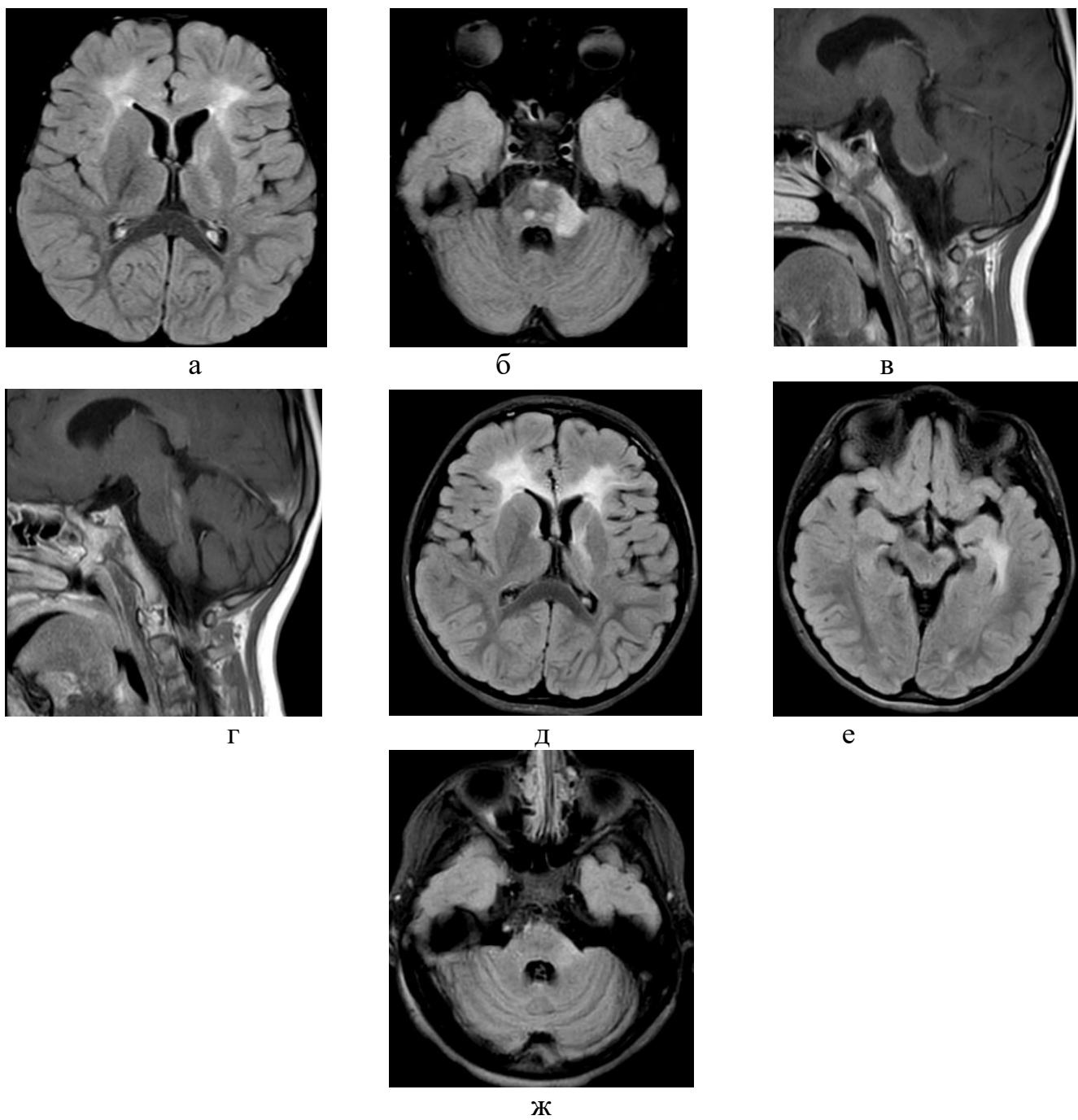


Рисунок 33 – Клинический пример, М-ва А.Д., возраст 6 лет. Диагноз: вирусный энцефалит сочетанной герпесвирусной этиологии (вирус герпеса 6 типа и вирус Эпштейна-Барр), № и/б 166970/2020, МРТ с внутривенным контрастированием гадобутролом через 7 мес.: а, б – Т2-FLAIR; в, г – постконтрастные Т1-ВИ, контрольная МРТ через 2 года: д, е, ж – Т2-FLAIR. Уменьшение участков поражения в лобных долях и базальных ядрах без нарушения ГЭБ. Появление новых участков поражения в среднем мозге, мосте и левой ножке мозжечка с краевым фрагментарным накоплением контрастного вещества. МРТ через 2 года - сохранение остаточных глиозных изменений в лобных и левой височной долях, в базальных ядрах, среднем мозге, мосте и левой ножке мозжечка, без нарушения ГЭБ

При цитомегаловирусном менингоэнцефалите выявляются внутренняя гидроцефалия, задержка миелинизации, кальцификаты, участки измененного сигнала в перивентрикулярных отделах полушарий мозга, а в отдельных случаях встречается тотальное поражение белого вещества, подкорковых ганглиев и коры в виде ПАНЭ (Трофимова Т.Н., 2005; Лобзин Ю.В., 2013). При постнатально приобретенной ЦМВ-инфекции на мпМРТ выявляются как перивентрикулярные очаги, так и очаги в белом веществе по типу диссеминированного поражения. Иногда отмечаются очаги в головном и спинном мозге в виде диссеминированного энцефаломиелита (Скрипченко Н.В., 2015).

Особенностью энцефалита, вызванного вирусом герпеса 6-го типа, является способность вызывать лимбический энцефалит, проявляющийся эпилептическими приступами, возбуждением, нарушением сна и сопровождающийся васкулитами (Скрипченко Н.В., 2015). При лимбическом энцефалите выявляются очаги в медиобазальных отделах височных долей, определяющих клиническую картину болезни, что необходимо дифференцировать от ВЭ, вызванного HSV 1-го и 2-го типа.

При поражении HHV-6 выявляются очаги воспаления в корково-субкортикальных отделах с нечеткими контурами, гиперинтенсивных на T2-ВИ и T2-FLAIR, слабо гиперинтенсивных на ДВИ $b=1000$ с/мм² (Рисунок 34, Рисунок 35), а также в базальных ядрах, возможно появление геморрагического компонента за счет васкулита, гиперинтенсивного на T1-ВИ в подострую стадию (Venkatesan A., 2019).

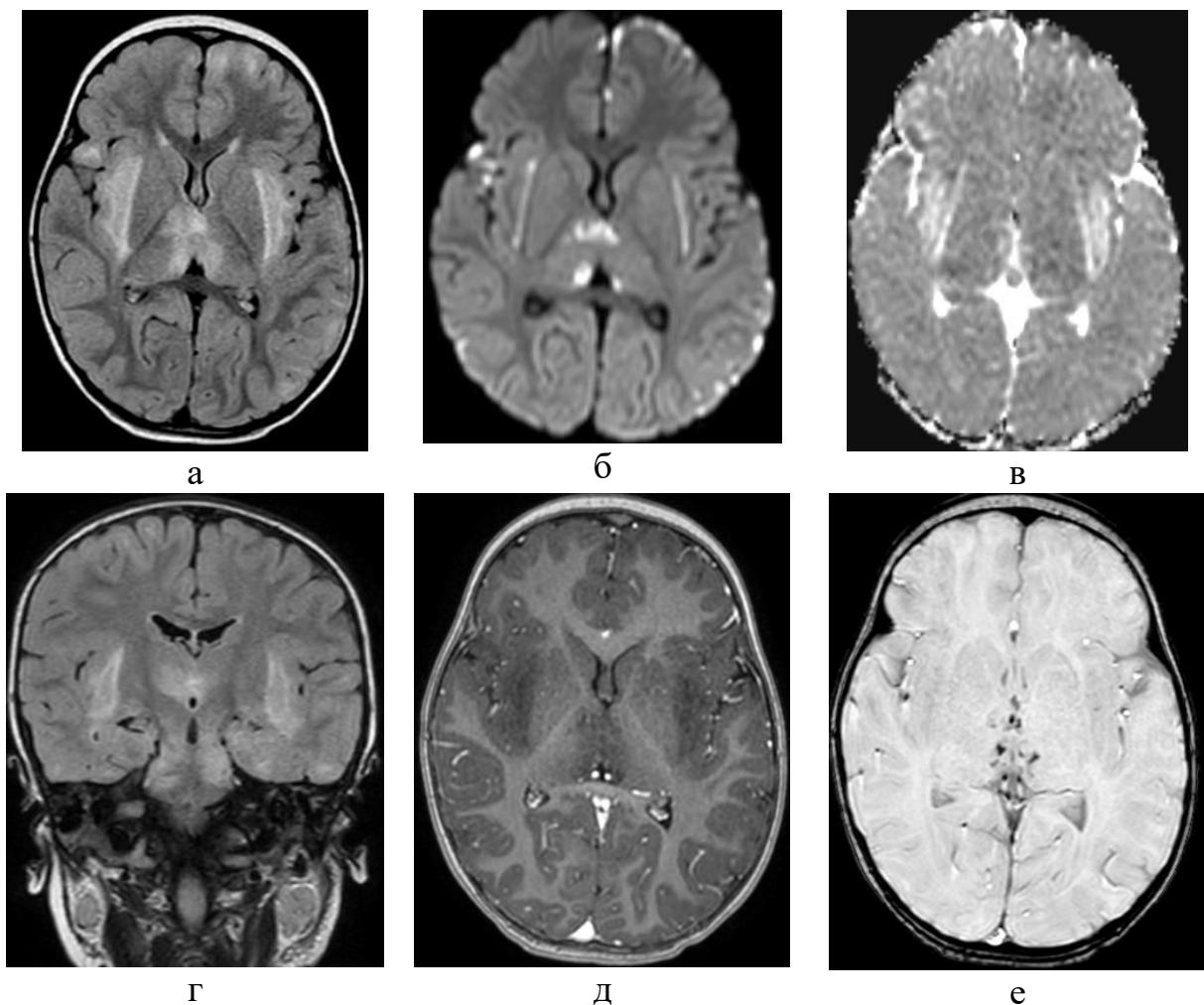


Рисунок 34 – Клинический пример, Б-ая А.П., 1 год 7 месяцев.
Диагноз: энцефалит, вызванный вирусом HHV-6 (№ и/б 296551/2020):

а – FLAIR; б – ДВИ 1000 с/мм²; в – карта ИКД; г – FLAIR в коронарной плоскости; д – Т1-ВИ+С; е – SWI. Множественное асимметричное поражение корково-субкортикальных отделов обеих гемисфер головного мозга. Симметричное поражение островковых долек лобных долей, медиальных отделов зрительных бугров, среднего мозга, моста мозга и верхних ножек мозжечка. В воспалительных очагах вдоль третьего желудочка на уровне зрительных бугров имеются участки острого цитотоксического отёка со снижением ИКД до $0,5 \times 10^{-3}$ мм²/с и участки геморрагических включений на SWI последовательностях

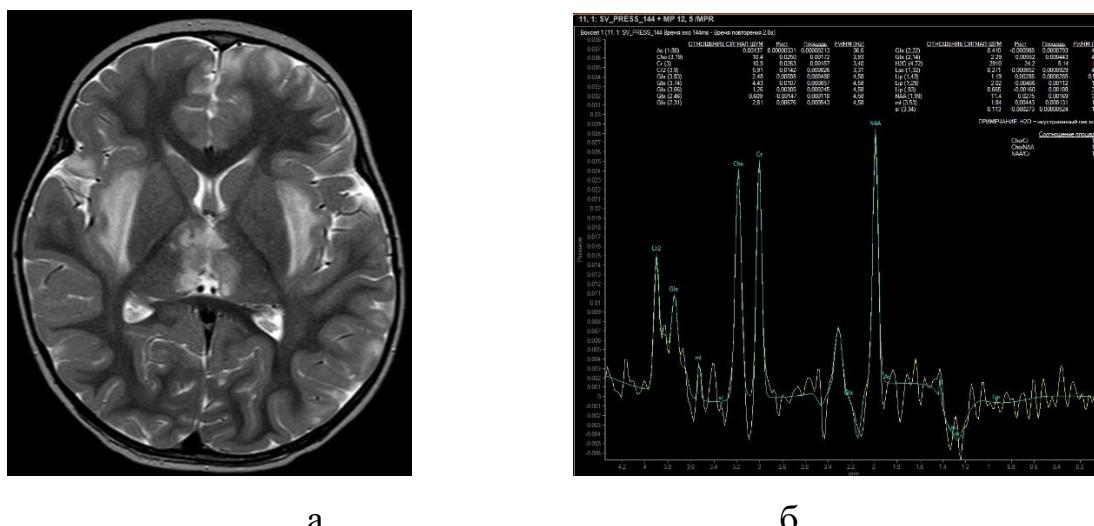


Рисунок 35 – Клинический пример, Б-ая А.П., 1 год 7 месяцев. Диагноз: энцефалит, вызванный вирусом HHV-6 (№ и/б 296551/2020): а – Т2 ВИ в аксиальной плоскости; б – МРС. При МРС определяются признаки снижения пика NAA; невыраженный отрицательный пик лактата. Значимого накопления контрастного вещества в мозговой ткани и оболочках не выявлено

Нами были изучены различия в изучаемых показателях морфофункциональных методик к мпМРТ в группе ВЭ герпесвирусной этиологии ($n=61$) в сравнении с группой сравнения ($n=202$).

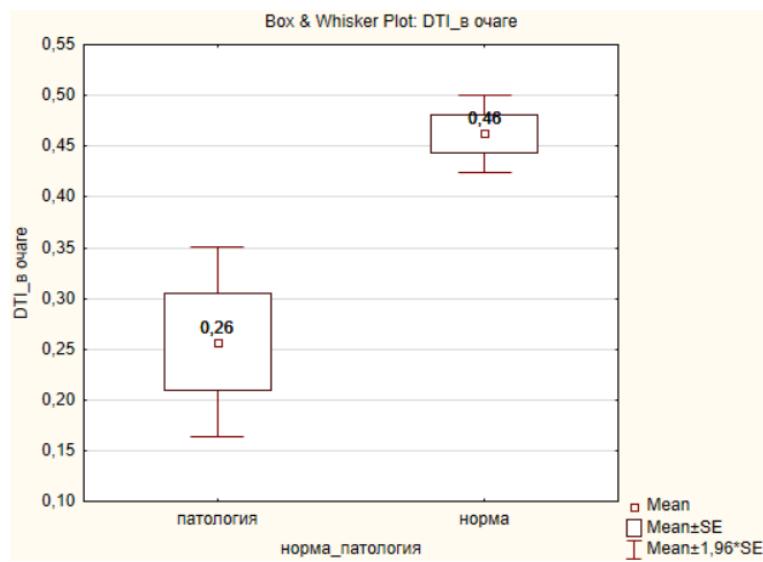


Рисунок 36 – Показатели фракционной анизотропии при вирусных энцефалитах герпесвирусной этиологии в сопоставлении с группой сравнения в аналогичной зоне локализации области интереса

Отмечается снижение значений фракционной анизотропии ФА при ДТИ в очаге поражения при ВЭ ($0,26 \pm 0,09$ против $0,46 \pm 0,08$, $p < 0,001$), свидетельствующее о нарушении функции проводящих путей в остром периоде заболевания (Рисунок 36).

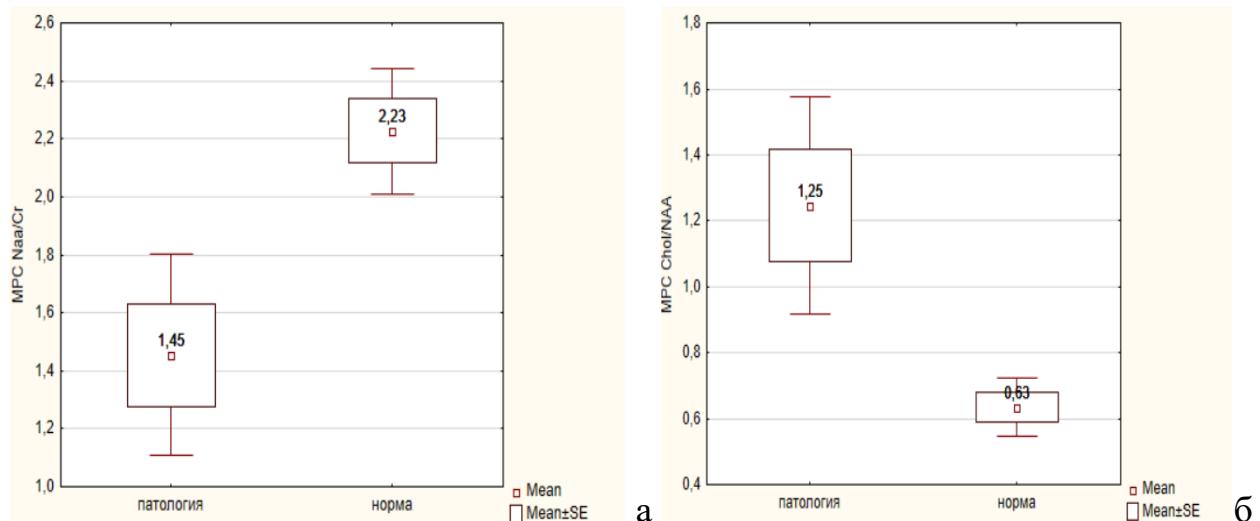
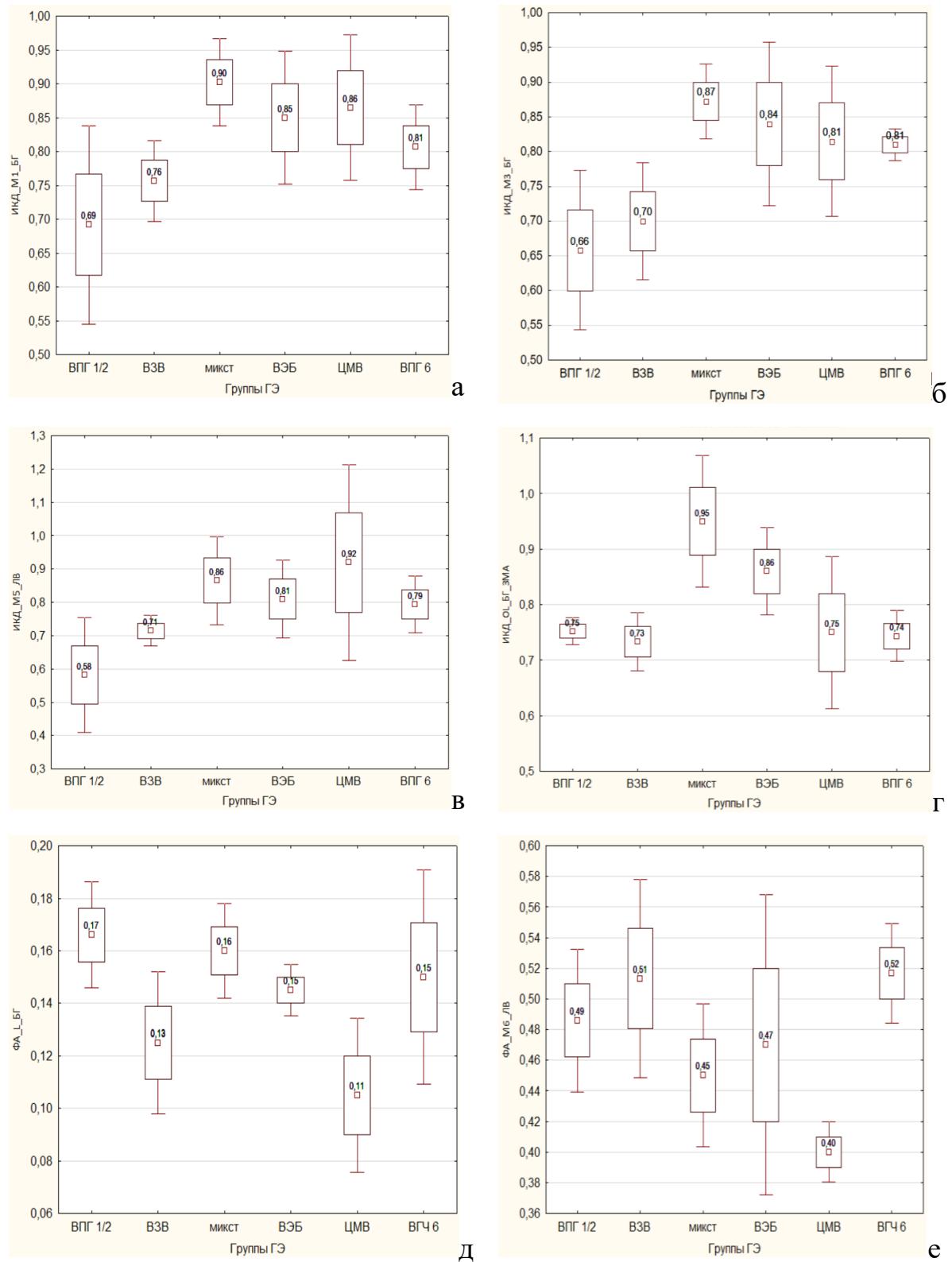


Рисунок 37 – Показатели соотношений метаболитов NAA/Cr (а) и Cho/NAA (б) в очагах у пациентов с вирусными энцефалитами герпесвирусной этиологии и в аналогичных областях интереса у детей из группы сравнения

Выявлено изменение соотношения спектров метаболитов у детей с ГЭ (Рисунок 37) в сопоставлении с группой сравнения – достоверное повышение соотношения Cho/NAA ($1,25 \pm 0,56$ против $0,63 \pm 0,16$, $p=0,001$) и снижение соотношения NAA/Cr ($1,45 \pm 0,59$ против $2,23 \pm 0,38$, $p=0,001$) за счет деструкции клеточных мембран оболочек и снижения нейрональной плотности в очаге воспаления.

При сравнении показателей ФА и ИКД в очаге ВЭ в острый период, вызванных разными представителями семейства герпесвирусов, достоверных различий выявлено не было, однако при сравнении показателей вне очагов были выявлены характерные особенности для различных типов вирусов, что представлено на рисунке (Рисунок 38).



Риунок 38 – Показате ли ФА и ИКД в группе энцефалитов, вызванных различными герпесвирусами в острый период заболевания

Так, ИКД в области измерения M1_БГ при энцефалитах, вызванных ВПГ1 и 2 типа и ВВО относительно ниже в сравнении с ВЭ сочетанной герпесвирусной

этиологии (в области М1 при ВПГ 1 и 2 $0,69 \pm 0,17 \times 10^{-3}$ мм²/с и при ВВО $0,76 \pm 0,08 \times 10^{-3}$ мм²/с, тогда как при сочетанной герпесвирусной этиологии ИКД = $0,90 \pm 0,07 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p < 0,05$) (Рисунок 38, а).

В области М3_БГ (Рисунок 38, б) значения ИКД ($0,66 \pm 0,13 \times 10^{-3}$ мм²/с) при ВПГ 1 и 2 энцефалите относительно ниже в сравнении с ГЭ, вызванными сочетанной герпесвирусной этиологией ($0,87 \pm 0,06 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p = 0,004$), ВЭБ ($0,84 \pm 0,08 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p = 0,04$), ЦМВ ($0,81 \pm 0,08 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p < 0,05$) и ВГЧ 6 типа ($0,81 \pm 0,02 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p < 0,05$); ИКД при ветряночном энцефалите ниже, чем при ВЭ, вызванных сочетанной герпесвирусной этиологией ($0,7 \pm 0,1 \times 10^{-3}$ мм²/с против $0,87 \pm 0,06 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p = 0,01$).

В области М5 (Рисунок 38, в) на уровне лучистого венца отмечается снижение ИКД при ВПГ 1 и 2 энцефалите ($0,58 \pm 0,20 \times 10^{-3}$ мм²/с) в сравнении с ГЭ сочетанной герпесвирусной этиологией ($0,86 \pm 0,14 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p = 0,006$), ВЭБ ($0,81 \pm 0,08 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p < 0,05$), ЦМВ ($0,92 \pm 0,21 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p = 0,008$) и ВГЧ 6 ($0,79 \pm 0,08 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p < 0,05$).

В области затылочной доли на уровне базальных ганглиев (OL_БГ) (Рисунок 38, г) отмечаются относительно высокие значения ИКД при сочетанных герпесных ВЭ ($0,95 \pm 0,12 \times 10^{-3}$ мм²/с) в сравнении с энцефалитами, вызванными ВПГ 1 и 2 ($0,75 \pm 0,03 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p = 0,001$), ВВО ($0,73 \pm 0,07 \times 10^{-3}$ мм²/с $p < 0,001$), ЦМВ ($0,75 \pm 0,10 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p = 0,006$), и ВГЧ 6 ($0,74 \pm 0,04 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p = 0,002$). Также в этой же области отмечаются различия ИКД при энцефалитах, вызываемых ВВО и ВЭБ ($0,73 \pm 0,07 \times 10^{-3}$ мм²/с против $0,86 \pm 0,06 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p < 0,05$).

В остальных областях интереса различий ИКД между разными представителями семейства герпесвирусов выявлено не было.

На рисунке 38 (Рисунок 38, д) показаны различия ФА в области лентикулярного ядра (L_БГ) между энцефалитами, вызванными ВПГ 1 и 2, ВВО ($0,17 \pm 0,02$ против $0,13 \pm 0,03$, $p = 0,025$), ВПГ 1 и 2, ЦМВ ($0,17 \pm 0,02$ против $0,11 \pm 0,02$, $p = 0,02$), ЦМВ и сочетанной герпесвирусной этиологией ($0,11 \pm 0,02$ против $0,16 \pm 0,02$, $p = 0,03$). На рисунке 38 (Рисунок 38, е) показаны различия ФА между ЦМВ энцефалитами и энцефалитом, вызванным ВВО ($0,40 \pm 0,01$ против $0,51 \pm 0,08$,

$p=0,03$), ЦМВ и ВГЧ 6 ($0,40\pm0,01$ против $0,52\pm0,03$, $p<0,05$).

Также было отмечено относительное снижение ФА в области ножек мозжечка при энцефалите, вызванным ВГЧ 6 типа ($0,48\pm0,24$) в сравнении с остальными группами герпесвирусов ($p<0,05$).

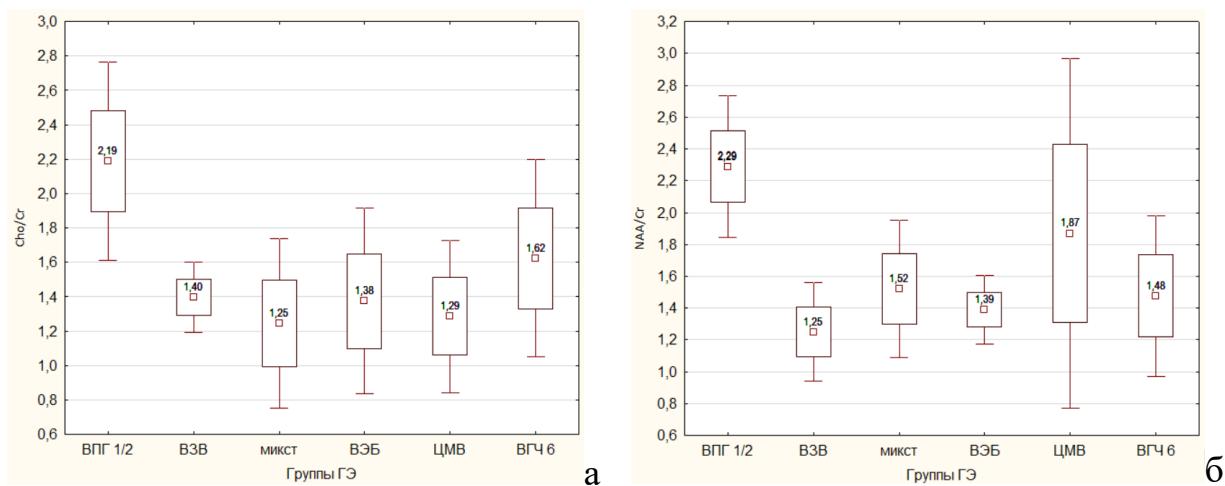


Рисунок 39 – Соотношение метаболитов Cho/Cr (а) и NAA/Cr (б) при различных герпесвирусных энцефалитах

При анализе соотношения метаболитов были выявлены различия Cho/Cr (Рисунок 39, а) при энцефалите, вызванном ВПГ 1 и 2 ($2,19\pm0,66$), в сравнении с остальными представителями семейства ($p<0,05$), за исключением энцефалита ВГЧ 6 типа, с которым различия незначимы ($p=0,12$). NAA/Cr также достоверно выше при энцефалите ВПГ 1 и 2 ($p=0,03$) в сравнении с остальными группами ГЭ, за исключением энцефалита, вызванного ЦМВ ($p=0,29$) (Рисунок 39, б), что свидетельствует о нейрональной деструкции, сопровождающей развитие инфекционного процесса при данной этиологии энцефалитов.

Вышеперечисленные особенности в структуре герпесвирусных энцефалитов свидетельствуют о заинтересованности различных анатомических областей головного мозга вне очага поражения с определенными закономерностями, такими как нарушение коммуникативности в ножках мозжечка при герпесвирусном энцефалите, вызванном ВГЧ-6, повышением гидрофильности в области затылочной доли при ВЭБ энцефалите или при сочетанной герпесвирусной

этиологии. Кроме того, энцефалиты, вызванные ВПГ 1 и 2 и ЦМВ, сопровождаются формированием большей нейрональной деструкции в сравнении с другими ГВ.

Следующий анализ включил в себя сравнение показателей мпМРТ подгруппы пациентов с герпесвирусными энцефалитами моноинфекционного ($n=51$) и смешанного характера инфекции ($n=10$) с последующим изучением различий по ФА, ИКД, МР-перфузии.

Как представлено на рисунке (Рисунок 40), при моноинфекционном и смешанном характере ВЭ в центре и по периферии очага (Рисунок 40 а, б) достоверных различий ИКД выявлено не было. Однако при смешанном характере вирусного поражения было определено повышение ИКД в белом веществе головного мозга в области белого вещества M1 ($0,77 \pm 0,1 \times 10^{-3}$ мм²/с против $0,86 \pm 0,09 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p=0,04$), M2 ($0,76 \pm 0,1 \times 10^{-3}$ мм²/с против $0,86 \pm 0,11 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p=0,02$) и затылочной доли ($0,76 \pm 0,06 \times 10^{-3}$ мм²/с против $0,85 \pm 0,16 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p=0,02$) на уровне базальных ганглиев (Рисунок 40, в, г, ж), на уровне внутренней капсулы ($0,72 \pm 0,09 \times 10^{-3}$ мм²/с против $0,81 \pm 0,1 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p=0,03$) (Рисунок 40, д), M6 лучистого венца ($0,74 \pm 0,12 \times 10^{-3}$ мм²/с против $0,85 \pm 0,1 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p=0,04$) (Рисунок 40, е), белого вещества моста ($0,71 \pm 0,06 \times 10^{-3}$ мм²/с против $0,84 \pm 0,13 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p < 0,001$) (Рисунок 40, з), а также в области ножек мозжечка ($0,67 \pm 0,04 \times 10^{-3}$ мм²/с против $0,73 \pm 0,11 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p=0,03$) (Рисунок 40, и), что соответствовало большему объему структурно не определяемого поражения с заинтересованностью других анатомических областей головного мозга.

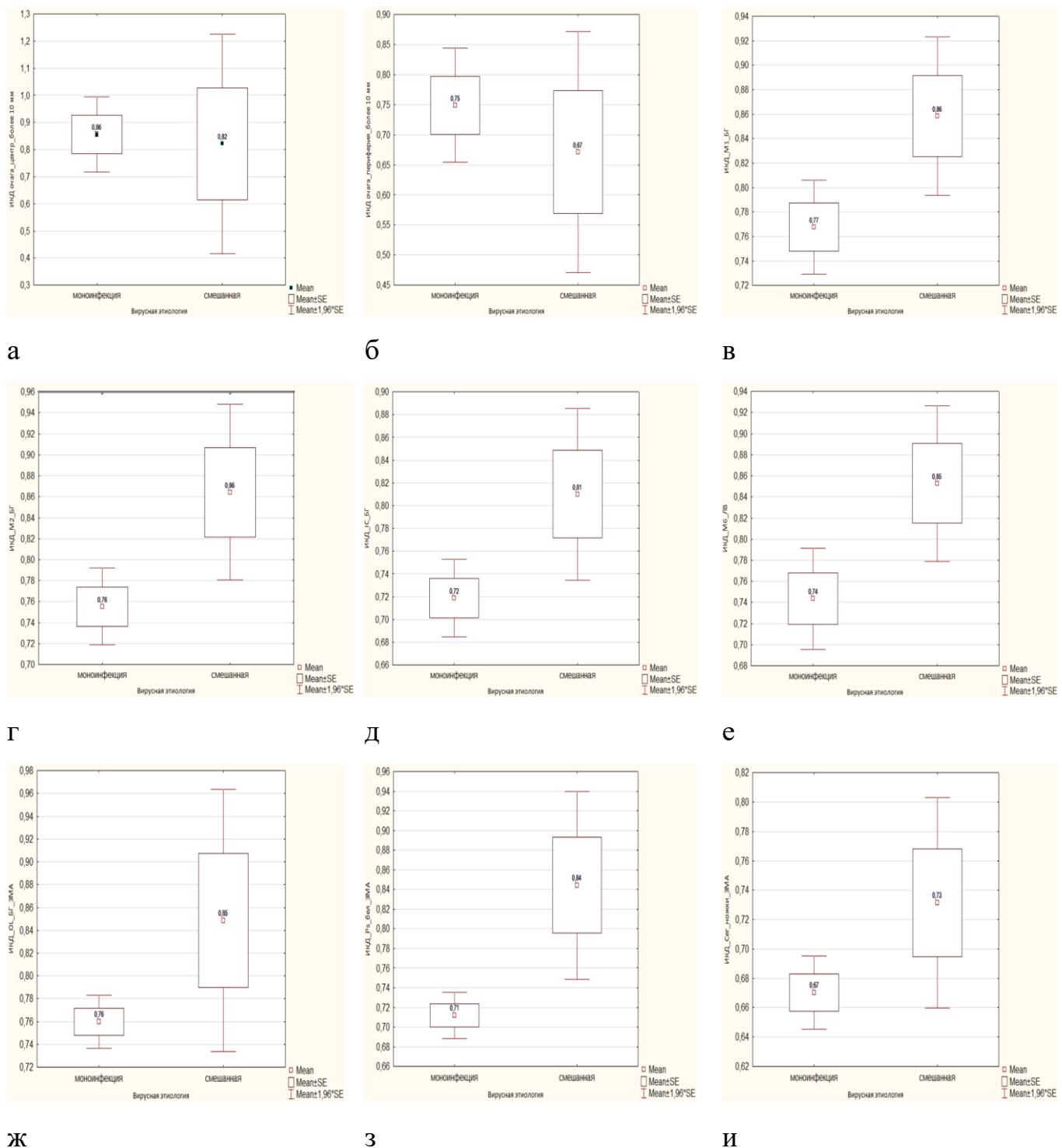


Рисунок 40 – Сравнение показателей измеряемого коэффициента диффузии у пациентов с вирусными энцефалитами в центре и по периферии очага (а, б), и в разных областях интереса (в-е)

Далее оценивались показатели ФА в очаге поражения и в окружающих отделах головного мозга (Рисунок 41).

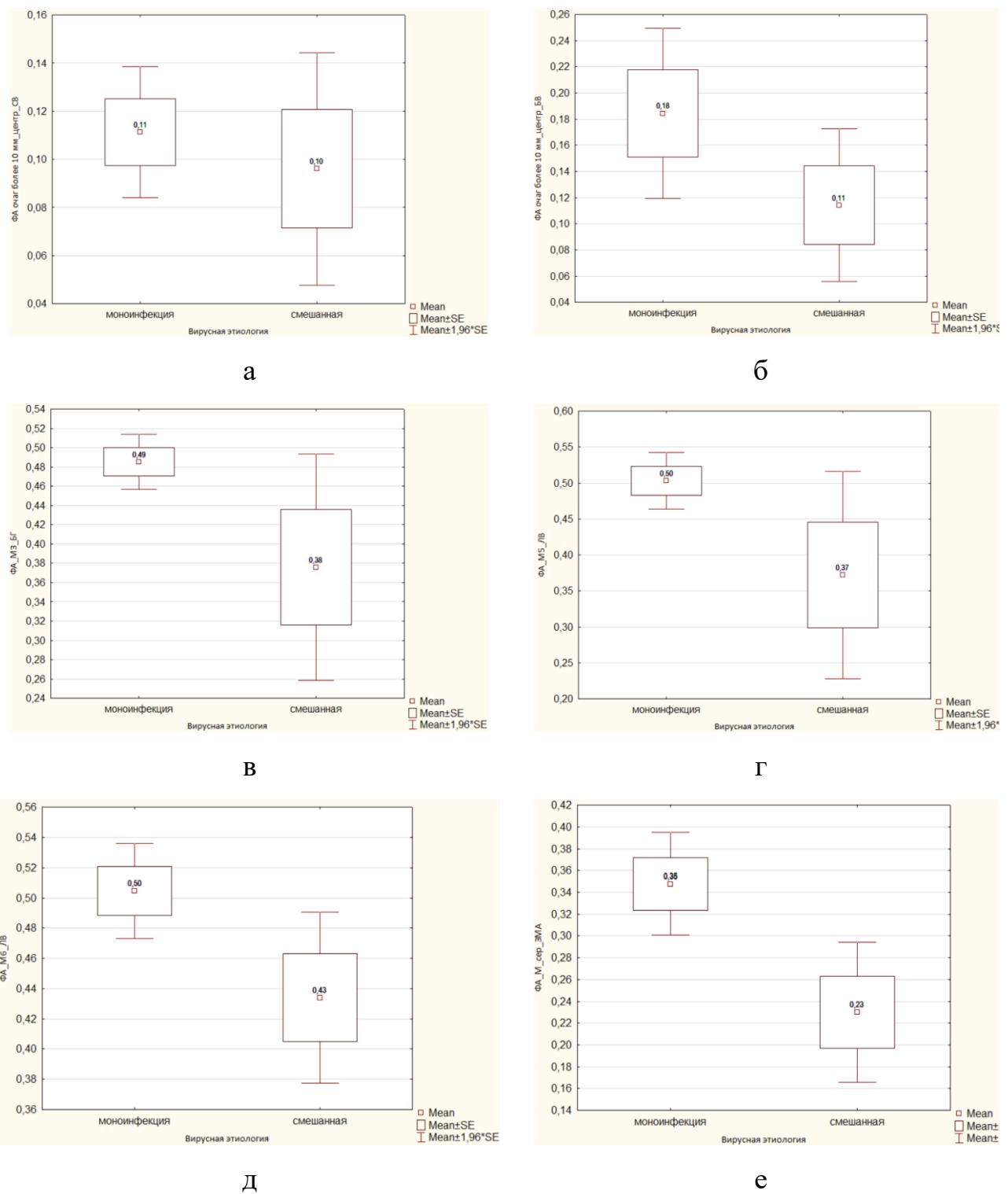


Рисунок 41– Сравнение показателей фракционной анизотропии у пациентов с вирусными энцефалитами в центре и по периферии очага (а, б) и в разных областях интереса (в–е)

Из рисунка 41 следует, что показатели ФА серого (Рисунок 41, а) и белого вещества (Рисунок 41, б) в очаге также статистически значимо не различались в зависимости отmono-инфекционного или смешанного характера ВЭ (а, б). Однако

при определении ФА в различных ОИ было выявлено достоверное снижение ФА при смешанной вирусной инфекции в области белого вещества ОИ МЗ на уровне базальных ганглиев ($0,49\pm0,05$ против $0,38\pm0,13$, $p=0,02$) (Рисунок 41, в), М5 ($0,50\pm0,07$ против $0,37\pm0,16$, $p=0,03$) (Рисунок 41, г) и М6 ($0,50\pm0,06$ против $0,43\pm0,06$, $p=0,04$) (Рисунок 41, д) на уровне лучистого венца, а также в сером веществе среднего мозга ($0,35\pm0,09$ против $0,23\pm0,07$, $p=0,02$) (Рисунок 41, е), свидетельствующее о большей аксональной коммуникативной разобщенности при смешанной вирусной инфекции.

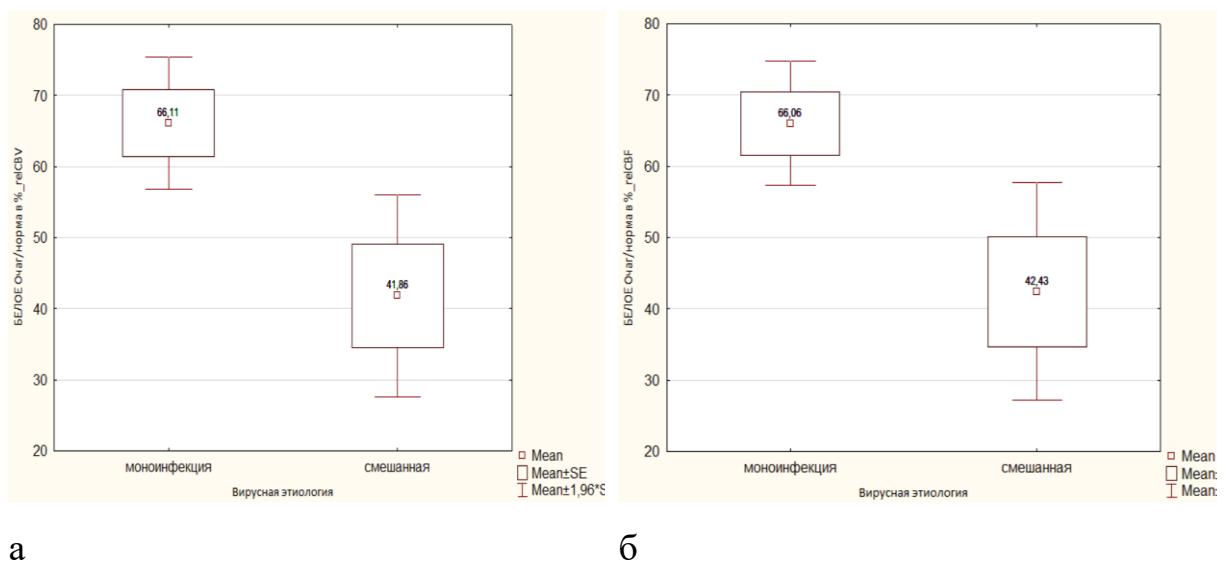


Рисунок 42 – Сравнение T2*-перфузионных показателей (а – CBV, б – CBF) в очаге поражения у пациентов с герпесвирусными энцефалитами

Рисунок 42 иллюстрирует сравнение T2*-перфузионных показателей в очаге у детей с ВЭ с моноинфекцией и смешанной этиологией, при анализе полученных данных определялось более значимое снижение объема кровотока relCBV ($66,1\pm20,2$ против $41,9\pm19,2$, $p=0,01$) и скорости его relCBF ($66,06\pm18,9$ против $42,43\pm20,6$, $p=0,01$) в сравнении с моноинфекцией.

Таким образом, при моноинфекции и смешанном характере вирусной инфекции отмечалось достоверное различие ИКД, ФА, а также МР-перфузии в очаге, что свидетельствовало о более обширном и тяжелом поражении вещества головного мозга при смешанном этиологическом факторе, сопровождающемся

более выраженными ишемическими изменениями и нарушением коммуникативности проводящих путей с большим снижением ФА в окружающих очаг поражения областях, повышением значений ИКД в тканях вне очага за счет вазогенного отека и снижением перфузионных показателей за счет большей гипоперфузии.

4.3.2 Особенности поражения головного мозга при энтеровирусном энцефалите

Энтеровирусный (неполио-) энцефалит вызывается РНК-содержащими вирусами Коксаки (Coxsackie) В, А, а также ЭХО (ECHO), реже – другими энтеровирусами (Enterovirus). В ЦНС при ЭЭ поражаются нейроны, глия, а также эндотелий мозговых сосудов. При периневральном распространении вируса поражаются ядра краиальных нервов (языкоглоточного, блуждающего, лицевого и др.), а также мотонейроны передних рогов спинного мозга. В головном мозге это проявляется поражением ствола, ретикулярной формации, вестибулярных ядер, мозжечка, подкорковых ганглиев в виде участков сливного характера в коре и белом веществе, гиперинтенсивных на Т2-ВИ и Т2-FLAIR, слабо гиперинтенсивных на ДВИ $b=1000$ $\text{с}/\text{мм}^2$, с нечеткими контурами (Марченко Н.В. и соавт., 2020; Марченко Н.В. и соавт., 2021).

В тяжелых случаях отмечается появление внутрижелудочных и паренхиматозных кровоизлияний в мозг. Не характерно для энтеровирусных ЭФ развитие некрозов и кистозно-глиозных изменений в паренхиме мозга. Поражение локализуется преимущественно в области ствола мозга (моста, продолговатого мозга, среднего мозга) и мозжечка (Рисунок 34), в меньшей степени в области подкорковых ганглиев и называется ромбэнцефалитом (стволовой энцефалит) (Марченко Н.В. и соавт., 2021).

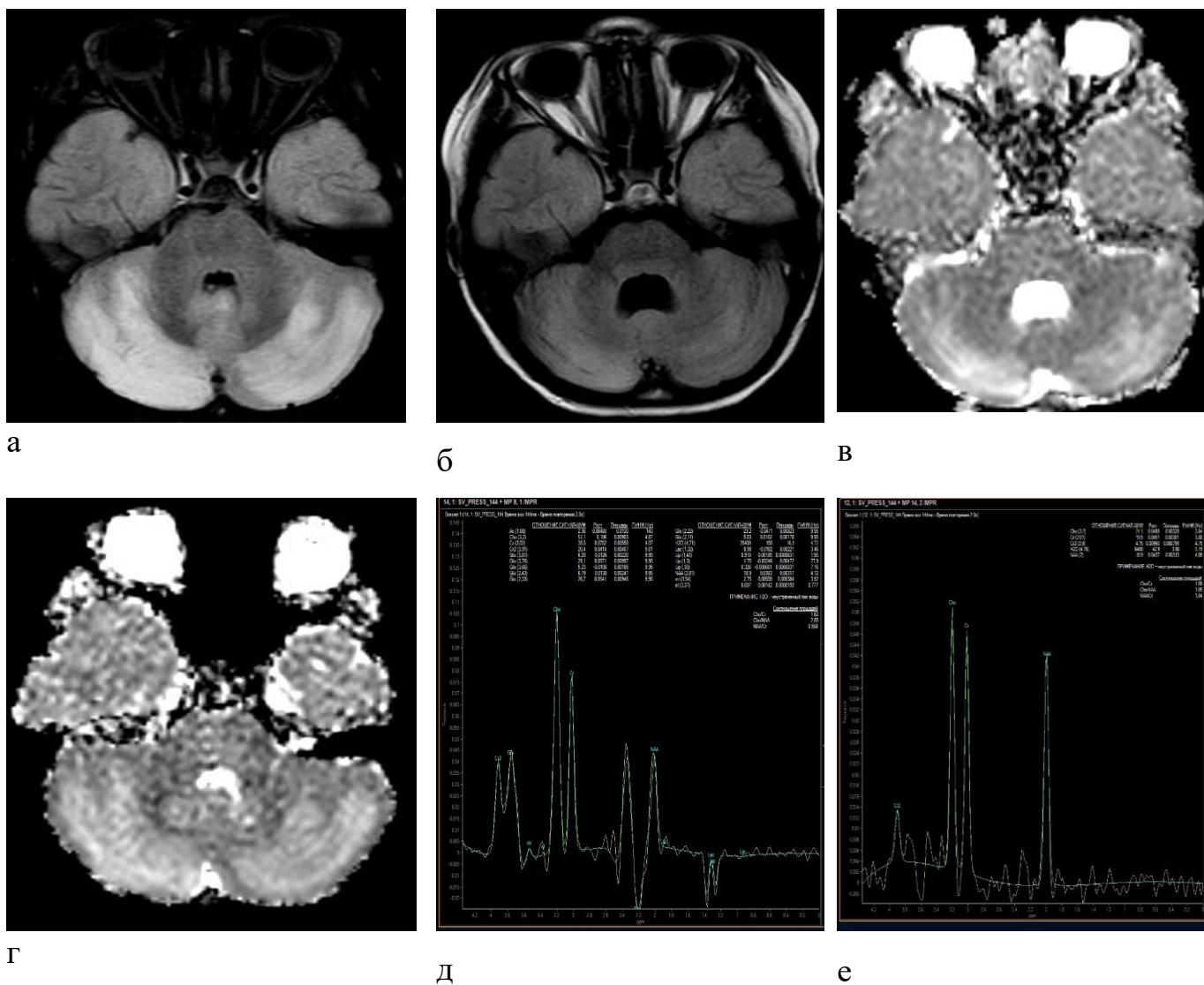


Рисунок 43 – Клинический пример, Г-ая Е.А., возраст 7 лет. Диагноз: энтеровирусный энцефалит, № и/б 206170/2018. МР-томограммы головного мозга, а, в, д – острый период заболевания; б, г, е – период ранней реконвалесценции: а – на Flair ВИ в аксиальной плоскости, при исследовании в острый период заболевания на 9-й день болезни, визуализируется наличие симметричных зон структурных изменений в гемисферах мозжечка, в виде диффузного повышение МР-сигнала; б – на Flair ВИ в аксиальной плоскости, при повторном исследовании через 4 недели, частичное нивелирование зон выявленных изменений; в – на ИКД-карте повышение коэффициента диффузии до $1,2 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ в сравнении со значениями в неизмененном участке; г – на ИКД-карте при повторном исследовании через 4 недели, отмечается снижение коэффициента диффузии до $0,9 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ (г); д – при выполнении МР-спектроскопии определяется: отношения площадей $\text{Cho/Cr}=1,6$; $\text{Cho/NAA}=2,8$, $\text{NAA/Cr}=0,6$; пик NAA в 2 раза ниже пика Cho по высоте; имеется отрицательный пик лактата; е – при выполнении МР-спектроскопии в динамике отмечается снижение отношения площадей $\text{Cho/Cr}=1,1$; $\text{Cho/NAA}=1,0$, и повышение соотношения площадей $\text{NAA/Cr}=1,1$; пик NAA повышается; отсутствует пик лактата

Нами были изучены различия в показателях мпМРТ в группе ВЭ энтеровирусной этиологии ($n=23$) в сопоставлении с группой сравнения ($n=202$).

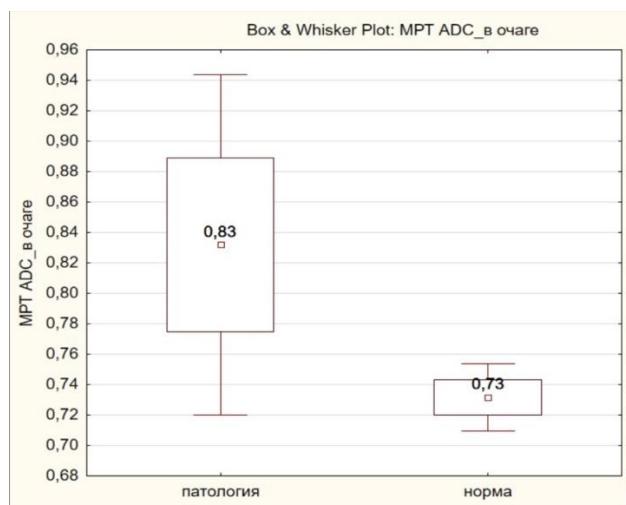


Рисунок 44 – Показатели измеряемого коэффициента диффузии в очаге при вирусных энцефалитах энтеровирусной этиологии в сопоставлении с показателем в аналогичной области интереса у детей из группы сравнения

Выявлено статистически значимое увеличение ИКД (ADC) в очаге в группе ЭЭ в сопоставлении с группой сравнения ($0,83 \pm 0,18 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ против $0,73 \pm 0,05 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$, $p=0,03$) за счет характерного для данного типа ВЭ вазогенного отека, развивающегося в зоне поражения вещества головного мозга (Рисунок 44).

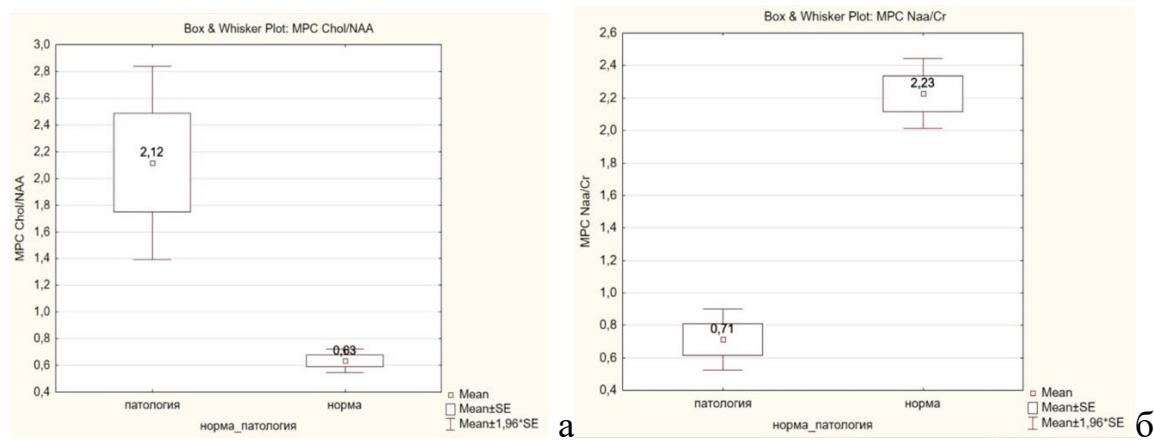


Рисунок 45 – Значения соотношений метаболитов Cho/NAA (а), NAA/Cr (б) при вирусных энцефалитах энтеровирусной этиологии в сопоставлении значений у детей из группы сравнения

Отмечается изменение соотношения спектров у детей с ЭЭ в сопоставлении с группой сравнения (Рисунок 45) – статистически значимое повышение

соотношения Cho/NAA ($2,12 \pm 0,64$ против $0,63 \pm 0,16$, $p < 0,001$) и снижение соотношения NAA/Cr ($0,71 \pm 0,17$ против $2,23 \pm 0,38$, $p < 0,001$) аналогично изменениям в группе энцефалитов, вызванных вирусами герпетической группы, что соответствует снижению нейрональной плотности и нарушению целостности мембран клеток в очагах воспаления при ЭЭ.

4.3.3 Особенности поражения головного мозга при клещевом энцефалите

Клещевой энцефалит (КЭ) – вызывается РНК-содержащим вирусом КЭ, относящимся к группе арбовирусов. Заболевание может проявляться в виде лихорадочной (30–60%), стёртой (10–20%), менингеальной (28–70%), менинго-энцефалитической (10–30%), полиомиелитической (9–23%) и других сочетанных формах. Наиболее типичной локализацией поражения головного мозга при КЭ являются базальные ядра и зрительные бугры, характеризующиеся в острый период преимущественно асимметричными воспалительно-отёчными изменениями с нечеткими контурами. У детей КЭ имеет зачастую острое течение; хроническое прогредиентное течение развивается преимущественно при неадекватной терапии. В острый отёчно-воспалительный период снижается свободная диффузия с повышением МР-сигнала на ДВИ ($b = 1000 \text{ см}^2/\text{s}$) и снижением ИКД (Рисунок 46). Возможно геморрагическое пропитывание в очагах. Также могут быть выявлены очаги в других отделах головного и/или спинного мозга.

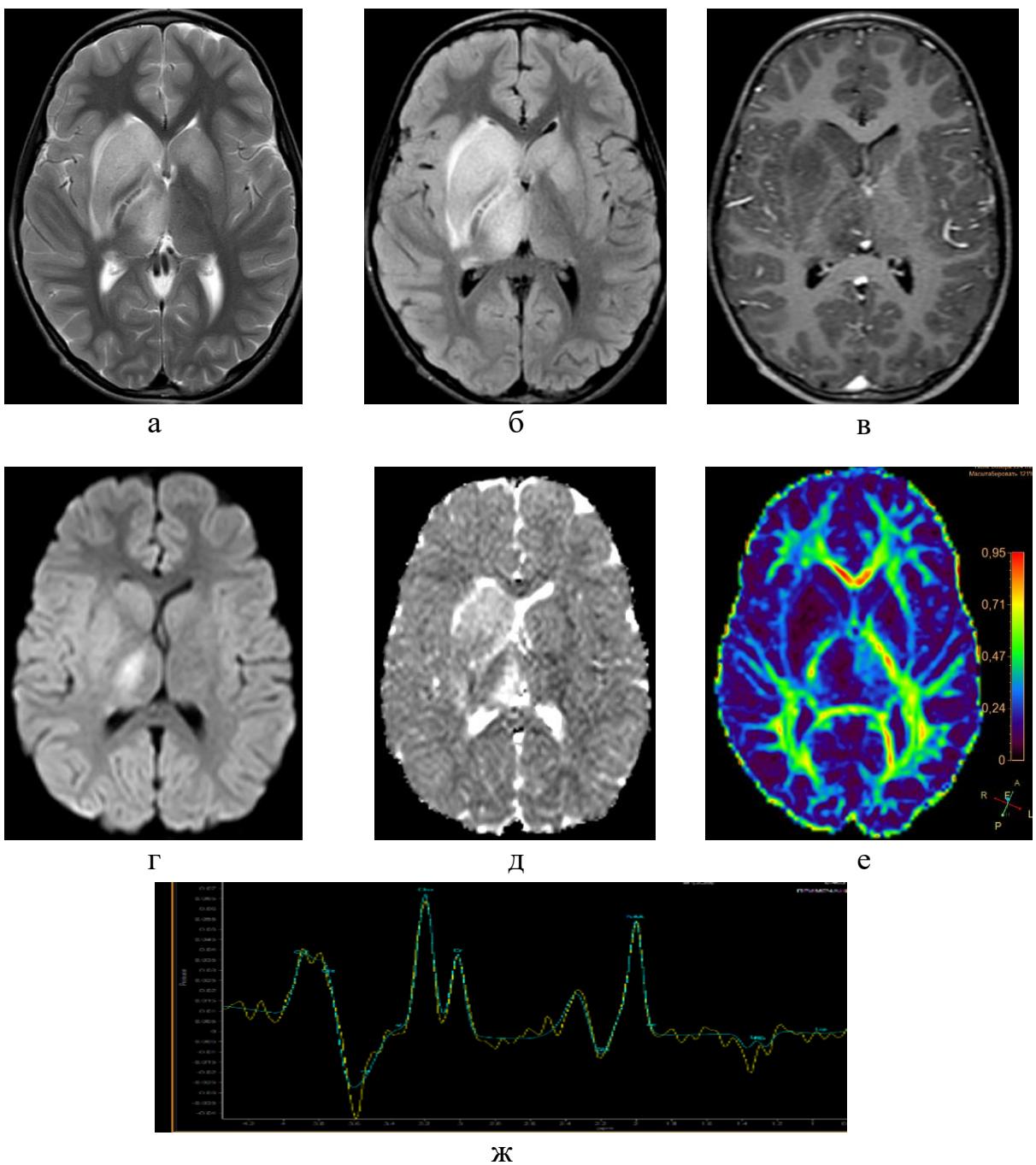


Рисунок 46 – Клинический пример, М-ва А.Д., возраст 7 лет. Диагноз: клещевой энцефалит. Укус клеща в анамнезе, № и/б 373091/2021, МРТ ГМ: а – Т2-ВИ; б – Т2-FLAIR; в – постконтрастное Т1-ВИ; г – ДВИ ($b=1000$ с/мм 2); д – карта ИКД; е – карта фракционной анизотропии (ФА) при ДТИ; ж – МР-спектрограмма. Асимметричное поражение базальных ядер с выраженным отеком, объемным эффектом и вовлечением зрительных бугров (больше справа), без признаков нарушения ГЭБ. В правом таламусе имеется участок более выраженной острой ишемии с ограничением диффузии воды. Также имеются единичные небольшие субкортикальные участки поражения в лобных долях и мозжечке (изображения не представлены). При выполнении ДТИ фракционная анизотропия в очагах поражения в сером веществе базальных ядер снижена до 0,07 (в неизмененных отделах 0,16). МРС показывает признаки снижения уровня NAA с повышением отношения Cho/NAA, появление отрицательного пика лактата

На основании изучения различий в мпМРТ показателях при клещевом энцефалите ($n=27$) в сопоставлении с группой сравнения ($n=202$) выявлен ряд особенностей.

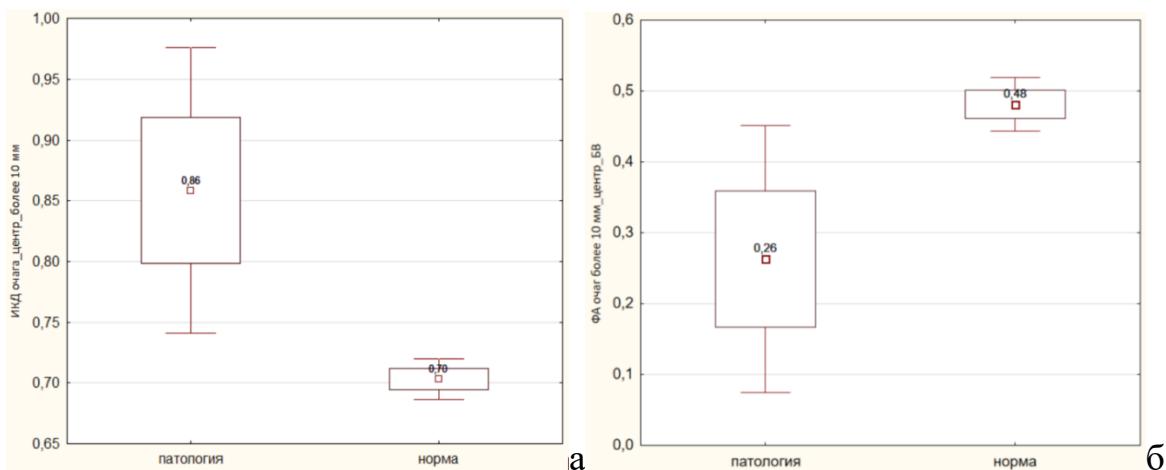


Рисунок 47 – Показатели измеряемого коэффициента диффузии (а), фракционной анизотропии (б) при клещевых энцефалитах в сопоставлении с группой сравнения

В группе вирусных энцефалитов выявлено статистически значимое повышение ИКД ($0,86 \pm 0,16 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{s}$ против $0,70 \pm 0,08 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{s}$, $p < 0,001$) и снижение ФА ($0,11 \pm 0,06$ против $0,18 \pm 0,05$, $p = 0,02$) в очаге в сопоставлении с показателями группы сравнения на уровне аналогичных по локализации участках (Рисунок 47).

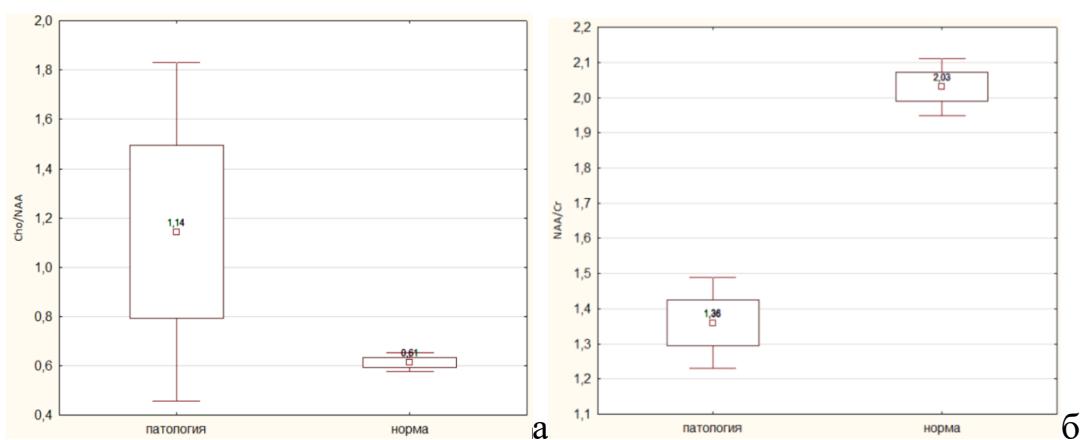


Рисунок 48 – Значения соотношений метаболитов Cho/NAA (а), NAA/Cr (б) при клещевых энцефалитах в сопоставлении с группой сравнения

Отмечались аналогичные данные, выявленные при герпесвирусных и энтеровирусных энцефалитах, такие как изменение соотношения спектров у детей с КЭ относительно группы сравнения, проиллюстрированные на рисунке (Рисунок 48) – статистически значимое повышение соотношения Cho/NAA ($1,14 \pm 0,6$ против $0,61 \pm 0,18$, $p < 0,001$) и снижение соотношения NAA/Cr ($1,36 \pm 0,11$ против $2,03 \pm 0,38$, $p = 0,02$), свидетельствующие о нарушении целостности мембран миelinовой оболочки нервных волокон и нейрональной деструкции при вирусном энцефе-лите.

Таким образом, при герпесвирусных энцефалитах было выявлено значимое снижение значений фракционной анизотропии FA в центре и по периферии очага (по сравнению с клещевым и энтеровирусным ВЭ), выявлено достоверное снижение значений фракционной анизотропии FA при ДТИ в очаге поражения, изменение соотношения спектров в сравнении с контрольной группой – достоверное повышение соотношения Cho/NAA и снижение соотношения NAA/Cr. При сравнении герпетической группы ВЭ выявлено относительное снижение ИКД в М3_БГ, М5_ЛВ при энцефалитах, вызванных ВПГ 1 и 2 типа, относительное повышение ИКД в белом веществе затылочных долей при энцефалитах ВЭБ этиологии, относительное повышение ИКД в белом веществе височных долей при энцефалитах смешанной герпесвирусной этиологии, относительное снижение FA в области ножек мозжечка при энцефалитах, вызванных ВГЧ 6 типа. При энтеровирусных энцефалитах в сравнении с герпесвирусными энцефалитами и клещевыми энцефалитами выявлено относительное снижение перфузии со снижением до 91,0% времени прохождения контрастного препарата в сером веществе очага, высокое соотношение метаболитов Cho/NAA, Выявлено увеличение ИКД в очаге в группе ЭЭ в сопоставлении с группой сравнения, статистически значимое повышение соотношения Cho/NAA, снижение соотношения NAA/Cr. При клещевых энцефалитах в сравнении с энтеровирусными и герпесвирусными энцефалитами выявлено относительное снижение ИКД в области ножек мозжечка. Выявлено достоверное повышение ИКД и снижение FA в очаге в сопоставлении с показателями группы сравнения, а также повышение соотношения Cho/NAA и снижение соотношения NAA/Cr.

При клещевых энцефалитах в сравнении с энтеровирусными и герпесвирусными энцефалитами выявлено относительное снижение ИКД в области ножек мозжечка. Выявлено достоверное повышение ИКД и снижение ФА в очаге, а также повышение соотношений Cho/NAA и снижение соотношений NAA/Cr.

Однако для всех ВЭ, вне зависимости от этиологии, характерны общие черты, связанные со схожими патогенетическими механизмами вирусного поражения в виде снижения показателей ФА в очаге, что отражает нарушение коммуникативности нервных волокон и их целостности, развивающееся уже в самом начале заболевания, также повышение ИКД, что связано с развитием вазогенного отека в тканях, повышение соотношений Cho/NAA и снижение соотношений NAA/Cr, данные изменения могут являться маркерами повреждения нейронов и деструкции клеточных мембран миелина и аксонов белого вещества.

ГЛАВА 5. ЗНАЧИМОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ПРОГНОЗЕ ИСХОДОВ ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ

5.1 Прогностическое значение измеряемого коэффициента диффузии в остром периоде вирусных энцефалитов у детей

У всех детей с вирусными энцефалитами было проведен стандартизированный мультипараметрический протокол МРТ головного мозга с включением программы T2-ВИ, FLAIR, SWI, ДВИ, 3D T1-ВИ до и после внутри-венного контрастирования, а также ДТИ, МРС, T2*-перфузия.

При выявлении очаговых изменений в веществе головного мозга у пациента с лабораторно подтверждённым вирусным агентом в ходе постпроцессинговой обработки данных МР-исследования проводилось измерение значения ИКД в очаге поражения. Всех детей с ВЭ в период реконвалесценции оценивали с помощью педиатрической шкалы исходов и GMFCS, так же оценивали социализацию и МР-исходы с учетом кистозных, глиозных и атрофических изменений. В период поздней реконвалесценции нарушение социализации отмечалось у 40 человек (25,6%), эпизиндром – 41 человек (26,3%).

Были изучены показатели ИКД в зависимости от балльной оценки педиатрической шкалы исходов и шкалы GMFCS, где 0 баллов соответствуют полному здоровью, 5 – летальному исходу, в различных очагах поражения ГМ (Рисунки 49 – 51).

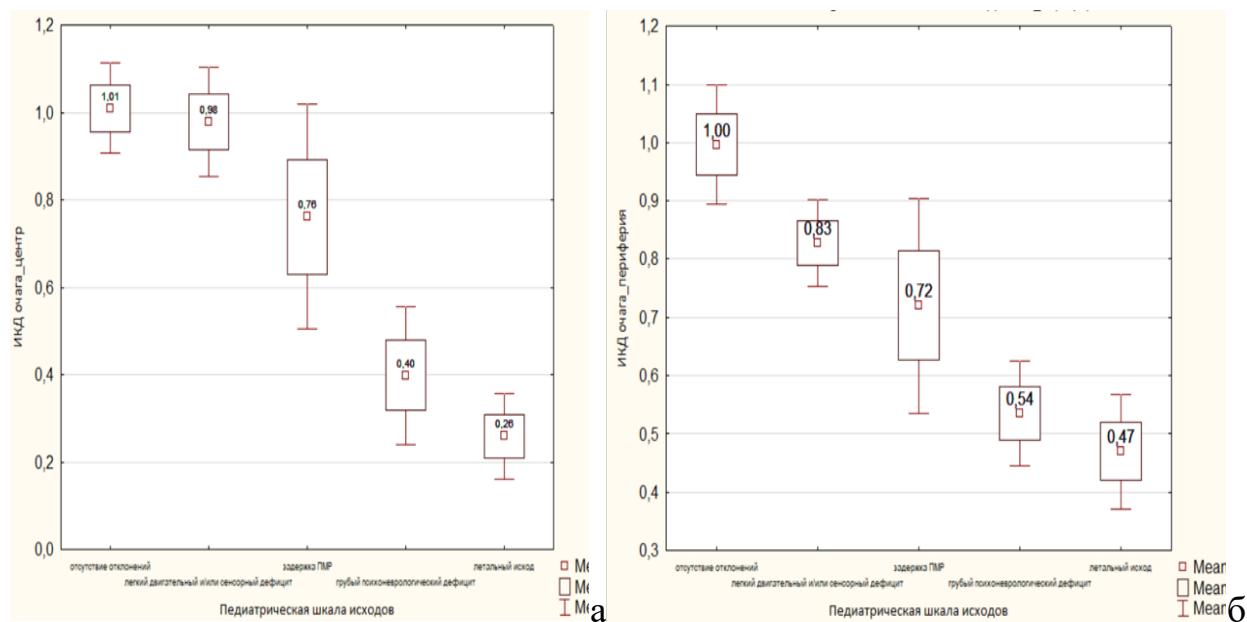


Рисунок 49 – Показатели измеряемого коэффициента диффузии в центре (а) и по периферии очага (б) в зависимости от балльной оценки педиатрической шкалы исходов

Педиатрическая шкала исходов, включающая в себя более широкий спектр учитываемых факторов, в том числе и когнитивные признаки, демонстрировала определенные закономерности. В группе ВЭ с грубым неврологическим дефицитом и летальным исходом ИКД в центре ($0,40 \pm 0,2 \times 10^{-3}$ мм 2 /с, $p=0,04$ и $0,26 \pm 0,07 \times 10^{-3}$ мм 2 /с, $p=0,01$ соответственно) и по периферии очага ($0,54 \pm 0,11 \times 10^{-3}$ мм 2 /с, $p=0,03$ и $0,47 \pm 0,07 \times 10^{-3}$ мм 2 /с, $p=0,03$ соответственно) вирусного поражения вещества головного мозга достоверно ниже за счет развившегося цитотоксического отека и более глубокого нейроцитопатического воздействия возбудителя в остром периоде, что представлено на рисунке 49.

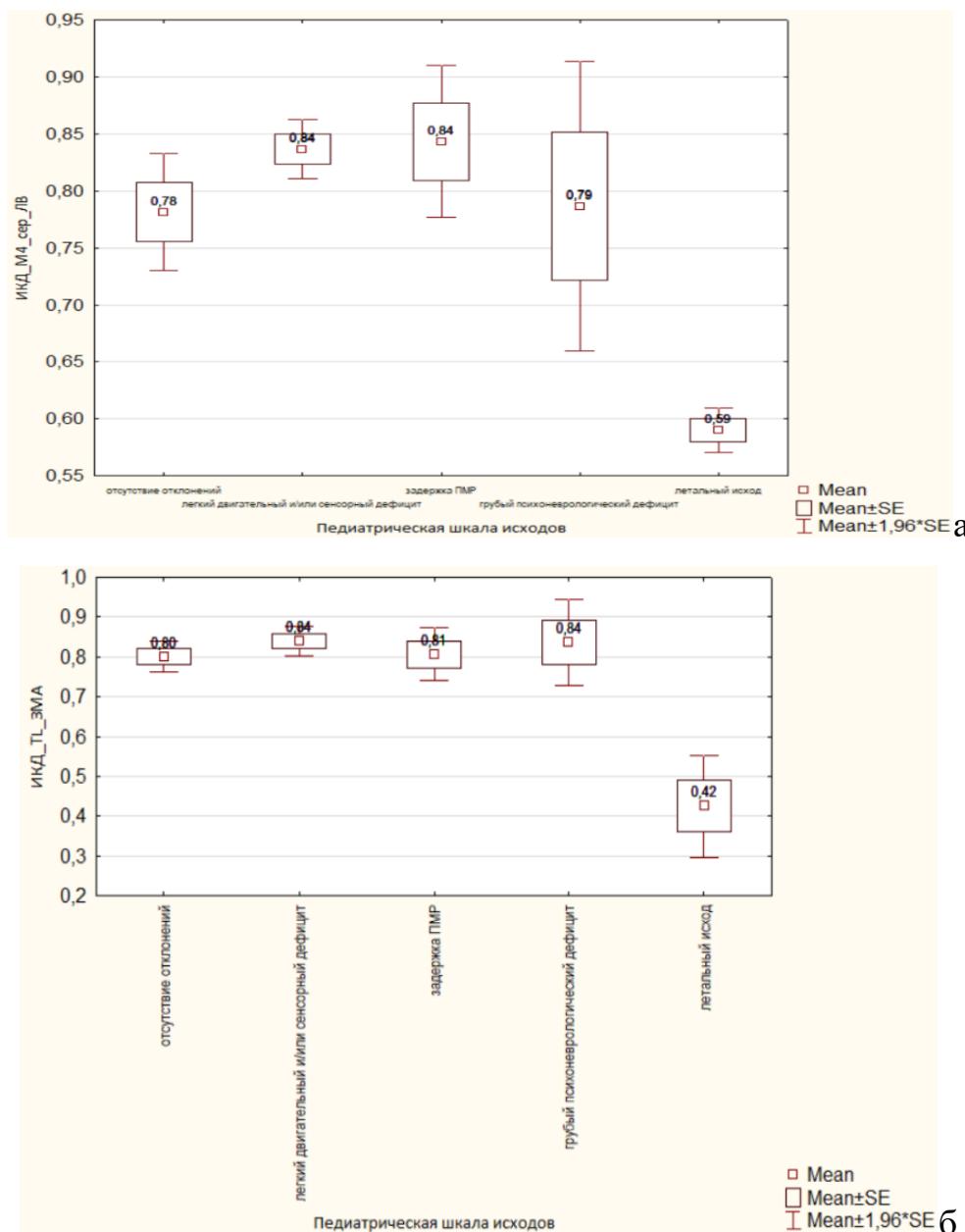


Рисунок 50 – Показатели измеряемого коэффициента диффузии серого вещества М4 на уровне лучистого венца (а) и височной доли (б) в зависимости от балльной оценки педиатрической шкалы исходов

На рисунке 50 продемонстрировано снижение ИКД височной доли до $0,42 \pm 0,09 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, $p < 0,001$ и серого вещества М4 на уровне лучистого венца до $0,59 \pm 0,014 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$, $p = 0,007$ в группе детей с летальным исходом, что свидетельствует об обширном повреждении ткани головного мозга при тяжелом течении энцефалита, даже вне очага повреждения, визуализируемого на структурных МР-последовательностях.

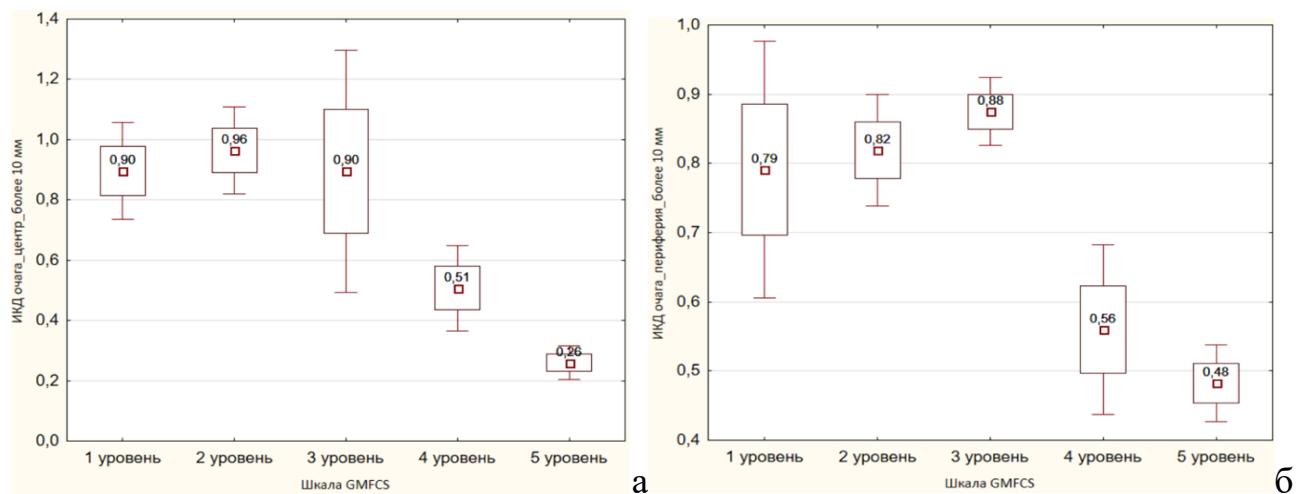


Рисунок 51 – Показатели измеряемого коэффициента диффузии в очагах более 10 мм в центре (а) и по периферии (б) и распределение их по шкале исходов GMFCS

Была проанализирована связь показателей ИКД со шкалой GMFCS в очаге поражения более 10 мм как в центре, так и по периферии, что отражено на рисунке 51. Они были достоверно ниже в группах 4 (ИКД в центре $0,51 \pm 0,14 \times 10^{-3}$ $\text{мм}^2/\text{с}$ и ИКД по периферии очага $0,56 \pm 0,13 \times 10^{-3}$ $\text{мм}^2/\text{с}$, $p < 0,05$) и 5 уровня (в центре ИКД $0,26 \pm 0,06 \times 10^{-3}$ $\text{мм}^2/\text{с}$ и по периферии $0,48 \pm 0,06 \times 10^{-3}$ $\text{мм}^2/\text{с}$, $p < 0,05$).

С учетом выявленных различий было проведено разделение пациентов на 2 группы в зависимости от исхода заболевания, где I, II, III уровень относили к благоприятному исходу ($n=130$), IV и V – к неблагоприятному ($n=26$). В группах с благоприятным и неблагоприятным исходом ВЭ изучались показатели ИКД в очаге более 10 мм (Рисунок 52).

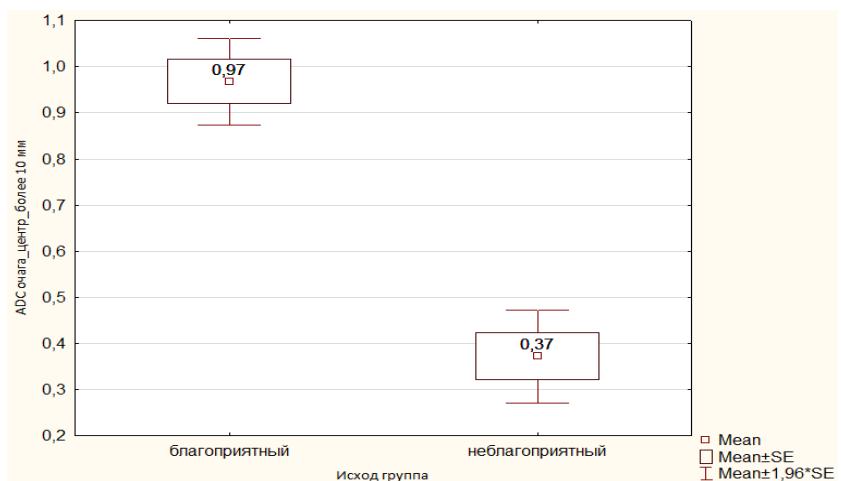


Рисунок 52 – Показатели измеряемого коэффициента диффузии в очаге у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом ВЭ

Показатели ИКД в очаге в остром периоде заболевания статистически значимо ниже у пациентов с неблагоприятным исходом ВЭ ($0,37 \pm 0,16 \times 10^{-3}$ мм²/с против $0,97 \pm 0,3 \times 10^{-3}$ мм²/с, $p < 0,001$).

Также был проведен анализ значений ИКД в остром периоде и в динамике у всех пациентов с благоприятным исходом ВЭ, где отмечалась нормализация показателей ИКД, что свидетельствует о регрессе вазогенного отёка без развития цитотоксического (Таблица 29).

Таблица 29 – Различия значений ИКД в остром периоде ВЭ и в динамике

Показатель ИКД	$M \pm SD$ ($\times 10^{-3}$ мм ² /с)	P
ИКД в остром периоде	$0,97 \pm 0,3$	$<0,05$
ИКД в динамике	$0,82 \pm 0,13$	

Примечание: M – среднее значение, SD – стандартное отклонение

Таким образом, в данном случае ИКД продемонстрировал четкие закономерности, где снижение значений ИКД в очаге поражения при вазогенном отеке с $0,97 \pm 0,3 \times 10^{-3}$ мм²/с до $0,82 \pm 0,13 \times 10^{-3}$ мм²/с при динамическом контролльном исследовании по сравнению с острым периодом заболевания свидетельствует о благоприятном течении заболевания и регрессе вазогенного отёка.

С целью выявления оптимального порогового значения ИКД для прогнозирования неблагоприятного исхода ВЭ проведен ROC-анализ (Рисунок 53). По данным проведенного ROC-анализа, значение ИКД в очаге размером более 10 мм $\leq 0,54 \times 10^{-3}$ мм²/с является значимым для диагностики неблагоприятного течения энцефалита с чувствительностью 88,9% и специфичностью 93,9% (AUROC = 0,95, $p < 0,001$).

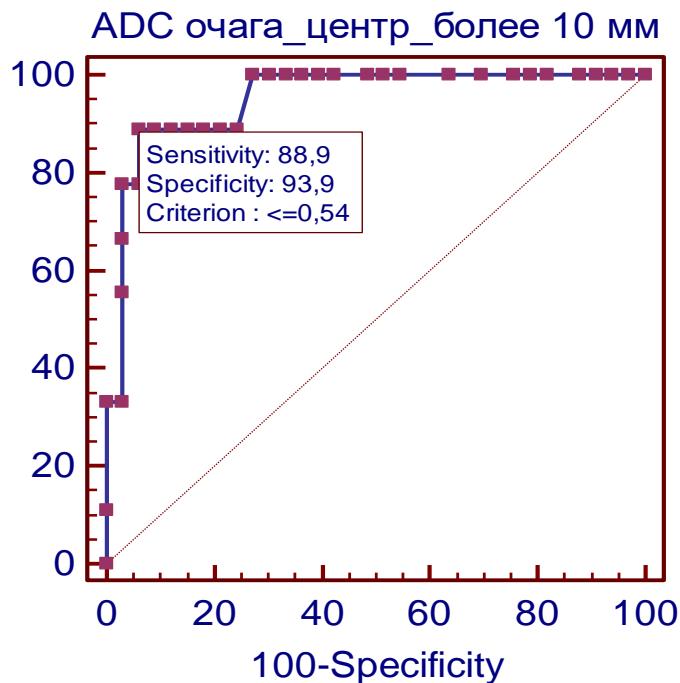


Рисунок 53 – ROC-кривая значения измеряемого коэффициента диффузии для диагностики неблагоприятного течения энцефалита

Значение ИКД $0,54 \pm 0,34 \times 10^{-3}$ $\text{мм}^2/\text{с}$ и ниже соответствовал цитотоксическому отеку и являлся предиктором неблагоприятного исхода.

Пороговое значение ИКД позволяет прогнозировать исход ВЭ у детей благодаря возможности оценивания выраженности ишемии в очаге воспаления, что дает возможность своевременно корректировать терапию и тем самым способствует минимизации неврологического дефицита и развития инвалидизирующих осложнений.

Таким образом, пациенты в группе с грубым психоневрологическим дефицитом и летальным исходом имеют значительно более низкие показатели ИКД не зависимо от очага. А также значение ИКД в очаге размером более 10 $\text{мм} \leq 0,54 \times 10^{-3}$ $\text{мм}^2/\text{с}$ является значимым для диагностики неблагоприятного течения энцефалита, что может быть использовано для оценки прогноза в остром периоде заболевания и персонализации дальнейшей тактики лечения для пациентов с вирусными энцефалитами.

5.2 Прогностическое значение фракционной анизотропии в остром периоде вирусных энцефалитов у детей

Кроме шкалы GMFCS, при оценке исходов пациентов с ВЭ учитывались и другие проявления исходов ВЭ, выявляемые на МРТ (Рисунок 54).

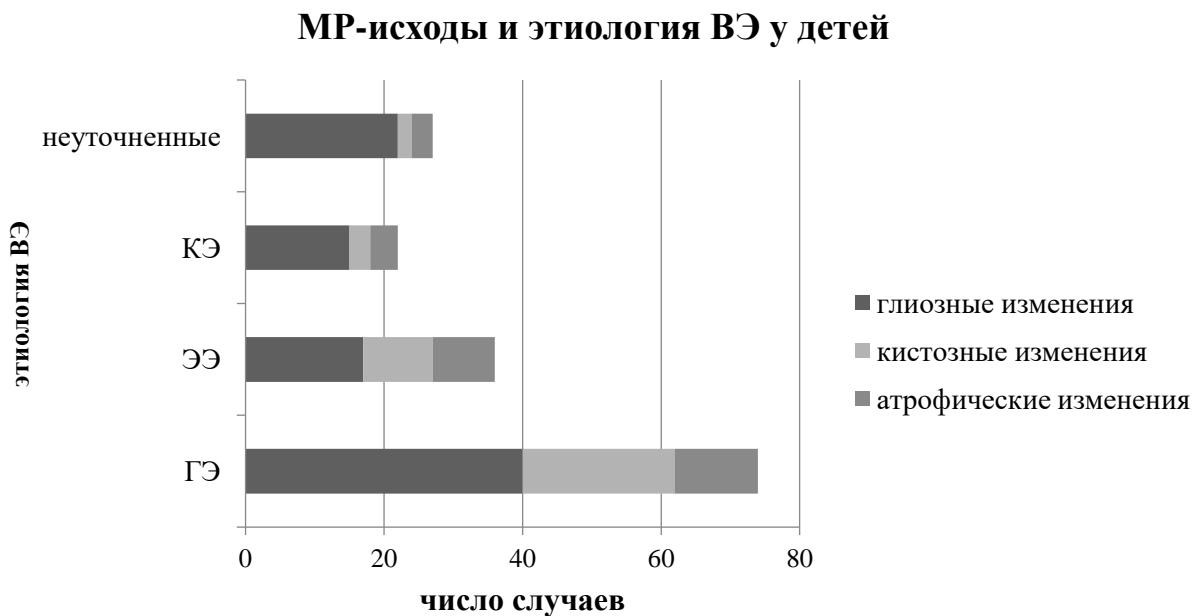


Рисунок 54 – МР-исходы вирусных энцефалитов у детей с формированием различных изменений вещества головного мозга (глиозного, кистозного и атрофического характера)

На рисунке 54 представлено распределение различных исходов ВЭ у детей: атрофия – 28 человек (18%), глиоз – 94 человека (60%), киста – 37 человек (23,7%). У 9 человек выявлено сочетание кистозно-глиозных изменений (5,8%), у 12 – кистозно-атрофических (7,7%), у 9 человек кистозно-глиозно-атрофических (5,8%).

Было проведено изучение показателей ФА и МРС в острый период ВЭ в подгруппах в зависимости от наличия кистозных изменений в исходе заболевания. Группу пациентов с кистозными изменениями в исходе составили 37 человек (23,7%) и 119 человек (76,3%) – группу без формирования кистозного поражения.

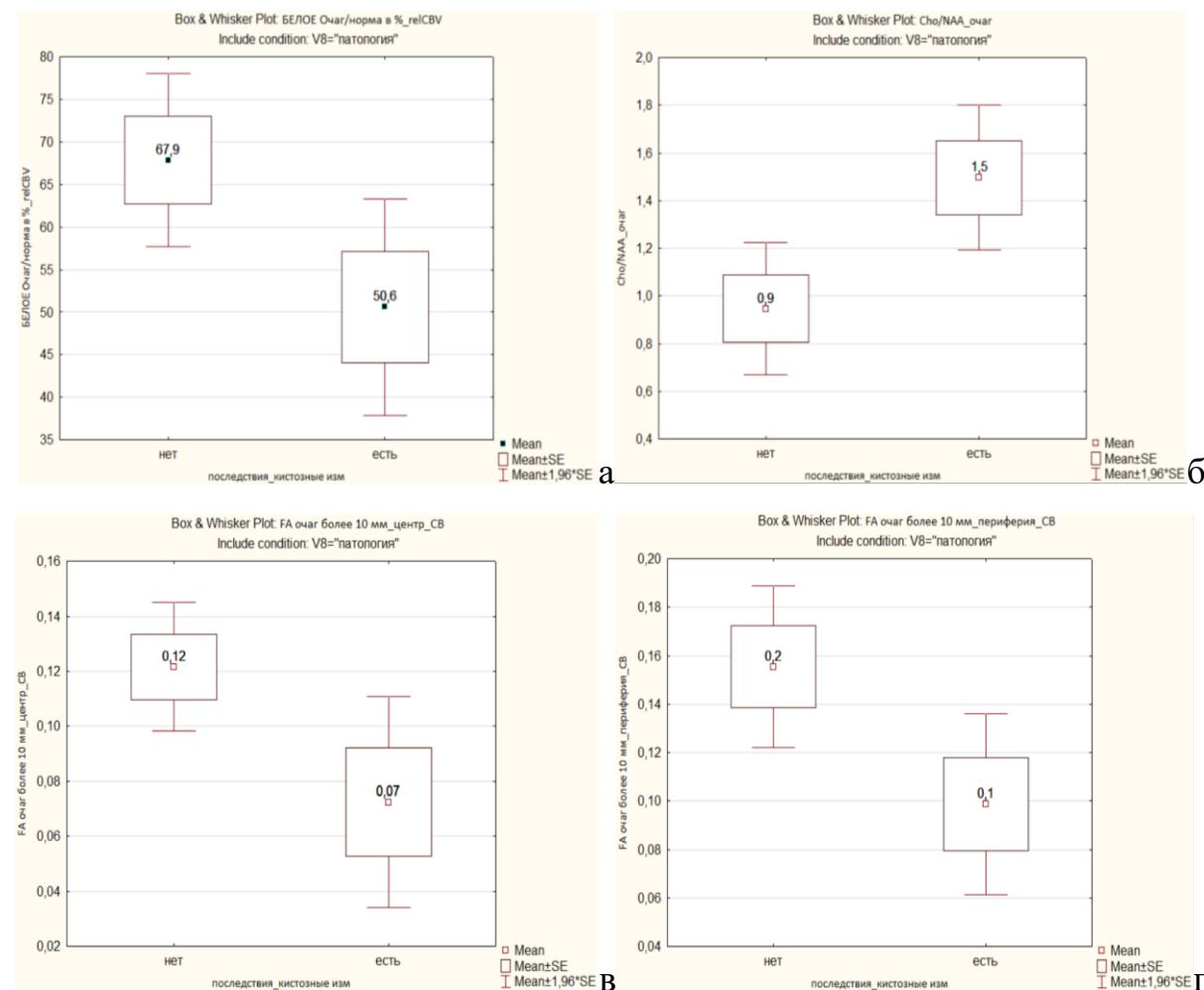


Рисунок 55 – Различия показателей перфузии (соотношение снижения объема кровотока в очаге на 50%) (а), соотношений метаболитов Cho/NAA (б), фракционной анизотропии в центре (в) и по периферии (г) очага поражения между группами пациентов с вирусными энцефалитами со сформировавшимися кистозными изменениями и без них в исходе заболевания

Получены статистически значимые различия (Рисунок 55) показателей в группе пациентов с развитием кистозных изменений и без них в период реконвалесценции при мпМРТ обследовании в острый период заболевания: признаки снижения объема кровотока в очаге на 50% ($67,9 \pm 20,8$ против $50,6 \pm 20,6$, $p=0,04$), увеличение соотношения метаболитов Cho/NAA в 1,66 раза ($1,5 \pm 0,44$ против $0,9 \pm 0,42$, $p=0,03$), снижение показателя ФА серого вещества очага до 0,07 ($0,07 \pm 0,05$ против $0,12 \pm 0,04$, $p=0,04$) в центре очага и до 0,1 по периферии ($0,1 \pm 0,05$ против $0,2 \pm 0,06$, $p=0,04$). С целью выявления оптимального порогового значения ФА в центре и по периферии очага для прогнозирования развития кистозных изменений в исходе ВЭ проведен ROC-анализ (Рисунок 56).

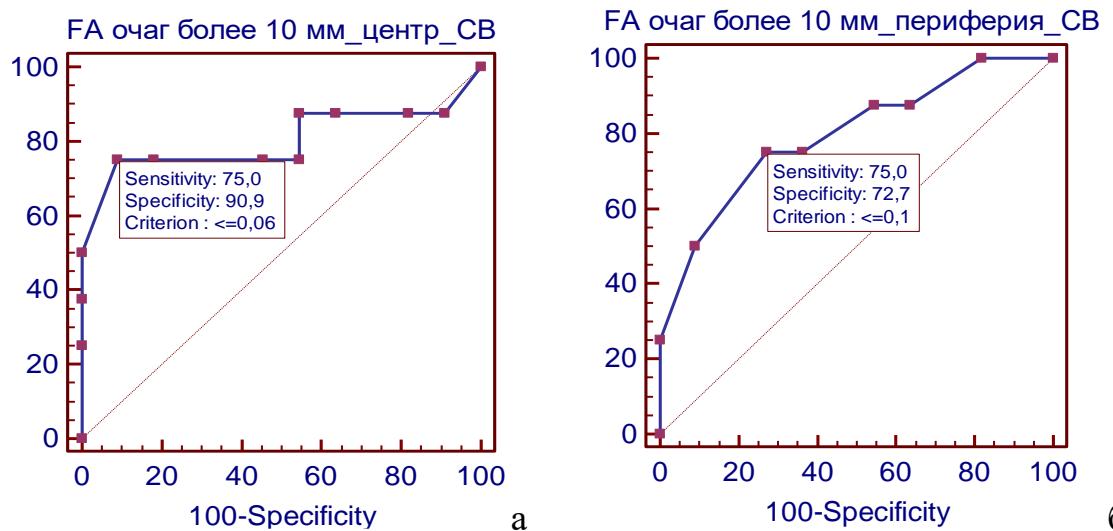


Рисунок 56 – ROC-кривая порогового значения фракционной анизотропии для прогнозирования кистозных изменений в центре (а) и по периферии (б) очага поражения ВЭ в острый период

Выявлено, что снижение ФА в центре очага $\leq 0,06$ (с чувствительностью 75%, специфичностью 90,9%) и ФА по периферии очага $\leq 0,1$ (с чувствительностью 75%, специфичностью 72,7%) является очень хорошей прогностической моделью кистозных изменений ($AUROC = 0,801$, $p=0,02$ и $AUROC = 0,795$, $p=0,006$, соответственно). Полученные сведения позволяют прогнозировать развитие кистозных изменений в остром периоде вирусных энцефалитов у детей, что позволит индивидуализировать и интенсифицировать терапевтические подходы к соответствующим группам пациентов. У пациентов с кистозными изменениями ГМ в исходе ВЭ в остром периоде заболевания были выявлены признаки снижения объема кровотока в очаге на 50%, увеличение соотношения метаболитов Cho/NAA за счет снижения нейрональной плотности. Таким образом, снижение ФА в центре очага менее 0,06 и по периферии очага менее 0,1 может являться прогностическими показателем для кистозных изменений в исходе ВЭ, данные значения могут быть использованы в рутинной клинической практике.

5.3 Математическая модель мультипараметрического МРТ-прогноза исходов вирусных энцефалитов у детей

На основе методик мультипараметрической МРТ была разработана математическая формула прогнозирования исходов ВЭ у детей в острый период.

Прогнозируемым показателем стали исходы вирусных энцефалитов у детей по шкале GMFCS, где I, II, III уровень относили к благоприятному исходу ($n=130$), IV и V – к неблагоприятному ($n=26$). В качестве предикторов использовались возраст, показатели ИКД, ФА, МРС. В качестве инструмента однофакторного математико-статистического анализа использовался расчет показателей оценки связи χ^2 Пирсона и ρ Спирмена. Для многофакторного моделирования использовался дискриминантный анализ, позволяющий выявить основные статистически значимые детерминирующие признаки отнесения единиц наблюдения к одному из исходов. На основе выявленных детерминант была разработана модель прогноза (Таблица 30) в форме линейных дискриминантных функций (ЛДФ), число которых равно числу классифицируемых групп.

Итоговая модель имеет вид:

- $\text{ЛДФ1} = -66,81 + 26,88 * \text{ИКД очага_периферия} + 120,34 * \text{ФА таламуса} + 115,33 * \text{ИКД_Сер_ножки};$
- $\text{ЛДФ2} = -62,01 + 14,05 * \text{ИКД очага_периферия} + 95,37 * \text{ФА таламуса} + 127,69 * \text{ИКД_Сер_ножки};$

где ЛДФ1 соответствует благоприятному исходу, ЛДФ2 – неблагоприятному, ИКД очага_периферия – измеряемый коэффициент диффузии по периферии очага, ИКД_Сер_ножки, – измеряемый коэффициент диффузии в области ножек мозжечка, ФА – фракционная анизотропия в области таламуса.

Для проведения дифференциальной диагностики у конкретного больного необходимо исследовать у него значения признаков, включенных в модель, подставить их в приведенные уравнения и решить их. Под X понимается конкретное значение показателя у конкретного больного. После расчета обоих показателей проводится сравнение ЛДФ1 и ЛДФ2, при $\text{ЛДФ1} > \text{ЛДФ2}$ прогнози-

руется благоприятный исход, при $\text{ЛДФ2} > \text{ЛДФ1}$ – неблагоприятный исход. Точность выявления благоприятных исходов при применении данной модели составила 97%, выявление неблагоприятных исходов 77,8%, общий процент выявления исхода – 95,1%.

Таблица 30 – Предикторы исходов, использованные в математической дискриминантной модели исходов ВЭ

Исход группа (МРТ энцефалиты)		
Параметры выявленных детерминант	Благоприятный исход	Неблагоприятный исход
ИКД очага_периферия	26,88	14,05
ФА_таламус	120,34	95,37
ИКД_Ser_ножки	115,33	127,69
Constant	-66,81	-62,01

Применение мультипараметрической МРТ с обязательным использованием ДТИ и ДВИ с постпроцессинговой обработкой данных по предложенной методике позволит эффективно и грамотно провести точную нейровизуализационную диагностику очагового поражения головного мозга при энцефалите благодаря возможности оценки степени повреждения проводящих путей головного мозга, обеспечит проведение мониторинга изменений вещества мозга на фоне лечения, что даст возможность своевременно корректировать терапию и, тем самым, будет способствовать минимизации неврологического дефицита и инвалидизирующих осложнений. Таким образом, по результатам работы были выявлены показатели ИКД для прогнозирования неблагоприятного исхода ВЭ, показатели ФА для прогнозирования кистозных изменений в исходе ВЭ, а также построена математическая модель для прогнозирования неблагоприятного исхода по результатам мпМРТ в остром периоде заболевания, что может стать вспомогательным инструментом в практической работе врачей для комплексного прогнозирования вариантов исходов и поспособствовать

своевременной коррекции тактики ведения пациента и составления программы реабилитации.

ГЛАВА 6. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ ПО ДАННЫМ МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

6.1 Характеристика патогенетических аспектов вирусных энцефалитов у детей

Патогенез ВЭ обладает высокой вариативностью, определяемой множеством факторов, наиболее существенными из которых являются свойства возбудителей, в частности их вирулентность, цитопатогенность и предилекционность, а также индивидуальные особенности развития иммунного ответа у ребенка. Данные факторы определяют локализацию и распространенность изменений вещества ГМ, а также их морфологический характер (воспалительный, некротический, геморрагический или демиелинизирующий).

Основными путями распространения вируса в ЦНС являются гематогенный и периневральный. Путь распространения определяет топику вовлечения ГМ в инфекционный процесс.

Гематогенный путь более характерен для новорожденных и детей младшего возраста за счет структурных особенностей их головного мозга и особенностей иммунной системы. Для него характерно развитие диффузного поражения структур головного мозга с развитием повреждения эндотелия, тромбозов, ишемических нарушений и кровоизлияний в вещество ГМ.

При периневральном пути происходит распространение вируса по аксонам черепных и спинальных нервов, что обуславливает более локальное воздействие вирионов на клетки нервной ткани за счет вовлечения только инфицированных клеток и клеток, расположенных с ними в одной анатомической области. Данный вариант распространения вируса чаще встречается у детей более старшего возраста. На фоне новой коронавирусной инфекции возможно вовлечение в воспалительный процесс и других черепных и спинальных нервов.

Возбудители ВЭ можно разделить на ДНК-вирусы и РНК-вирусы. К основным ДНК-вирусам относятся группа герпесвирусов и парвовирус, к РНК-

вирусам, чаще вызывающим энцефалиты у детей, относятся арбовирусы (вирус клещевого энцефалита), вирусы кори, краснухи, а также энтеровирусы.

Для ДНК-вирусов более характерны периневральный механизм распространения и прямое нейротокическое воздействие. Также для ВЭ, вызванных ДНК-вирусами, наиболее характерно вовлечение белого вещества ГМ, реже встречаются смешанные изменения с вовлечением белого и серого вещества. При этом в острый период инфекционного процесса при ДНК-вирусной этиологии в большей степени характерно развитие преимущественно цитотоксического отека вещества ГМ, к которому с течением времени, за счет выхода вирионов в межклеточное пространство и последующего иммунного ответа, присоединяется вазогенный отек.

В то же время при инфекциях, вызванных РНК-вирусами, чаще характерно гематогенное распространение возбудителя и опосредованный механизм развития повреждения структур ГМ за счет иммунных реакций, происходящих в нервной ткани, при этом часто вовлекается преимущественно серое вещество (при клещевом энцефалите), либо как белое, так и серое вещество (при энтеровирусном энцефалите). При этом в острый период преобладают явления вазогенного отека вещества ГМ (рисунок 57).

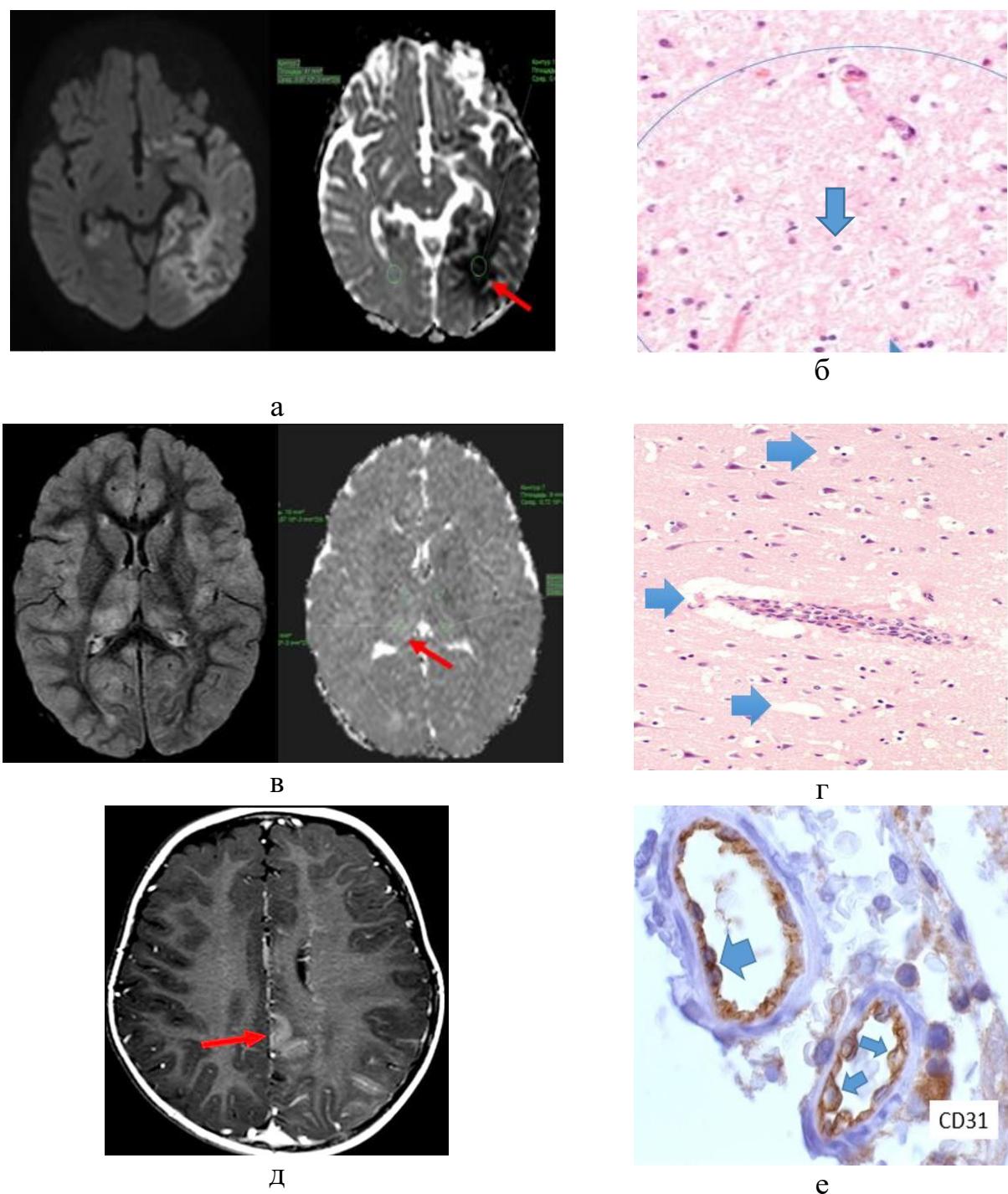


Рисунок 57 – Сопоставление МРТ-визуализации основных патологических процессов при вирусном энцефалите с морфологическим материалом: а - снижение ИКД в участке цитотоксического отека ГМ (стрелка); б- типичный морфологический материал зоны цитотоксического отека со скоплением жидкости внутри клетки вокруг ядер при гистологическом исследовании (стрелка); в - повышение ИКД в участке вазогенного отека ГМ (стрелка); г - зоны расширения межклеточных пространств за счет вазогенного отека при гистологическом исследовании – типичный морфологический материал зоны вазогенного отека (стрелки); д - проявления повреждения ГЭБ при МРТ ГМ с контрастированием; е - морфологическое отображение повреждения и реактивной пролиферации эндотелия сосудов, типичный морфологический материал зоны эндотелиальной дисфункции

Морфология и распространенность поражения ГМ также зависит от возраста ребенка. Для новорожденных детей и детей до одного года характерно более тяжелое и распространенное (в том числе диффузное) поражение головного мозга при ВЭ любой этиологии, обусловленное его строением, отличающимся гидрофильтностью, а также большей склонностью к развитию различных деструктивных изменений по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми пациентами. Предилекционность вирусов определяется наличием у ряда клеток нервной системы специфических рецепторов, способствующих прикреплению вирусов к клеточным мембранам. Это явление предрасполагает к характерной локализации поражения анатомических структур ГМ при ВЭ в зависимости от этиологии, а также определяет тропность вирусов к глиальной, нервной или эндотелиальной тканям. В частности, при герпетических энцефалитах характерно поражение коры и субкортикальных отделов лобных и височных долей; для энтеровирусных энцефалитов – преимущественное поражение стволовых структур и мозжечка; для вириуса клещевого энцефалита – вовлечение базальных ганглиев и таламусов; для цитомегаловирусной инфекции – эпендимы желудочков и перивентрикулярных отделов белого вещества; для вириуса варицелла-зостер – белого и серого вещества мозжечка, субкортикальная локализация очагов, а также вовлечение сосудов ГМ; для вириуса Эпштейна-Барр и вириуса герпеса 6-го типа – вовлечение белого вещества больших полушарий, гемисфер мозжечка, а также ствола мозга, васкулит.

Таким образом, можно выделить два основных механизма воздействия инфекционного агента на вещество ГМ при ВЭ – нейроцитотоксический и опосредованный. При этом следует отметить, что все вышеперечисленные факторы одновременно и совместно влияют на все звенья патогенеза ВЭ (в том числе определяя механизм повреждения вирусом клеток), чем и обусловлена вариативность клинической картины и морфологических проявлений ВЭ, а также развитие в динамике смешанного повреждения клеток.

Прямое цитотоксическое воздействие чаще сопровождается деструктивными процессами в нервной ткани.

Помимо прямого цитотоксического воздействия инфекционного агента на нервные клетки, важным фактором опосредованного воздействия на вещество ГМ являются провоспалительные цитокины, принимающие участие в повреждении ГЭБ с развитием вазогенного отека. Также в патогенезе ВЭ значимым является развитие нарушений свертывающей системы крови и сосудистого тонуса, повреждение эндотелия церебральных сосудов.

Ранее уже были отмечены основные характерные варианты морфологических изменений при ВЭ в зависимости от этиологии (Г.П. Иванова и соавт., 2013), где наглядно представлены особенности течения ВЭ в зависимости от этиологического фактора.

Исходя из отмеченных выше патогенетических особенностей ВЭ, при проведении мультипараметрической МРТ основными доступными для визуализации патоморфологическими изменениями будут: отек ГМ (цитотоксический и вазогенный), сопровождающийся нарушением гемодинамики на уровне микроциркуляторного русла и метаболическими нарушениями; некротические изменения вещества ГМ; геморрагические изменения; проявления сосудистых изменений по типу васкулита; склеротические изменения; участки демиели-низации.

При этом комплексная оценка выявленных при мультипараметрической МРТ изменений позволяет достаточно точно определить морфологический субстрат инфекционного процесса, а с учетом представленных в таблице 27 сведений, предположить возможную этиологию вирусной инфекции. Вариантность и сочетание данных морфологических процессов напрямую связаны с патогенетическими аспектами заболевания и определяют как клиническое течение заболевания, так и исход ВЭ.

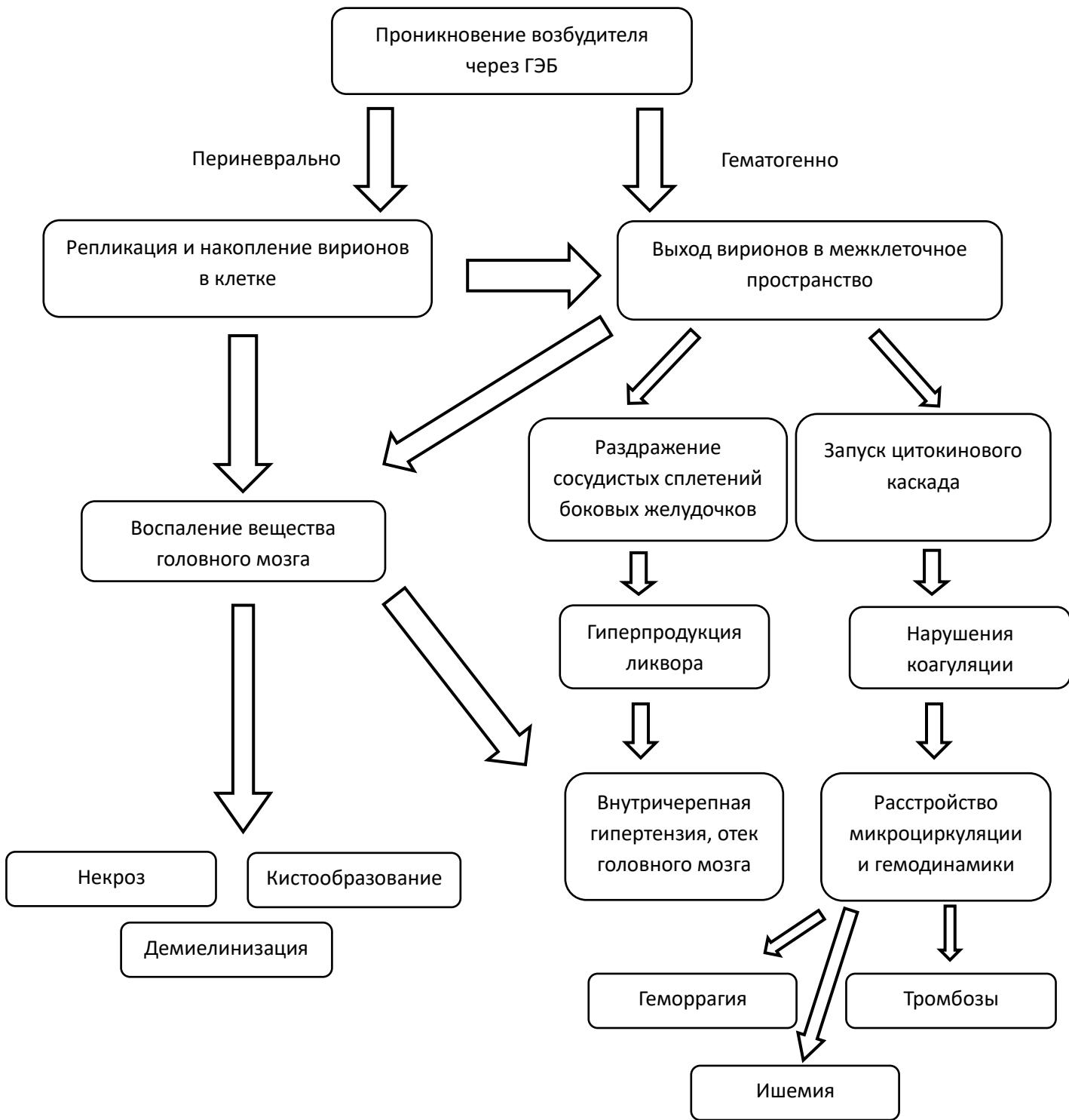


Рисунок 58 – Схема основных звеньев патогенеза вирусных энцефалитов

Представленная схема (Рисунок 58) наглядно отображает основные звенья патогенеза ВЭ в зависимости от фазы течения инфекционного процесса. При периневральном распространении вируса через ГЭБ сначала происходят внутриклеточные этапы инфекции в виде репликации и накопления вирионов в клетках с

последующим их высвобождением в межклеточное пространство. При гематогенном же распространении вирусы попадают в межклеточное пространство непосредственно через поврежденный ГЭБ. При этом дальнейшие звенья патогенеза (воспаление вещества головного мозга, раздражение сосудистых сплетений боковых желудочков, запуск цитокинового каскада и последующие процессы) в любом случае развиваются одновременно, таким образом, поражение вещества ЦНС в результате носит преимущественно смешанный характер. Тем не менее, характер распространения вирусного агента совместно с другими патогенетическими факторами влияет на выраженность отдельных патоморфологических элементов повреждения вещества головного мозга. Деструктивные изменения вещества ГМ (по типу некроза, кистообразования и демиелинизации) обусловлены преимущественно непосредственным нейротокическим воздействием вируса на клетку, следственно, более вероятны в течение инфекционного процесса, обусловленного вирусами с высокой нейротропностью. В то же время ишемические и геморрагические изменения, а также формирование тромбов в большей степени выражены при инфекциях вирусами, склонными к гематогенному распространению.

6.2 Основные патогенетические процессы при вирусных энцефалитах у детей, определяемые на основе методик мульти параметрической МРТ в различные периоды заболевания

Мульти параметрическую МР-семиотику изменений при ВЭ, вне зависимости от этиологии процесса и механизма поражения вещества ГМ, в значительной степени определяет стадия заболевания, что делает целесообразным рассмотрение данных изменений в динамике инфекционного процесса.

Острая фаза вирусных энцефалитов.

В острую фазу ВЭ (до 14 дней от начала заболевания) превалируют проявления постепенно нарастающего отека вещества головного мозга, при этом в динамике инфекции также могут выявляться ишемические, геморрагические и

некротические изменения.

В дебюте ВЭ у детей чаще выявляются только изменения, характерные для начальных проявлений отека вещества ГМ, в виде участков слабого повышения МР-сигнала на ДВИ ($b=1000$ с/мм 2) с нечеткими контурами, с незначительным изменением ИКД. За счет невыраженности отека данные изменения могут не выявляться на стандартных структурных последовательностях. Данные ДТИ демонстрируют умеренное снижение ФА в очаговых изменениях, расположенных в белом веществе.

При выполнении Т2-перфузии может визуализироваться гипоперфузия участка поражения мозга со снижением показателей скорости (CBF) и объема (CBV) мозгового кровотока в острейшую фазу острого периода до трех суток болезни. При выполнении МР-спектроскопии соотношение основных метаболитов не изменено либо может отмечаться минимальное снижение NAA. Также в очагах поражения может регистрироваться невыраженный пик лактата, свидетельствующий о анаэробном гликолизе.

При дальнейшем развитии инфекционного процесса за счет нарастания отека вещества ГМ отмечается увеличение распространенности и интенсивности участков повышения МР-сигнала на ДВИ (и 1000 с/мм 2). При вазогенном отмечаются высокие значения ИКД. В то же время для преимущественно цитотоксического отека характерно снижение ИКД.

Данные участки также определяются в виде очагового повышения интенсивности МР-сигнала на Т2-ВИ и FLAIR. Геморрагические изменения вещества ГМ чаще развиваются на фоне васкулита и представлены участками геморрагического пропитывания нервной ткани, которые в острую фазу изогипоинтенсивны на Т1-ВИ, Т2-ВИ и SWI. Участки ламинарного некроза коры визуализируются как линейные гиперинтенсивные участки на ДВИ ($b=1000$ с/мм 2), Т2-ВИ, FLAIR и Т1-ВИ с изоинтенсивным сигналом на SWI.

При выполнении ДТИ прогрессирует снижение ФА на фоне отека вещества ГМ в очагах поражения.

При выполнении Т2-перфузии – при нейротоксическом механизме

воздействия чаще отмечается значимое уменьшение скорости и объема мозгового кровотока в зоне поражения, что обусловлено отеком мозговой ткани и уменьшением сосудистых пространств. При опосредованном механизме в очагах может выявляться снижение СBF с повышением СBV (по типу компенсаторной гиперперфузии).

При проведении МР-спектроскопии снижение общего функционального состояния клеток ГМ отмечается в виде значимого снижения уровня N-ацетиласпартата, в то же время маркером деструкции миелина является повышение уровня Cho. В результате данных изменений значимо повышается соотношение Cho/NAA. При активации процессов анаэробного гликолиза может визуализироваться как положительный, так и отрицательный пик лактата.

Повреждение эндотелия сосудов и ГЭБ определяется в виде участков патологического накопления контрастного вещества в мозговой ткани при внутривенном контрастировании.

Фаза реконвалесценции вирусных энцефалитов.

Морфологические проявления ВЭ в фазу реконвалесценции по данным мульти параметрической МРТ могут быть крайне разнообразны. В фазу ранней реконвалесценции (с 15-го по 60-й день болезни) ВЭ могут сохраняться остаточные отечные изменения, которые полностью нивелируются в фазе поздней реконвалесценции (или исхода) после 61-го дня заболевания до 2 лет.

В период ранней реконвалесценции ВЭ за счет постепенного нивелирования отека головного мозга очаги изменений в его веществе уменьшаются, контуры их становятся более четкими. Могут отмечаться новые участки очаговых изменений, которые не всегда однозначно свидетельствуют об отрицательной динамике, так как часто являются лишь вариантом закономерного течения инфекционного процесса.

При постепенном восстановлении структуры пораженного вещества головного мозга отмечается также начальное неполное восстановление показателей ФА (за счет восстановления целостности и ремиелинизации проводящих путей головного мозга), перфузии и соотношений метаболитов.

В некоторых очагах могут появляться признаки начального формирования

кистозно-глиозных изменений на фоне остаточного отека (со снижением ФА и повышением ИКД). В связи с восстановлением целостности ГЭБ накопления контрастного вещества в очагах более не определяется, при этом возможно его фрагментарное избыточное накопление в оболочках головного мозга.

В период поздней реконвалесценции (или исхода) ВЭ после лечения отмечается стабилизация остаточных глиозных, кистозно-глиозных или кистозно-глиозно-атрофических изменений вещества ГМ (выявляются в 80% исходов ВЭ), выраженных в разной степени, в зависимости от степени тяжести течения инфекции в предшествующие периоды. При этом контуры остаточных кистозно-глиозных участков могут по-прежнему быть нечеткими. Более не визуализируются острые отёчные изменения вещества ГМ. На уровнях атрофически измененных структур ГМ часто визуализируются локальные участки расширения наружных и внутренних ликворных пространств ГМ викарного характера. При проведении ДТИ определяется частичное восстановление показателей ФА в остаточных участках очаговых изменений.

Показатели перфузии в остаточных очагах восстанавливаются частично либо до неизмененных значений. При проведении МРС отмечается неполное восстановление уровня NAA в остаточных очагах, как следствие, сохраняется менее выраженное по сравнению с периодом ранней реконвалесценции повышенное соотношение Cho/NAA. Пик лактата по-прежнему не определяется. Отмечается отсутствие накопления контрастного вещества в очагах поражения. Чаще имеется полное отсутствие избыточного контрастирования оболочек мозга (реже – уменьшение фрагментарного накопления контрастного вещества в реактивно утолщенных оболочках мозга).

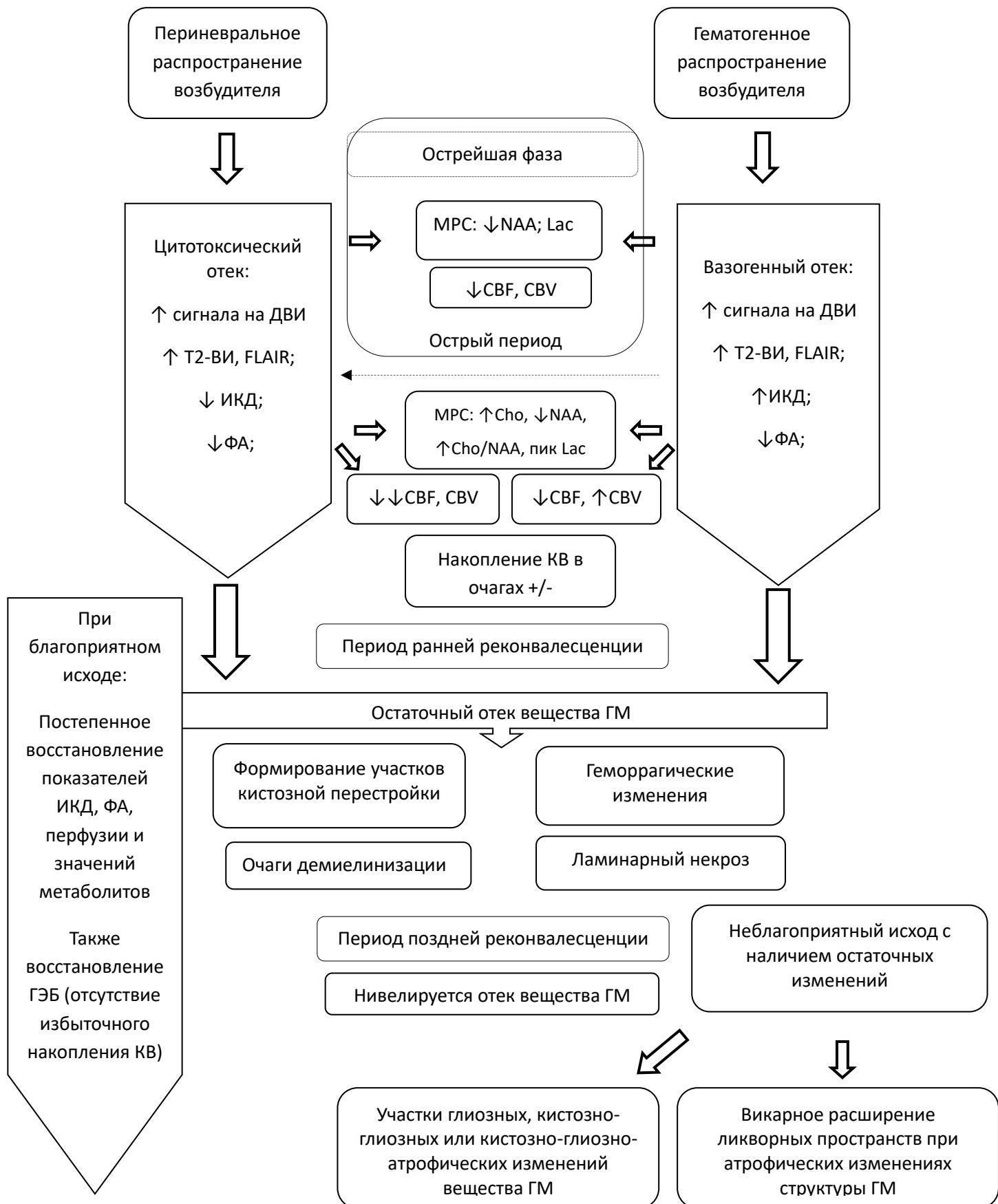


Рисунок 59 – Схема мультипараметрической МР-визуализации основных патогенетических процессов при вирусных энцефалитах у детей

На представленной схеме (Рисунок 59) отражены основные звенья патогенеза ВЭ и сопутствующие им морфологические процессы, дифференцируемые при проведении мультипараметрической МРТ в виде: характеристик МР-сигнала на структурных последовательностях; различных параметров, выявляемых при проведении морфофункциональных методик; параметров контрастирования и контрастной МР-перфузии. Значимым в острую фазу ВЭ параметром является ИКД, снижение которого является признаком преимущественно цитотоксического отека, в то время как повышение отображает вазогенный отек. О благоприятном течении ВЭ могут свидетельствовать полученные в острый период следующие признаки: ИКД равный или более $0,82 \times 10^{-3}$ мм²/с; значения ФА 0,2 и выше для очага более 10 мм в белом веществе; соотношение пиков Cho/NAA не более 0,9.

Проявления цитотоксического отека вещества головного мозга являются неблагоприятными прогностическими факторами: к таковым относится значение ИКД ниже или равное $0,54 \times 10^{-3}$ мм²/с (с чувствительностью 88,9% и специфичностью 93,9%) и снижение перфузионных показателей, в частности, снижение CBV ниже 50%, которое сопровождает развитие кистозных изменений в последующем.

Часть показателей при мультипараметрической МРТ изменяется схожим образом как при цитотоксическом, так и при вазогенном отеке, однако для них были выявлены значения, свидетельствующие о вероятном неблагоприятном течении инфекционного процесса с последующим формированием кистозных изменений, к которым относится: снижение показателей ФА в белом веществе ниже 0,06 в центре очага и ниже 0,1 в очагах более 10 мм (с чувствительностью 75% и специфичностью 90,9%); а также повышение соотношения Cho/NAA выше 1,5.

Таким образом, представленные данные могут уже в остром периоде заболевания предположить возможный исход инфекционного процесса на основании проведенной мультипараметрической МРТ.

Исходя из вышеотмеченных особенностей патогенеза ВЭ и представленных схем, можно сделать вывод, что, несмотря на различные механизмы повреждения вещества ГМ при ВЭ, в острый период заболевания визуализируются нарастающие

морфологические изменения, наиболее часто представленные в виде очаговых участков отека вещества ГМ различной локализации и распространенности, которые, в свою очередь, обусловлены этиологией, возрастными особенностями пациента, а также другими факторами.

Локализация изменений вещества головного мозга при ВЭ, обусловленная предилекционностью вирусов, и механизм развития отечно-воспалительных изменений в веществе ГМ (нейротоксический либо опосредованный) зачастую дают возможность предположить возможные варианты этиологии заболевания по данным мультипараметрической МРТ.

При этом на исход заболевания, помимо локализации и распространенности выявленных изменений, значимо влияют их морфологические характеристики, также обусловленные совокупностью различных факторов и чаще достоверно визуализируемые на стандартных структурных ИП уже только в период ранней реконвалесценции. Тем не менее, в рамках данной работы были выявлены различные показатели, получаемые в ходе проведения мультипараметрической МРТ, определенные сочетания которых могут являться предикторами прогностически значимых морфологических повреждений головного мозга уже в острую фазу заболевания. Помимо этого, при ВЭ были выявлены умеренно выраженные изменения ряда показателей мультипараметрической МРТ (в частности ФА), в интактных на структурных ИП областях ГМ, что более вероятно обусловлено структурно-функциональной взаимосвязью различных анатомических структур ГМ.

Таким образом, мультипараметрическая МРТ представляет большой объем данных о морфологических и функциональных изменениях в веществе ГМ, возникающих при ВЭ, с помощью которых возможно прогнозирование течения заболевания как в острый период, так и в период реконвалесценции. При этом различные параметры мультипараметрической МРТ следует оценивать комплексно, как в участках очаговых изменений вещества ГМ, так и в интактном веществе.

С учетом этиологии, патогенетических процессов и полиморфизма проявлений ВЭ у детей, каждая из проводимых ИП и методик мультипараметрической МРТ может предоставить важную информацию, часто способную в значительной степени упростить интерпретацию данных при проведении исследования, дифференциальную диагностику выявленных изменений, а также расширить возможности прогнозирования вариантов дальнейшего течения заболевания как в острый период, так и в период реконвалесценции.

6.3. Нейровизуализационная методика мультипараметрической МРТ для диагностики вирусных энцефалитов у детей

Инфекции ЦНС имеют различную этиологию, проявления и исходы. Заболевания могут развиваться остро и вести к инвалидизации и летальному исходу. Клинической особенностью инфекций ЦНС является относительная изолированность патологического процесса, что, в первую очередь, обусловлено тем, что ГМ ограничен от всего организма с помощью ГЭБ. Это основной механизм защиты ЦНС, который препятствует гематогенной диссеминации инфекции и попаданию её из кровотока в СМЖ. Нейровизуализация занимает ведущее место в оценке пациентов с подозрением на инфекцию ЦНС и даже может указать в некоторых случаях на специфическую этиологию процесса – с помощью характерных лучевых паттернов.

Диагностическая визуализация может быть полезна также для корректировки тактики лечения, включая принятие решений для более инвазивных (например, хирургических) вмешательств, как в случаях с абсцессом мозга или субдуральной эмпиемой, которые не подлежат консервативному лечению антибиотиками.

Суммарная характеристика изучаемых на мультипараметрической МРТ показателей и их значение для клинической практики представлено в таблице (Таблица 31).

Таблица 31 – Характеристика изучаемых на мпМРТ показателей

Последовательность	Сигнал/изменения показателей	Значение
T2-ВИ, Flair-ВИ	Гиперинтенсивный	Отек
T1-ВИ	Изоинтенсивный Гиперинтенсивный Гипоинтенсивный	Свежее кровоизлияние/отек Подострое кровоизлияние Отек
SWI	Изоинтенсивный Гипоинтенсивный	Свежее кровоизлияние – менее 24 часов Отложение продуктов распада гемоглобина – более 24 часов
ДВИ (ДВИ)	Гиперинтенсивный	Отек
ИКД -карта	Сниженный Повышенный	Цитотоксический отек – $\leq 0,54 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ Вазогенный отек – $> 0,82 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$
ДТИ (ДТИ)	Снижение показателей ФА – ограничение направленного движения молекул воды вдоль пораженных нервных волокон белого вещества	Отек/кистозная трансформация $\leq 0,1$ по периферии и $\leq 0,06$ в центре очага
МР-спектроскопия s2D_PRESS_	Повышение Cho (входит в состав клеточных мембран – маркер целостности клеточной мембранны) Снижение NAA (производное АК, синтезируемых в нейронах и транспортируемых по аксонам) Снижение пика Lac (отрицательный пик – в нормальной мозговой ткани не определяется)	Маркер АТФ-азной активности – Cho/NAA $> 1,5$ маркер жизнеспособности нейронов – NAA/Cr $< 0,71$ индикатор анаэробного гликолиза Lac +
Контрастная T2* перфузия FE_EPI	Снижение в период отека за счет вазоспазма Повышение компенсаторное – при нивелировании отека	Оценка динамики вазоспазма и формирования кистозных изменений – гипоперфузия CBV 50% и более

Нейровизуализационная методика для диагностики вирусных энцефалитов у детей с инфекционным поражением ЦНС в остром периоде с помощью мультипараметрической МРТ включает в себя ряд последовательностей структурного и моррофункционального характера и внутривенное контрастирование.

Структурные методики:

- Т2-ВИ – 3,28 мин;
- Т1-ВИ 3d – 2,18 мин;
- Flair-FS-ВИ (подавление сигнала от свободной жидкости и жировой ткани) – 3,50 мин.

Моррофункциональные методики:

- ДВИ (оценка диффузии молекул воды в тканях) – 1,0 мин;
- ДТИ (измерение направленного движения молекул воды вдоль нервных волокон) – 6,0 мин;
- s2D_PRESS_288 (на головной мозг – измерение соотношений метаболитов) – 5,50 мин;
- SWI (для визуализации отложений гемосидерина) – 1,30 мин.

Контрастные методики:

- Т2-перфузия с внутривенным контрастированием (на головной мозг – оценка скорости и объема кровотока) – 1,0 мин;
- внутривенное контрастирование с определением целостности гематоэнцефалического барьера) – 3,28 мин;
- Flair-FS-ВИ (подавление сигнала от свободной жидкости и жировой ткани) – 3,50 мин.

Структурные методики занимают около 11 минут, моррофункциональные – около 13 минут, контрастные методики – от 4,5 минут до 7 минут. Все исследование занимает около 30 минут.

При стабильной гемодинамике пациента возможно сочетание функциональных и структурных методик в необходимом объеме со сниженной продолжительностью сканирования.

В остром периоде заболевания при наличии тяжелого течения и/или осложнений, когда время диагностики имеет большое значение, возможно использовать укороченное сочетание методик для получения полноценной информации о состоянии головного мозга за более короткий период (15 минут), включающих T2, SWI, ДВИ, ДТИ, контрастную T2*-перфузию и T1 3d.

При стабильном течении и положительной динамике далее продолжается мониторинг по предложенной схеме. При прогрессирующем течении осложнений проводятся экспертные методы структурной нейровизуализации (КТ, МРТ) при клинической необходимости.

При прогрессировании симптоматики или неясном диагнозе обязательно выполняются морфофункциональные методики МРТ-диагностики: ДТИ с трехмерной волоконной трактографии – для оценки функционального состояния и целостности отдельных участков ГМ, как нейронов коры и ядер, так и проводящих волокон; ^1HMR -спектроскопия – даёт возможность дифференцировать морфоструктурные изменения по содержанию нейрометаболитов в очагах и позволяет сделать предположение о патогенетической природе процесса (дегенерация, демиелинизация или же воспаление); МР-перфузия с контрастным усилением – для оценки особенностей кровоснабжения тканей в очаге воспаления, перифокально и в других отделах головного мозга.

Таким образом, комплексная или мультипараметрическая МРТ как метод экспертной нейровизуализации заключается в совместном использовании широкого спектра методик, что позволяет получить не только высокоинформационную диагностическую картину для понимания текущего состояния пациента, но и дать прогноз исхода заболевания с учетом выявленного повреждения мозговой ткани.

Принципы построения заключения (протокола) мультипараметрической МРТ при вирусных энцефалитах у детей

В результате анализа данных МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием врач-рентгенолог в протоколе должен указать:

- краткий анамнез заболевания, проведённое лечение и клиническую ситуацию, особенности применённых методик при МР-исследовании, качество полученных изображений (наличие артефактов);
- количество, размеры, локализацию и сигнальные характеристики очагов и диффузных изменений в мозговой ткани;
- локализацию и размеры очагов, накапливающих контрастное вещество при нарушении целостности ГЭБ, а также оценку мозговой микроциркуляции в очагах поражения при выполнении Т2*-перфузии;
- наличие признаков кровоизлияний и стадию окисления гемоглобина с использованием методик SWI;
- наличие объемных образований и их характеристики;
- наличие участков острой ишемии мозговой ткани с указанием числовых значений ИКД;
- наличие сохранности проводящих путей в мозговой ткани с указанием числовых значений фракционной анизотропии;
- оценку пиков основных метаболитов ткани головного мозга при МР-спектроскопии;
- стадию миелинизации головного мозга;
- смещение срединных структур, признаки вклиниения и дислокации;
- наличие аномалий строения головного мозга;
- наличие расширения/сужения наружных и внутренних ликворных пространств с указанием конкретных числовых значений (ширина передних рогов боковых желудочков, ширина тел боковых желудочков на уровне отверстий Монро, симметричность),
- состояние мозговых оболочек: локализацию участков накопления контрастного вещества в них по лептоменингеальному или пахименингеальному типу, наличие эмпиемы, наличие эпидуральных и субдуральных гематом/гидром;
- другие изменения головного мозга и оболочек;
- состояние видимых околоносовых пазух и структур среднего уха;
- особенности состояния костей черепа, глазниц, видимых отделов шеи;

- в итоговом заключении протокола МРТ врачу-рентгенологу необходимо предположить/указать генез выявленных изменений;
- оценку динамики в сравнении с данными предыдущих лучевых исследований;
- рекомендации по дальнейшему дообследованию пациента.

Таким образом, современный этап развития мультипараметрической МРТ позволяет выявлять патологические изменения в мозговой ткани и оболочках при вирусных энцефалитах у детей и осуществлять динамический контроль за проводимым лечением, используя весь арсенал диагностических методик.

ГЛАВА 7. ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний ГМ, а также особенности обследования и лечения детей отличают и практическое применение МРТ в педиатрической практике.

В некоторых более ранних исследованиях показано, что при нормальном развитии белого вещества ГМ ФА увеличивается по мере созревания мозга от детства к взрослой жизни (Lebel C. et al., 2011; Lebel C. et al., 2008). В соответствии с предыдущими исследованиями, изучающими рост белого вещества, результаты исследования A.A. Oyefiade и соавт. показали большее созревание белого вещества ближнего действия в лобных, теменных и височных областях, о чем свидетельствуют большие значения ФА с возрастом (Oyefiade A.A. et al., 2018). Также с увеличением возраста ребенка значения ИКД всего мозга снижаются, и распределение значений ИКД становится более узким в диапазоне, что указывает на прогрессирование к морфологии взрослого человека (Sotardi S. et al., 2021). Эти сведения согласуются с полученными нами данными о том, что повышение ФА и снижение ИКД белого вещества определяется у детей старше 7 лет в сравнении с группами детей младшего возраста, за исключением чечевицеобразного ядра, а также областей серого и белого вещества моста и мозжечка, сформированных ранее.

Исследование A. Urbanik показывает, что концентрации Cho/Cr, по данным МРТ, значительно ниже у детей (в возрасте 9.18 ± 1.59 лет), чем у плодов (в третьем триместре) (Urbanik A. et al., 2017). В другом исследовании показатель Cho/Cr и Cho/NAA был ниже у детей старше 5 лет по сравнению с детьми 0–5 лет (Yang A. et al., 2014), как и в нашей выборке, снижение соотношения метаболитов Cho/Cr у детей старше 7 лет и Cho/NAA у детей младше 3 лет косвенно может свидетельствовать о повышении уровня организации и коннективности структур головного мозга и опосредованной активизации метаболических процессов в коре головного мозга, в которых активно участвуют NAA и Cr.

Более ранние исследования выявляли большую относительную анизотропию у мужчин, чем у взрослых женщин (Oh JS et al., 2007), и значительные гендерно-возрастные взаимодействия для ИКД и ФА (девочки демонстрировали тенденцию к повышению ФА с возрастом только в правом полушарии, в то время как мальчики демонстрировали эту тенденцию только в левом полушарии) (Schmithorst VJ et al., 2008). Исследование недоношенных детей продемонстрировало более низкое значение ФА в валике мозолистого тела у мальчиков по сравнению с младенцами женского пола (Rose J. et al., 2009). В проведенном исследовании выявлены более высокие значения ФА и ИКД у детей мужского пола.

Существующие в настоящее время исследования ФА при проведении МРТ у условно здоровых детей (Bradshaw MJ et al., 2016) так и не сформировали конкретных числовых референсных показателей ФА различных анатомических и функционально значимых структур ГМ либо формировали их на относительно небольших выборках обследованных (Сорокина М.Н. и соавт., 2004).

В настоящем исследовании были разработаны нормативные данные по показателям мпМРТ (ФА, ИКД соотношение метаболитов) у детей группы сравнения, которые позволяют объективизировать процесс миелинизации согласно возрасту, а также в разных отделах головного мозга. Анатомические зоны головного мозга имеют различную плотность проводящих путей в зависимости от их развития в ходе эмбриогенеза – постэмбрионального онтогенеза – с формированием отчетливых различий в больших полушариях ГМ и стволовых структур. Полученные данные говорят о различных значениях (плотности) проводящих путей и могут применяться в клинической практике в качестве референсных.

По данным различных исследований, МРТ-изменения при вирусных энцефалитах у детей зависят не только от этиологии, но и от сроков проведения МРТ-исследования, которое отражает основную патологию. Изменения на ДВИ объясняются цитотоксическим отеком, который может быть самым ранним изменением при энцефалите. ДВИ, однако, может быть менее чувствительным, если МРТ-исследование откладывается. У новорожденных и младенцев ДВИ оказался успешным в демонстрации острых инфекционных процессов еще до

обнаружения с помощью обычной последовательности МРТ. В значительной степени это связано с большим содержанием жидкости в незрелом мозге, и обычная МРТ зачастую не может провести различие между нормальным мозгом (с повышенным содержанием жидкости) и инфекционными поражениями (Baringer JR, 2008).

По данным исследования U.K. Misra, значение ИКД при вирусном энцефалите было снижено на ранней стадии заболевания по сравнению с более поздними (Misra UK et al., 2010). Обширные поражения на МРТ связаны с неблагоприятным прогнозом энцефалита у взрослых (Sili U. et al., 2014). Также значения ИКД достоверно различались между поражениями в острой и подострой стадиях энцефалита. Кроме того, соотношения NAA/Cho и Cho/Cr значительно различались между поражениями в подострой стадии (Balasubramanya KS et al., 2007). По результатам анализа ФА при вирусных энцефалитах у детей снижение этого показателя свидетельствует о разобщенности волокон или их деструкции на фоне отека паренхимы (Марченко Н. В. и соавт., 2021), при этом были обозначены значения ФА, коррелирующие с тяжелой степенью повреждения вещества головного мозга. У детей до настоящего времени подобных исследований практически не проводилось.

При герпетическом энцефалите значительно сниженные значения ФА были отмечены в мозолистом теле, лучистом венце, левой задней таламической лучистости, поясной борозде, верхнем продольном пучке, своде конечного мозга, нижнем продольном пучке, нижнем лобно-затылочном пучке и крючковидном пучке (Medhi G. et al., 2021), что согласуется с выявленном нами снижении значений фракционной анизотропии ФА при ДТИ в очаге герпесвирусной инфекции. При этом наблюдались низкие средние значения ИКД в острой стадии и высокие средние значения ИКД в хронической стадии (Sawlani V., 2009). ДВИ, по-видимому, является наиболее чувствительной последовательностью для выявления ВПГ энцефалита в острой фазе, обычно показывая гиперинтенсивные поражения ИКД и по данным других исследований (Schleede L. et al., 2013; Herweh C. et al., 2007; Obeid M. et al. 2007). В подострой фазе герпесвирусного энцефалита (> 10

дней) ИКД снижается, и ДВИ оказывается менее чувствительным, чем T2 и FLAIR для описания поражения (Sawlani V. et al., 2009). МРТ в режиме ДВИ также может помочь дифференцировать энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса, от других видов энцефалитов путем корреляции значений ИКД. Тяжелые проявления герпесвирусного энцефалита проявляются кортикальным и подкорковым геморрагическим некрозом, характеризующимся гипointенсивным сигналом T2*. Долевая гематома встречается редко (Rodríguez-Sainz A. et al., 2013; Lo W.B. et al., 2013). Также при герпесвирусной инфекции анализ ДТВ показал незначительное снижение средней диффузационной способности и увеличение значений ФА на самой ранней фазе. Пациенты, обследованные на 14-й день или позже, имели поражения с повышенным MD и сниженной ФА в соответствии с воспалительным вазогенным отеком. Это исследование подтверждает изменение сигнала, согласующееся с наличием воспалительного вазогенного отека при герпетическом энцефалите (Herweh C. et al., 2007). В МР-спектроскопии пациентов, страдающих герпетическим энцефалитом, наблюдалось значительное снижение соотношения NAA/Cr в пораженной височной доле, умеренное снижение соотношения NAA/Cr в непораженной височной доле и повышение соотношения Cho/Cr с обеих сторон, но более значительные на вовлеченных сторонах (Hitosugi M et al., 1996), как и в проведенной работе у пациентов с герпетическим энцефалитом выявлено достоверное повышение соотношения Cho/NAA и снижение соотношения NAA/Cr. В другом исследовании при герпесвирусном энцефалите изменения были типичными с двусторонним поражением медиальной височной и базифrontальной областей. При ВПГ 1 энцефалите изменения были ограничены лимбическими областями из-за цитоархитектурной специфиности (Misra UK et al., 2010). По данным нашего исследования выявлены различия мпМРТ в группе энцефалитов, вызванных вирусами герпетической группы в острый период.

Инфекция, вызванная вирусом Эпштейна-Барр (ВЭБ), или реактивация, может вызвать острый энцефалит. МРТ головного мозга может быть нормальной (Barón J. et al., 2013) или демонстрировать участки гиперинтенсивности T2 в коре головного мозга и/или базальных ганглиях и черной субстанции (Engelmann I. et al.,

2013; Salel M. et al., 2013). На ДВИ могут присутствовать гиперинтенсивные области с ограниченным ИКД (Ozbek O. et al., 2011). Также сообщалось об обратимых поражениях белого вещества (Carlo P.Di. et al., 2011), и геморрагическом лейкоэнцефалите (Befort P. et al., 2010).

При энтеровирусном энцефалите аномалии МРТ чаще встречались при ДВИ (89,7%) по сравнению с T2WI (48,7%), FLAIR (41,0%) и T1WI (35,9%), и чувствительность ДВИ была значительно выше по сравнению с другими последовательностями (Lian ZY. et al., 2012). Характерные гистологические изменения, связанные с энтеровирусным энцефалитом в острой стадии, связаны с воспалительной клеточной инфильтрацией паренхимы головного мозга или мозговых оболочек, отеком, некрозом и периваскулярным сужением. Возможно, что эти изменения ответственны за отек, который приводит к более высокому ИКД в нашем исследовании. Однако, по данным исследования ZY. Lian, значения ИКД в каждом очаге поражения были ниже, чем в соответствующей нормальной ткани головного мозга (Lian ZY. et al., 2012). Требуются дополнительные исследования для более точного описания динамики значений ДВИ при энтеровирусном энцефалите. ДВИ также может помочь в определении стадии заболевания (Balasubramanya KS. et al., 2007). Значения ИКД являются количественным выражением аномальной диффузии жидкости в паренхиме головного мозга. Отображение ИКД имеет решающее значение для интерпретации диффузионных изображений, и карта ИКД добавляет дополнительную чувствительность и специфичность ДВИ (ZY. Lian et al., 2012). Также нами получены данные о статистически значимом повышении соотношения Cho/NAA ($p=0,01$) и снижении соотношения NAA/Cr, как и при энцефалитах, вызванных вирусами других групп.

Особенности МРТ-исследований при клещевом энцефалите мало изучены за рубежом в связи с территориальными особенностями распространения данных вирусов (в России изучены достаточно с клинической точки зрения, однако углубленное изучение мультипараметрической МРТ-диагностики также не проводилось). Патологические находки при МРТ у пациентов с клещевым энцефалитом обнаруживаются в 15–18% случаев, главным образом в сером

веществе, спинном мозге, варолиевом мосту, мозжечке, базальных ганглиях и таламусе (Růžek D. et al., 2017). В одной серии случаев только у одного пациента с тяжелой клинической картиной (менингоэнцефаломиелит и вялый парапарез) при компьютерной томографии были обнаружены патологические изменения (ишемические поражения), в то время как МРТ пояснично-крестцового отдела L-S позвоночника выявила арахноидит конского хвоста (Poluga J. et al., 2019). О тех же патологических результатах МРТ пациентов с клещевым энцефалитом уже сообщали другие исследователи (Pichler A. et al., 2017). Принимая во внимание, что другие инфекции ЦНС представлены с аналогичной клинической картиной, а картина МРТ зачастую не дает выраженных изменений, тем ценнее становятся полученные новые данные о достоверном повышении ИКД, повышении ФА в очаге поражения при клещевом энцефалите в сопоставлении с показателями группы сравнения, а также о повышении соотношения Cho/NAA и снижении соотношения NAA/Cr, что, однако, согласуется с данными и при других видах вирусных энцефалитов.

Нейровизуализация играет решающую роль в экстренном обследовании пациентов с подозрением на вирусный энцефалит, поскольку она может подтвердить диагноз энцефалита, указать на предполагаемую этиологию или выявить альтернативные состояния, имитирующие энцефалит. Во всех случаях энцефалита МРТ предпочтительнее компьютерной томографии, учитывая большую чувствительность и специфичность МРТ (Steiner I. et al., 2005).

Общая точность методики мпМРТ в нашем исследовании составила около 89,9%, за «золотой стандарт» сравнения брали ПЦР-позитивные случаи в ликворе и наличие очаговых изменений на структурном МРТ. При этом чувствительность методики в целом соответствовала 90,1%, специфичность – 86%.

Таким образом, лучевая мультипараметрическая МР-семиотика зависит от этиологического фактора, степени тяжести инфекционного процесса и периода заболевания. Полученные данные об отличиях между разными видами вирусных энцефалитов могут лежать в основу дифференциальной диагностики вирусных энцефалитов с помощью использования различных режимов мпМРТ.

Вне зависимости от этиологии, патогенез энцефалитического поражения многофакторный, но имеет общие признаки церебральной недостаточности, что мы можем отслеживать по динамике показателей мпМРТ (ИКД, ФА, МР-спектроскопия) в зависимости от острой стадии до стадии поздней реконвалесценции. Независимо от этиологии ВЭ, важными представляются не столько предилекционность вирусов, сколько общие системные изменения и паттерны, выявляемые при проведении мпМРТ (Yang CR et al., 2022), а также схожие исходы у пациентов с различной этиологией, на прогнозирование которых и было направлено проведение данной работы.

Исследований, оценивающих вклад каждой методики мпМРТ отдельно и комплексно в диагностику структурных и функциональных изменений при вирусных энцефалитах, у детей не проводилось.

Ранее изучалась роль ДТ-МРТ в диагностике поражения белого вещества головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии (Парфенов В.А. и соавт., 2018), болезни Альцгеймера (Перепелов В.А. и соавт., 2018), детском церебральном параличе (Ермолина Ю.В. и соавт., 2016), диффузном аксональном повреждении (Jang SH. et al., 2020), рассеянном склерозе (Mahajan KR et al., 2017). Также специфические измерения ДТ-МРТ, по данным исследований, коррелируют с клинической степенью ПСПЭ и помогают в изучении прогрессирования заболевания и в оценке терапевтического ответа (Trivedi R. et al., 2011). При этом ранее не проводилось изучение прогностической роли ДТ-МРТ в предсказании исходов острого вирусного энцефалита.

Контрастная МР-перфузия является широко используемым методом, который характеризует церебральную гемодинамику и применяется для диагностики и классификации опухолей центральной нервной системы (ЦНС), дифференциальной диагностики различных типов опухолей головного мозга, отличия рецидива опухоли от радиационного некроза и оценки ответа на лучевую терапию (Griffith B. et al., 2016), выявления нарушений перфузии у пациентов с острым ишемическим инсультом головного мозга для оценки размеров ядра ишемии и ишемической полутени (Khalil A.A. et al., 2017). По мнению ряда авторов, оценка изменений

перфузии дает важную информацию о прогрессировании очагов при рассеянном склерозе (Peruzzo D. et al., 2013), при некоторых дегенеративных заболеваниях ЦНС, таких как болезнь Альцгеймера (Eskildsen S.F. et al., 2017). Также перфузионная методика МРТ может служить полезным дополнительным инструментом для дифференциальной диагностики инфекционных и неопластических поражений головного мозга (Floriano V.H. et al., 2013). Однако характерные изменения церебральной перфузии при вирусных энцефалитах у детей, а также прогностическая ценность проводимого исследования практически не изучены. Изменения перфузии и церебрального метаболизма глюкозы в ПЭТ-исследованиях у больных энцефалитом могут меняться в зависимости от продолжительности заболевания.

По данным ряда исследователей, ранний гиперметаболизм глюкозы и гиперперфузия связаны с активным воспалением, тогда как гипометаболизм, появляющийся позже в ходе заболевания, может быть признаком гибели нейронов или их дисфункции (Meyer M.A. et al., 1994; Wong K.K. et al., 2008). У пациентов с клещевым энцефалитом изменения перфузии мозговой ткани были сходны с таковыми, наблюдаемыми при постреканализационной гиперперфузии после острой церебральной ишемии (C.S. Kidwell J. et al., 2001). В другом исследовании было выявлено, что у пациентов с ВПГ энцефалитом при использовании технечия с оксимом гексаметилпропи-ленамина (^{99m}Tc -HMPAO) отмечалось увеличение кровотока в височной доле, а при использовании технечия с димером этилцистеината (^{99m}Tc -ECD) изменений выявлено не было, что предполагает наличие специфической динамики при исследованиях СВФ (Rieck H. et al., 1998). При исследовании перфузии методом ASL в очагах воспаления у пациентов с ВПГ энцефалитом в острой и подострой стадиях заболевания отмечалось увеличение показателя СВФ и уменьшение его в хроническую стадию (Li R. et al., 2019). Однако данных об изменении мозговой перфузии и влиянии ее на отдаленные последствия энцефалита недостаточно.

Метаболические изменения могут быть выявлены до появления структурных изменений на начальных этапах воспалительных изменений головного мозга,

поэтому методика ^1H -МРС является важным диагностическим инструментом (Alkan A. et al., 2003). ^1H -МРС дает дополнительную информацию при проведении МРТ головного мозга для дифференциальной диагностики вторичных и первичных опухолей головного мозга (отсутствие NAA – показателя плотности нейронов), абсцесса и некроза опухоли (выявление пика цитолипидических аминокислот), определения степени злокачественности глиальных опухолей (Труфанов Г.Е., 2008; Preul M.C et al., 1996; Bendini M. et al., 2011).

В литературе данных об исследовании ^1H -МРС при вирусных энцефалитах немного. Наиболее частым признаком воспаления, по данным нескольких авторов, является неспецифическое снижение N-ацетиласпартата (NAA) и, в некоторых случаях, повышение уровня лактата (Zimmerman RD. et al., 2005; Pinto J. et al., 2015). Во время острой фазы энцефалита, вызванного ВПГ, при ^1H -МРС отмечается снижение уровня N-ацетиласпартата и отношения NAA/ Cr, повышение уровня холина, что может симулировать инфильтративную опухоль.

Последующая МРТ позволяет дифференцировать эти две аномалии, атрофию с энцефалическими изменениями при энцефалите и прогрессирование заболевания в неопластических поражениях (Calli C. et al., 2002). Исследование K. K. Oguz продемонстрировало изменение метаболитов при ^1H -МРС даже в нормальной мозговой ткани при ПСПЭ. На ранних стадиях определяется снижение N-ацетиласпартата и увеличение холина, что свидетельствует о демиелинизации и воспалении. Более поздние стадии характеризуются пониженным соотношением NAA/Cr и повышенным соотношением Cho/Cr, что свидетельствует о глиозе и атрофии мозговой ткани (Oguz KK et al., 2007). Однако исследований, посвященных прогностической ценности ^1H -МРС для исходов острых энцефалитов у детей, проведено не было.

Для прогнозирования исходов вирусного энцефалита возможно использовать такие показатели, как ИКД и ФА с последующим формированием кистозных изменений, а также комплексно использовать показатели ИКД и ФА очага и вне его для расчета ЛДФ1 и ЛДФ2, последующей оценки благоприятности прогноза.

По результатам проведенной работы было показано, что показатели мпМРТ могут использоваться для прогнозирования исходов вирусных энцефалитов у детей, что может влиять на выбор тактики ведения и реабилитации в различных клинических ситуациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило определить возрастные нормативные значения различных методик мультипараметрической МРТ головного мозга у детей, обобщить мультипараметрическую МР-семиотику изменений головного мозга при вирусных энцефалитах различной этиологии у детей, а также визуализировать и описать структурные и морфофункциональные изменения головного мозга при вирусных энцефалитах у детей вне этиологии поражения.

В ходе исследований параметров мпМРТ у детей выявлены стабильно низкие значения ФА в области М4, чечевицеобразном ядре, хвостатом ядре, островковой доле, таламусе и сером веществе среднего мозга, моста и мозжечка, что может свидетельствовать о том, что наиболее важные центры регулировки жизнедеятельности сформированы при рождении, существенных изменений по коммуникативности в них и наличия в них белого вещества не наблюдается. При этом основное снижение показателей ИКД в большом мозге достигается к 7 годам, а в среднем и заднем мозге – до 3 лет, что может соответствовать процессу снижения гидрофильтрности головного мозга и его созреванию. При изучении показателей МР-спектроскопии выявлено: изменение соотношений метаболитов в раннем детском и школьном возрастах, соотношение холина к маркеру нейрональной плотности N-ацетиласпартату постепенно снижается к 3-летнему возрасту, а уровень N-ацетиласпартата и его соотношения к холину и креатину постепенно соответствуют завершению формирования нейрональной плотности вещества головного мозга к 7 годам.

Несмотря на то, что акцент в исследовании полученных показателей ФА, ИКД и МР-спектроскопии на практике сделан на аспектах помощи в диагностике вирусных энцефалитов у детей, полученные референсные данные могут быть применимы как в диагностике широкого спектра врожденных аномалий и пороков развития, так и для различных клинических задач при ведении пациентов с различными формами детского церебрального паралича.

В ходе исследования охарактеризована лучевая МР-семиотика мультипара-метри-еской МРТ у детей с вирусными энцефалитами в зависимости от периода заболевания, степени тяжести и этиологии, включающая объединение данных стандартной структурной и морфофункциональной МРТ, МРТ с контрастированием и применением перфузионных методик. При сравнении МР-показателей в остром периоде ВЭ и периодов ранней и поздней реконвалесценции отмечается достоверное повышение ИКД в очаге в динамике при цитотоксическом отеке и благоприятном исходе заболевания и, соответственно, снижение ИКД при регрессе вазогенного отека. При сравнении МР-показателей пациентов с уточненной и неуточненной этиологией вирусного энцефалита было определено большее снижение ФА белого вещества в центре и по периферии очага при ВЭ уточненной этиологии. Показатели ФА в центральных отделах и по периферии очага поражения при неуточненных ВЭ были выше, чем в очагах с уточненной этиологией ВЭ. При моноинфекционном и сочетанном характере ГЭ в центре и по периферии очага достоверных различий ИКД выявлено не было, однако при сочетанном характере герпесвирусного поражения было определено повышение ИКД в различных областях головного мозга вне очагового поражения, что говорит о распространенности процесса, который не имеет выраженного структурного отображения. Показатели ФА серого и белого вещества в очаге также не различались в зависимости отmono-инфекционного или сочетанного характера ГЭ, однако при определении ФА в различных ОИ было выявлено снижение показателя при сочетанной герпесвирусной инфекции в различных отделах ГМ. При анализе T2*-перфузионных показателей в очаге у детей с ВЭ сочетанной герпесвирусной этиологии определялось более значимое снижение relCBV и relCBF в сравнении с monoинфекцией. Таким образом, вышеперечисленные изменения демонстрируют более обширное поражение вещества головного мозга при сочетанной герпесвирусной инфекции с фиксацией определенных закономерностей, таких как формирование отечных изменений в различных отделах ГМ, нарушение коннективности белого вещества вне структурных очагов ВЭ и более существенное нарушение микроциркуляции.

При герпесвирусных энцефалитах было выявлено значимое снижение значений ФА в центре и по периферии очага (по сравнению с клещевым и энтеровирусным ВЭ), подтверждающее нейротокическое воздействие данной группы вирусов. Выявлено достоверное снижение значений ФА при ДТИ в очаге поражения, изменение соотношений спектров в сопоставлении с группой сравнения – достоверное повышение соотношений Cho/NAA и снижение соотношений NAA/Cr.

При сравнении ВЭ герпетической группы выявлено относительное снижение ИКД в лобно-теменных областях M3_БГ, M5_ЛВ при энцефалитах, вызванных ВПГ 1 и 2 типа, относительное повышение ИКД в сером веществе среднего мозга при энцефалитах ВЭБ этиологии, относительное повышение ИКД в белом веществе моста при энцефалитах сочетанной герпесвирусной этиологии, относительное снижение ФА в области ножек мозжечка при энцефалитах, вызванных ВГЧ 6 типа.

При энтеровирусных энцефалитах, в сравнении с герпесвирусными энцефалитами и клещевыми энцефалитами, выявлено относительное снижение перфузии со снижением до 91,0% времени прохождения контрастного препарата в сером веществе очага, высокое соотношение метаболитов Cho/NAA, что соответствует нарушению целостности клеточных мембран в очагах воспаления с увеличением содержания холина в клетках. Выявлено увеличение ИКД в очаге в группе ЭЭ в сопоставлении с группой сравнения, повышение соотношений Cho/NAA, снижение соотношений NAA/Cr.

При клещевых энцефалитах, в сравнении с энтеровирусными и герпесвирусными энцефалитами, выявлено относительное снижение ИКД в области ножек мозжечка. Выявлено достоверное повышение ИКД и снижение ФА в очаге поражения в сопоставлении с показателями группы сравнения, а также повышение соотношений Cho/NAA и снижение соотношений NAA/Cr.

В рамках работы представлена мультипараметрическая МР-визуализация основных патогенетических процессов при ВЭ у детей в виде схемы, в которой отражены основные звенья патогенеза ВЭ и сопутствующие им

моррофункциональные процессы, в виде характеристик МР-сигнала на структурных последовательностях; различных параметров, выявляемых при проведении моррофункциональных методик; параметров контрастирования и контрастной T2*-перфузии.

Установлено значение различных методик мультипараметрической МРТ в прогнозировании исходов вирусных энцефалитов у детей.

ИКД в центре и по периферии очага вирусного поражения вещества головного мозга в остром периоде ВЭ был ниже в группе с грубым психоневрологическим дефицитом и летальным исходом, ИКД в височной доле и сером веществе M4 на уровне лучистого венца был ниже в группе детей с летальным исходом. По данным проведенного ROC-анализа значение ИКД в очаге размером более 10 мм $\leq 0,54 \times 10^{-3}$ мм²/с оказалось значимым для диагностики неблагоприятного течения энцефалита (чувствительность 88,9% и специфичность 93,9%; p<0,001).

Получены различия показателей в группе пациентов с развитием кистозных изменений и без них при обследовании в острый период заболевания: признаки снижения объема кровотока в очаге на 50%, увеличение соотношений метаболитов Cho/NAA в 1,66 раза, снижение показателя ФА до 0,07 в центре очага и до 0,1 по периферии. По данным проведенного ROC-анализа, пороговые значения ФА в центре очага $\leq 0,06$ (чувствительность 75%, специфичность 90,9%; p =0,02) и ФА по периферии очага $\leq 0,1$ (чувствительность 75%, специфичность 72,7%; p =0,006) является очень хорошей прогностической моделью кистозных изменений.

Разработана дискриминантная модель прогнозирования исходов ВЭ у детей с помощью методик мультипараметрической МРТ в острый период. Для проведения диагностики у конкретного больного необходимо исследовать у него значения признаков, включенных в модель, подставить их в приведенные уравнения и решить их. После расчета обоих показателей проводится сравнение ЛДФ1 и ЛДФ2, При ЛДФ1> ЛДФ2 прогнозируется благоприятный исход, при ЛДФ2> ЛДФ1 – неблагоприятный исход. Общая диагностическая способность модели составила 95,1%.

Таким образом, разработана комплексная нейровизуализационная методика мультипараметрической МРТ у детей с вирусными энцефалитами в острый период заболевания, включающая в себя диффузионно-взвешенные, диффузионно-тензорные изображения, оценку соотношений метаболитов в очагах поражения вещества головного мозга и состояние микроциркуляции головного мозга с применением искусственного контрастирования, оценку прогнозирования неблагоприятных исходов вирусных энцефалитов у детей. Внедрение полученных результатов в практику способствует совершенствованию оказания медицинской помощи детям.

ВЫВОДЫ

1. Нормативные значения различных методик мультипараметрической МРТ имеют возрастные особенности, общей тенденцией которых является скачкообразное увеличение значений ФА в белом веществе головного мозга при сравнении возрастных групп от 1 до 3 лет и от 7 лет и старше. Имеет место объективизация завершения основной миелинизации с формированием кортикально-спинальных трактов на уровне внутренней капсулы, ствола мозга и мозжечка в возрасте до 3 лет, тогда как от 7 лет завершается преимущественное изменение проводящих путей в больших полушариях головного мозга на уровне неокортекса.

2. Лучевая МР-семиотика вирусных энцефалитов у детей складывается из общих признаков и признаков, характерных для конкретных возбудителей. К общим признакам вирусных энцефалитов отнесены МР-признаки цитотоксического и/или вазогенного отека, формирующегося вследствие общей церебральной недостаточности и нейротоксичности возбудителя, а также нарушения церебральной микроциркуляции и геморрагических изменений. Характерными признаками, зависящими от этиологии вирусного энцефалита, являются различные поражения анатомических структур при герпесвирусных, клещевых и энтеровирусных энцефалитах. При сравнении сочетанного и моноэтологичного герпесвирусного поражения головного мозга выявлены следующие закономерности ($p<0,05$): более высокие значения измеряемого коэффициента диффузии при сочетанной вирусной инфекции соответствуют выраженной воспалительной реакции вещества головного мозга с развитием вазогенного отека; более высокие значения фракционной анизотропии при моноинфекционном поражении демонстрируют сохранность проводящих путей по сравнению с выявляемой дезорганизацией проводящих путей при сочетанной инфекции; при моноинфекции признаки гиперперфузии в очагах поражения косвенно свидетельствуют о больших компенсаторных возможностях микроциркуляторного русла чем при сочетанной.

3. Прогнозирование исходов вирусных энцефалитов у детей, основанное на применении мультипараметрической МРТ, позволяет выявить благоприятные и

неблагоприятные предикторы в острый период заболевания. Благоприятными предикторами явились признаки компенсаторной гиперперфузии в очаге или отсутствие значимого ее изменения, значение измеряемого коэффициента диффузии $0,82 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ и фракционной анизотропии в очаге 0,2 и выше, соотношение пиков метаболитов Cho/NAA $\leq 0,9$ ($p < 0,05$). Неблагоприятными предикторами явились показатели измеряемого коэффициента диффузии $\leq 0,54 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ (чувствительность 88,9% и специфичность 93,9%; $p < 0,001$), фракционной анизотропии $\leq 0,06$ в центре очага (чувствительность 75%, специфичность 90,9%; $p = 0,02$), $\leq 0,1$ по периферии очага (чувствительность 75%, специфичность 72,7%; $p = 0,006$).

4. Разработана математическая модель прогнозирования исходов вирусных энцефалитов у детей с использованием линейных дискриминантных функций с точностью выявления благоприятных исходов 97%, неблагоприятных исходов – 77,8%, общего процента выявления исходов вирусных энцефалитов – 95,1%. Доказано, что значения измеряемого коэффициента диффузии и фракционной анизотропии наиболее эффективны для прогнозирования исходов вирусных энцефалитов у детей.

5. Многофакторные механизмы патогенеза вирусных энцефалитов у детей характеризуются нейротоксичностью, сопровождающейся цитотоксическим отеком, общими воспалительными и дисциркуляторными изменениями, которые проявляются в виде вазогенного отека, кратковременной гипоперфузии с последующей компенсаторной гиперперфузией, и изменением соотношений метаболитов. Эти процессы, меняющиеся в острый период, период ранней и поздней реконвалесценции, достоверно отображаются при измерении значений измеряемого коэффициента диффузии, фракционной анизотропии, соотношений метаболитов, показателей контрастной T2*-перфузии.

6. Мультипараметрическая МРТ является высокоэффективным методом оценки изменений головного мозга при вирусном энцефалите у детей. С учетом различной информативности диффузионно-взвешенных, диффузионно-тензорных изображений, МР-спектроскопии и контрастной T2*-перфузии в диагностике

вирусных энцефалитов у детей обоснована целесообразность их комплексного применения в остром периоде заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем детям с подозрением на вирусные энцефалиты рекомендуется проведение мпМРТ с применением структурных, морфофункциональных и контрастных методик, что позволит уточнить как локализацию, характер поражения вещества головного мозга, так и патогенетические процессы, определяющие тактику ведения пациентов.
2. Рекомендовано использование способа нейровизуализационного прогнозирования исходов вирусных энцефалитов у детей в остром периоде заболевания для выбора тактики лечения и планирования объема реабилитации больных с потенциально неблагоприятным течением заболевания. При обследовании таких детей важно указывать тип развивающегося отека в головном мозге с определенным значением ИКД, что позволит своевременно и дифференцированно определить терапевтическую тактику для устранения цитотоксического или вазогенного отека вещества головного мозга.
3. Для прогнозирования исходов вирусных энцефалитов у детей целесообразно выполнять все методики мпМРТ и использовать математическую модель прогнозирования с целью планирования своевременной и адекватной программы реабилитации пациента с вирусным энцефалитом.
4. Внедрение в клиническую практику нормативных значений ИКД и ФА вещества головного мозга в различных локализациях головного мозга рекомендовано применять для совершенствования диагностики других неопухолевых заболеваний головного мозга у детей.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с развитием технологий машинного анализа данных мпМРТ головного мозга, которые позволяют унифицированно оценивать получаемые на МР-томографах изображения с индукцией магнитного поля 1,5 и 3 Тесла для углубленного комплексного изучения структур головного мозга у детей с целью раннего выявления патогномоничных признаков и особенностей вирусных энцефалитов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, Л.А. Способ дифференциальной диагностики менингитов у детей / Л. А. Алексеева. – 2015.
2. Артемова, И.В. Эпидемия кори. Реальная ли угроза? / И.В. Артемова, Т.В. Куличенко // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 5. – С. 358–361.
3. Бакунович, А.В. Клиническое применение протонной магнитно-резонансной спектроскопии при опухолях головного мозга и прилежащих тканей / А.В. Бакунович, В.Е. Синицын, Е.А. Мершина // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2014. – №1. – С. 39–50.
4. Блинов, Д.В. Иммуноферментный анализ нейроспецифических антигенов в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС (клинико-экспериментальное исследование): дисс. канд. ...мед. наук / Блинов Д.В. – М., 2004. – 153 с.
5. Блинов, Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть 2. Функции и механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера / Д.В. Блинов // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2013. – Т. 5, №3. – С. 65–75.
6. Вирусные энцефалиты у детей: учебное пособие для врачей / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова [и др.]. – СПб. : Н-Л, 2011. – 48 с.
7. Вирусный менингоэнцефалит, осложненный отеком головного мозга и комой: эффективность комплексной терапии с применением L-лизина эсцината / Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, Е.Ю. Горелик [и др.]. // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, №4. – С. 77–83.
8. Врожденные инфекции: клиника, диагностика, лечение, профилактика: Учебное пособие для врачей / Ю.В. Лобзин. – СПб., 2010. – 62 с.
9. Герпесвирусная инфекция / В.П. Малого. – М. : Эксмо, 2009. – 304 с.
10. Горелик, Е.Ю. Клинико-неврологические и нейроструктурные параллели в процессе саногенеза герпетического энцефалита у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Горелик Е.Ю. – СПб., 2001. – 20 с.

- 11.Данные Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Федерального центра гигиены и эпидемиологии. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за 2009–2017 гг. – Режим доступа: <http://rosпотребнадзор.ru>
- 12.Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография в диагностике поражения белого вещества головного мозга у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией / В.А. Парфенов, Т.М. Остроумова, О.Д. Остроумова [и др.]. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10, №2. – С. 20–26.
- 13.Екушева, Е.В. Сенсомоторная интеграция при поражении центральной нервной системы: клинические и патогенетические аспекты: дис... канд. мед. наук: 14.01.11 / Екушева Е.В. – М., 2016. – 362 с.
- 14.Иванова, Г.П. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению вирусных энцефалитов у детей / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко // Детская неврология: Клинические рекомендации / Под ред. В.И. Гузевой. – М. : ООО «МК», 2015. – С. 229–264.
- 15.Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. – СПб. : СпецЛит, 2006. – 303 с.
- 16.Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента / В.В. Погодина, Л.С. Левина, С.М. Скрынник [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2013. – №2. – С. 33–37.
- 17.Клинико-этиологическая и топическая характеристика энцефалитов у детей / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, Т.Н. Трофимова [и др.]. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, №3. – С. 104–111.
- 18.Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса [Электронный ресурс] / ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ, Общественная организация «Евроазиатское общество по инфекционным болезням», Общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (АВИСПО). – 2015. – 31 с.– Режим доступа: <https://>

- https://dep_pediatr.pnzgu.ru/files/dep_pediatr.pnzgu.ru/fkr_po_vedeniyu_detej_s_virusom_prostogo_gerpesa_priobr_pdf.pdf
19. Корниенко, В.Н. Диагностическая нейрорадиология / В.Н. Корниенко, И.Н. Пронин. – М. : И.П. Т.М. Андреева, 2009. – Т. 3. – 464 с.
20. Лобзин, Ю. В. Семейные случаи менингококковой инфекции, вызванной *Neisseria meningitidis* серогруппы W / Ю. В. Лобзин // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, №. 1. – С. 242–245.
21. Лобзин, Ю.В. Энтеровирусные инфекции/ Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Е.А. Мурина. – СПб., 2012. – 432 с.
22. Лучевая семиотика поражений головного мозга при ВИЧ-инфекции с учетом иммунного статуса и антиретровирусной терапии/ Т.Н. Трофимова, Е.Г. Бакулина, В.В. Рассохин [и др.]. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – № 3(77). – С. 60–66.
23. Магнитно-резонансная томография в диагностике энтеровирусных энцефалитов у детей / Н.В. Марченко, В.Б. Войтенков, Е.Ю. Горелик [и др.]. // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2021. – Т. 11, №. 3. – С. 35–48.
24. Магнитно-резонансная томография в оценке тяжёлой черепно-мозговой травмы и прогнозировании восстановления головного мозга у детей / Т.А. Ахадов, Н.А. Семенова, С.А. Валиуллина [и др.]. // Российский педиатрический журнал. – 2020. – Т. 23, № 5. – С. 291–298.
25. Магнитно-резонансная томография как инструмент дифференциальной диагностики при поражении ствола головного мозга у детей / Н.В. Марченко, В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко [и др.]. // Клиническая практика. – 2020. – Т. 11, №. 1. – С. 81–91.
26. Маркосьян, Н.С. Поражение нервной системы при «детских воздушно-капельных инфекциях» у взрослых / Н.С. Маркосьян // Материалы XIII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». – М., 2014. – С. 45.
27. Международная классификация болезней МКБ-10. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://edu-rosminzdrav.ru.com/mkb-10/>

- 28.Менингоэнцефалиты у детей раннего возраста: учебное пособие/ Под ред. проф. Н.В. Скрипченко. – СПб. : Тактик-Студио, 2018. – 136 с.
- 29.Миелинизация головного мозга у детей первых лет жизни: возможности лучевой диагностики (обзор литературы) / А.В. Поздняков, Т.А. Александров, С.А. Ермолаева [и др.]// Визуализация в медицине. – 2021. – Т. 3, № 3.– С. 30–41.
- 30.Морозова, Е.А. Исходы нейроинфекций и их предикторы / Е.А. Морозова, М.Л. Ертахова// Русский журнал детской неврологии. – 2020. – Т. 15, № 3–4. – С. 55–64.
- 31.Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике энцефалита, вызванного герпесвирусами, у детей/ Н.В. Марченко, В.Б. Войтенков, Е.Ю. Горелик [и др.]// Лучевая диагностика и терапия. – 2021. – № 4 (12). – С. 23–32.
- 32.Неврология: национальное руководство / Под ред. Е. И. Гусева [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1040 с.
- 33.Нейровизуализация при бактериальных менингитах у детей/ Н.В. Марченко, В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко [и др.]// Клиническая практика.– 2021.– Т.12, №1.– С.72–81.
- 34.Нейроинфекции у детей: коллективная монография/ под ред. Н.В. Скрипченко. – СПб. : Тактик-Студио, 2015. – 856 с.
- 35.Нейрорадиология / Т.Н. Трофимова, Н.И. Ананьев, Ю.В. Назинкина [и др.]. // СПб. СПбМАПО, 2005. – 288 с.
- 36.Острая COVID-19-ассоциированная двусторонняя невропатия отводящего нерва у ребёнка / В.Б. Войтенков, Е.Ю. Горелик, Н.В. Скрипченко [и др.]// Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13, №. 3. – С. 131–134.
- 37.Оценка перфузии головного мозга у пациентов с гемодинамическим ишемическим инсультом и реконструктивными вмешательствами на брахиоцефальных артериях / В.А. Лукьянчиков, Ю.И. Шатохина, Е.В. Удодов [и др.]. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2016. – Т. 97, №6. – С. 365–372.
- 38.Педиатрия: Учебник для медицинских вузов/ Под ред. Н. П. Шабалова. – СПб. : СпецЛит, 2019. – 943 с.

- 39.Поражение нервной системы при гриппе А (H1N1)/ Т.А. Захарычева, А.Б. Меньшиков, М.А. Фролова [и др.]// Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2012. – № 21. – С. 47–53.
- 40.Поражения структур головного мозга при ВИЧ-инфекции / Т.Н. Трофимова, В.В. Рассохин, О.Н. Леонова [и др.]// Медицинский академический журнал. – 2019. – Т. 19, № 3.– С. 83–95.
- 41.Применение диффузионно-тензорной визуализации для оценки микроструктурной целостности вещества головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера / В.А. Перепелов, В.И. Солодовников, В.Е. Синицын [и др.]// Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – Т. 99, №6. – С. 295–304.
- 42.Проворова, В.В. Значение эпидемиологических и клинических данных в раннем прогнозе при клещевом энцефалите: автореф. дис. ... канд. мед. наук/ Проворова В.В. – Новосибирск, 2010. – 24 с.
- 43.Прогнозирование восстановления сознания у пациентов в вегетативном состоянии с применением метода водородной магнитно-резонансной спектроскопии / Е. А. Кондратьева, С. В. Димент, С. А. Кондратьев [и др.]// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.– 2019. – Т. 119, № 10. – С. 7–14.
- 44.Ревегук, Е.А. Современные аспекты распространенности и этиологии развития вирусных энцефалитов / Е.А. Ревегук, С.М. Карпов, О.С. Заводнова// Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 4. – С. 249.
- 45.Роль диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии и трактографии в диагностике структурных повреждений головного мозга у детей с церебральными параличами / Ю.В. Ермолина, Л.С. Намазова-Баранова, А.М Мамедьяров [и др.]// Вопросы современной педиатрии. – 2016. – Т. 15, №2. – С. 141–147.
- 46.Самойлова, И.Г. Современные подходы к мониторингу эффективности на различных этапах лечения и реабилитации детей / И.Г. Самойлова, В.Б. Войтенков, Н.В. Марченко // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 300–304.

47. Скрипченко, Е.Ю. Клинико-патогенетические детерминанты дифференциальной диагностики энцефалитов, диссеминированных энцефаломиелитов и рассеянного склероза у детей: дисс... докт. мед. наук / Скрипченко Е.Ю. – СПб., 2018. – 459 с.
48. Скрипченко, Е.Ю. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Скрипченко Е.Ю. – СПб., 2013. – 23 с.
49. Скрипченко, Н.В. Клещевые инфекции у детей. Руководство для врачей / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова. М. : ОАО «Издательство “Медицина”», 2008. – 424 с.
50. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Челябинской области/ С. Лучинина, О.В. Степанова, В.В. Погодина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – №2. – С. 32–37.
51. Сорокина, М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей / М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко. – М. : Медицина, 2004. – 416 с.
52. Способ нейровизуализационного прогнозирования исхода при вирусных энцефалитах у детей в остром периоде заболевания / Н.В. Марченко, Е. Ю. Шевченко, Д.Ю. Новокшонов [и др.]. – Заявка № 2022117577 от 28.06.2022.
53. Способ нейровизуализационной диагностики степени поражения проводящих путей головного мозга при энцефалитах у детей: Патент № 2755649 / Н.В. Марченко, А.С. Овчинников, М.А. Бедова [и др.] // Бюллетень. – 2021. - № 26. - С.1-13.
54. Способ прогнозирования течения органических поражений ЦНС у детей с герпесвирусными инфекциями: Патент № 2729988 / О.В. Голева, Е.А. Мурина, Н.В. Скрипченко [и др.]. // Бюллетень. – 2020. - № 23. - С.1-8.
55. Структурная эпилепсия или рецидив герпетического энцефалита: диагностические трудности / Е.Ю. Горелик, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц [и др.]. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2022. - Т. 122, № 5. - С.1–5.
56. Трудности дифференциальной диагностики нейроинфекций у детей (клиническое наблюдение феохромоцитомы) / Н.В. Скрипченко, Е.С. Егорова, А.А. Вильниц, Е.Ю. Скрипченко // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18, № 1. – С. 110–115.

57. Труфанов, Г.Е. Магнитно-резонансная спектроскопия: Руководство для врачей/ Г.Е. Труфанов, Л.А. Тютин. – СПб. : ЭЛБИ-СПб., 2008. – 239 с.
58. Труфанов, Г.Е. Особенности применения методов лучевой диагностики в педиатрической практике / Г.Е. Труфанов, В.А. Фокин, Д.О. Иванов [и др.]. // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6, №. 6. – С. 48–54.
59. Форма № 1 Роспотребнадзора «Сведения об инфекционных и паразитарных болезнях». 2018 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rosпотребnadzor.ru/>
60. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии патогенеза и диагностики / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2011. – 583 с.
61. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: Руководство для врачей / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина. – СПб. : Элби-СПб, 2011. – 582 с.
62. Шабалов, Н.П. Педиатрия / Н.П. Шабалов. - СПб. :«Питер». – 2003. – С. 63–64.
63. Шарапова, О.В. ХХI век – инфекционные заболевания у детей отступают, но не сдаются / О.В. Шарапова, А.А. Корсунский// Педиатрия. – 2003. – №3. – С. 4–6.
64. Шарипова, В.Х. Ценность МРТ в диагностике вирусных энцефалитов/ В.Х Шарипова, М.К. Бахадирханов, Р.И. Касимова// Вестник экстренной медицины. – 2020. – Т. 13, №3. – С.44–48.
65. A 12-year prospective study of childhood herpes simplex encephalitis: is there a broader spectrum of disease? / J.M. Elbers, A. Bitnun, S.E. Richardson [et al]. // Pediatrics. – 2007. – Vol. 119. – P.e399–407.
66. A case of brainstem encephalitis associated with Epstein-Barr virus infection / M.J. Oh, S.J. Lim, Y.J. Kim [et al]. // J Korean Child Neurol Soc. – 2011. – №18. – P. 277–282.
67. A case of Epstein-Barr encephalitis with some curiosities/ J. Pinto, S. Carvalho, C. Pereira [et al]. // Neuroradiol J. – 2015. – Vol. 28(6). – P. 559–561.
68. A review of a 13-month period of FilmArray meningitis/encephalitis panel implementation as a first-line diagnosis tool at a university hospital / A. Boudet, A. Pantel, M.J. Carles [et al]. // PLoS One. – 2019. – Vol. 14. – e0223887.

69. Abbott, N.J. Dynamics of CNS barriers: evolution, differentiation, and modulation / N.J. Abbott // Cell Mol Neurobiol. – 2005. – Vol. 25(1). – P. 5–23.
70. Abdelmalik, P.A. Herpes Simplex Viral Encephalitis Masquerading as a Classic Left MCA Stroke / P.A. Abdelmalik, T. Ambrose, R. Bell // Case Rep Neurol Med. – 2015. – 2015. – Article ID 673724.
181. Abul-Kasim, K. The neuroanatomic localization of Epstein-Barr virus encephalitis may be a predictive factor for its clinical outcome: a case report and review of 100 cases in 28 reports / K. Abul-Kasim, L. Palm, P. Maly, P.C. Sundgren // J Child Neurol. – 2009. – Vol. 24. – P. 720–726.
71. Accurate, noninvasive diagnosis of human brain tumors by using proton magnetic resonance spectroscopy / M.C. Preul, Z. Caramanos, D.L. Collins [et al]. // Nat. Med. – 1996. – № 2. – P. 323–325.
72. Activation of divergent neuronal cell death pathways in different target cell populations during neuroadapted Sindbis virus infection of mice / M.B. Havert, B. Schofield, D.E. Griffin, D.N. Irani // J Virol. – 2000. – Vol. 74. – P. 5352–5356.
73. Acute central nervous system complications in varicella zoster virus infections / M.H. Koskineni Piiparinne, T. Rantalaiho [et al]. // J Clin Virol. – 2002. – Vol. 25. – P. 293–301.
74. Acute childhood encephalitis and encephalopathy associated with influenza: a prospective 11-year review / R. Amin, E. Ford-Jones, S.E. Richardson [et al]. // Pediatr Infect Dis J. – 2008. – Vol. 27. – P. 390–395.
75. Acute encephalitis associated with measles: MRI features / K.Y. Lee, W.H. Cho, S.H. Kim [et al]. // Neuroradiology. – 2003. – Vol. 45. – P. 100–106.
76. Acute encephalopathy associated with influenza and other viral infections/ M. Mizuguchi, H. Yamanouchi, T. Ichiyama [et al]. // Acta Neurol Scand Suppl. – 2007. – Vol. 186. – P. 45–56.
77. Acute encephalopathy with bilateral thalamotegmental involvement in inPAnts and children: imaging and pathology findings / A. Yagishita, I. Nakano, T. Ushioda [et al]. // AJNR Am J Neuroradiol. – 1995. – Vol. 16. – P. 439–447.

- 78.Acute necrotizing encephalopathy in a child with A H1N1 influenza infection / J.B. Lyon, C. Remigio, T. Milligan[et al]. // Pediatr Radiol. – 2010. – Vol. 40. – P. 200–205.
- 79.Agut, H. Deciphering the clinical impact of acute human herpesvirus 6 (HHV-6) infections / H. Agut // J Clin Virol. – 2011. – Vol. 52. – P.164–71.
- 80.Alarcón, F. Encephalitis lethargica due to Epstein-Barr virus infection/ F. Alarcón, G. Dueñas, A. Lees // Mov Disord. – 2011. – Vol. 26. – P. 2132–2134.
- 81.Alavijeh, M.S. Drug metabolism and pharmacokinetics, the blood-brain barrier, and central nervous system drug discovery / M.S. Alavijeh, M. Chishty, M. Qaiser, A. M. Palmer // NeuroRx. – 2005. – № 2 (4). – P. 554–571.
- 82.Alla, P. Cytomegalovirus myeloradiculitis in pregnancy / P. Alla, J.P. de Jaureguiberry, H. Legier // Rev Med Interne. – 1999. – Vol. 20. – P. 514–516.
- 83.Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies / J. Dalmau, A.J. Gleichman, E.G. Hughes [et al]. // Lancet Neurol. – 2008. – №7. – C.1091–1098.
- 84.Are ultrasonography measurements of optic nerve sheath diameter an alternative to funduscopy in children with syndromic craniosynostosis?/ C. Driessen, N. Bannink, M. Lequin [et al]. // J Neurosurg Pediatr. – 2011. – №8. – P. 329–334.
- 85.Arterial spin-labeling MR imaging in Moyamoya disease compared with clinical assessments and other MR imaging findings / T. Noguchi, M. Kawashima, M. Nishihara [et al]. // Eur J Radiol. – 2013. – Vol. 82. – e840–e847.
182. Arvin, A. Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis/ A. Arvin – Cambridge University Press, 2007. – 1408 p.
- 86.Assessment of white matter damage in subacute sclerosing panencephalitis using quantitative diffusion tensor MR imaging / R. Trivedi, R.K. Gupta, A. Agarawal [et al]. // AJNR Am J Neuroradiol. – 2006. – Vol. 27. – P. 1712–1716.
- 87.Ballabh, P. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications/ P. Ballabh, A. Braun, M. Nedergaard// Neurobiol Dis. – 2004. – Vol 16(1). – P. 1–13.
- 88.Baringer, J. R. Herpes Virus Encephalitis / J. R. Baringer // Infectious diseases of the nervous system. Butterworth-Heinemann. – Oxford, 2000. – P. 139–164.

- 89.Baringer, J.R. Herpes simplex infections of the nervous system / J.R. Baringer // Neurol Clin. – 2008. – Vol. 26(3). – P.657–674.
- 90.Barkovich, A.J. Pediatric neuroimaging / A.J. Barkovich, R. Charles.– Sixth edition. – Philadelphia : Wolters Kluwer, 2018. – 1708 p.
- 91.Barnes, D.W. CNS diseases associated with varicella zoster virus and herpes simplex virus infection / D.W. Barnes, R.J. Whitley // Neurol Clin. – 1986. – №4(1). – P. 265–283.
- 92.Baskin, H.J. Neuroimaging of herpes virus infections in children / H.J. Baskin, G. Hedlund // Pediatr Radiol. – 2007. – Vol. 37. – P. 949–963.
- 93.Bauer, J. Encephalitis and epilepsy / J. Bauer, C.G. Bien // Semin Immunopathol. – 2009. – №31. – P. 537–544.
- 94.Bell, J.E. The neuropathology of adult HIV infection / J.E. Bell. // Rev. Neurol. – 1998. – Vol. 154. – P.816–829.
- 95.Ben-Ari, Y. Primary and secondary mechanisms of epileptogenesis in the temporal lobe: there is a before and an after / Y. Ben-Ari, F.E. Dudek // Epilepsy Curr. – 2010. – Vol. 10. – P. 118–125.
- 96.Bennetto, L. Inflammatory/post-infectious encephalomyelitis / L. Bennetto, N. Scolding // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2004. – V. 75(Suppl 1). – P. i22-28.
- 97.Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis / C.A. Glaser, S. Honarmand, L.J. Anderson [et al]. // Clin Infect Dis. – 2006. – Vol. 43. – P. 1565–1577.
- 98.Bloch, K.C. Encephalitis Surveillance through the Emerging Infections Program, 1997–2010 / K.C. Bloch, C.A. Glaser // Emerg Infect Dis. – 2015. – № 21. – P. 1562–1567.
- 99.Blood-brain barrier leakage in systemic lupus erythematosus is associated with gray matter loss and cognitive impairment / L. Kamintsky, S.D. Beyea, J.D. Fisk [et al.]. // Ann Rheum Dis. – 2020. – №79. – P. 1580–1587.
100. Bradshaw, MJ. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management / M.J. Bradshaw, A. Venkatesan // Neurotherapeutics. – 2016. – V. 13 (3). – P. 493–508.

101. Brain Maturation-Differences in Biochemical Composition of Fetal and Child's Brain / A. Urbanik, M. Cichocka, J. Kozub [et al.]. // *Fetal Pediatr Pathol.* – 2017. – Vol. 36(5). – P. 380–386.
102. Brain perfusion alterations in tick-borne encephalitis-preliminary report / Z. Tyrakowska-Dadełło, E. Tarasów, D. Janusek [et al.]. // *Int J Infect Dis.* – 2018. – Vol. 6. – P. 26–30.
183. Brain Tumor Reporting and DataSystem: A Pictorial Review / B. Rao, I. Ikuta, A. Mahajanet [et al.] // *Neurographics.* – 2021. – Vol. 11(3). – P. 175–185.
103. Bravender, T. Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, and infectious mononucleosis / T. Bravender // *Adolesc. Med.State Art Rev.* – 2010. – V. 21, № 2. – P. 251–264.
104. Broadley, J. Prognosticating autoimmune encephalitis: a systematic review / J. Broadley // *Journal of autoimmunity.* – 2019. – Vol. 96. – P. 24–34.
105. Bulakbasi, N. Central nervous system infections of herpesvirus family / N. Bulakbasi, M. Kocaoglu // *Neuroimaging Clin N Am.* – 2008. – Vol. 18. – P. 53–84.
106. Burden of encephalitis-associated hospitalizations in the United States, 1998–2010 / N.M. Vora, R.C. Holman, J. M. Mehal [et al.]. // *Neurology.* – 2014. – Vol. 82(5). – P. 443–451.
107. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study / J. Granerod, H. E. Ambrose, N. W. Davies [et al.]. // *Lancet Infectious Diseases.* – 2010. – Vol. 10(12). – P. 835–844.
108. Cerebral glucose hypometabolism in tick-borne encephalitis, a pilot study in 10 patients / A. Dietmann, D. Putzer, R. Beer [et al.]. // *Int J Infect Dis.* – 2016. – Vol .51. – P. 73–77.
109. Cerebrospinal fluid lactate as a marker to differentiate between community-acquired acute bacterial meningitis and aseptic meningitis /encephalitis in adults: a Danish prospective observational cohort study/ K. Buch, J. Bodilsen, A. Knudsen [et al.]. // *Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 50. – P. 514–521.
110. Challenges in HSV encephalitis: normocellular CSF, unremarkable CCT, and atypical MRI findings / JP. Bewersdorf, U. Koedel, M. Patzig [et al.]. // *Infection.* – 2019. – №47(2). – P. 267–273.

111. Chaudhuri, A. Diagnosis and treatment of viral encephalitis / A. Chaudhuri, P.G. Kennedy// Postgrad Med J. – 2002. – №78. – P. 575–583.
112. Cinque, P. CSF Analysis in the diagnosis of viral meningitis and encephalitis/ P. Cinque, A. Linde// Clinical Neurovirology. - New York, Basel: Taylor & Francis, 2003. – P. 43–107.
113. Clinical and radiological features of rotavirus cerebellitis / J. Takanashi, T. Miyamoto, N. Ando [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 2010. – Vol .31. – P. 1591–1595.
114. Clinical applications of diffusion weighted imaging in neuroradiology / M. Drake-Pérez, J. Boto, A Fitsiori [et al.] // Insights Imaging. – 2018. – №9. – P. 535–547.
115. Clinical characteristics and outcome of clinically diagnosed viral encephalitis in Southwest China / L. Zhao, M., B. Zhou Wang [et al.] // Neurol Sci. – 2015. – Vol. 36(12). – P. 2191–2197.
116. Clinical parameters and HHV-6 active replication in relapsing-remitting multiple sclerosis patients / R. Alvarez-Lafuente, M. García-Montojo, V. De las Heras [et al]. // Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. – 2006. – Vol. 37 (Suppl 1). – P. 24–26.
117. Clinical Performance of FilmArray Meningitis/Encephalitis Multiplex Polymerase Chain Reaction Panel in Central Nervous System Infections / S. Chandran, R. Arjun, A. Sasidharan [et al.] // Indian J Crit Care Med. – 2022. – Vol. 26 (1). – P.67–70.
118. Clinical sequelae of Japanese encephalitis in children / R. Kumar, A. Mathur, K. B. Singh [et al.] // The Indian Journal of Medical Research. – 1993. – Vol. 97. – P.9–13.
119. Clinically severe Epstein-Barr virus encephalitis with mild cerebrospinal fluid abnormalities in an immunocompetent adolescent: a case report / I. Engelmann, H. Nasser, S. Belmiloudi [et al.] // Diagn Microbiol Infect Dis. – 2013. – Vol. 76. – P. 232–234.
120. Clinico-laboratory profile and outcome of Japanese encephalitis in Nepali children / A. Rayamajhi, Singh R., Prasad R. [et al.] // Annals of Tropical Paediatrics. – 2013. – Vol. 26(4). – P. 293–301.

121. Combined Diffusion Tensor and Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging Methodology for Automated Regional Brain Analysis: Application in a Normal Pediatric Population / N. Ghosh, B. Holshouser, U. Oyoyo [et al.] // Dev Neurosci. – 2017. – Vol. 39(5). – P.413–429.
122. Computed tomography perfusion usefulness in early imaging diagnosis of herpes simplex virus encephalitis / E.M.de Lucas, A. G.Mandly, A. Gutiérrez [et al.] // Acta Radiol. – 2006. – Vol. 47 (8). – P. 878–881.
123. Conrady, C.D. Herpes simplex type I (HSV-1) infection of the nervous system: is an immune response a good thing? / C.D. Conrady, D.A. Drevets, D.J. Carr // J Neuroimmunol. – 2010. – Vol. 220. – P. 1–9.
124. Constantinescu, C.S. Association of varicella-zoster virus with cervical artery dissection in 2 cases / C.S. Constantinescu // Arch Neurol. – 2000. – Vol. 57. – P. 427.
125. Continuous electroencephalographic monitoring in critically ill patients with central nervous system infections / E. Carrera, J. Claassen, M. Oddo [et al.] // Arch Neurol. – 2008. – Vol. 65. – P. 1612–1618.
126. Cornford, E.M. Nutrient transport and the blood-brain barrier in developing animals / E.M. Cornford, M.E. Cornford // Fed. Proe. – 1986. – Vol. 45. – P. 2065–2072.
127. Correlation of quantitative diffusion tensor tractography with clinical grades of subacute sclerosing panencephalitis / R. Trivedi, H.Anuradha, A. Agarwal [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 2011. – Vol. 32. – P. 714–720.
128. Costa, B.K.D. Viral encephalitis: a practical review on diagnostic approach and treatment / B.K.D. Costa, D.K. Sato // J Pediatr (Rio J). – 2020. – Vol. 96(suppl 1). – P. 12–19.
129. CT and MRI findings of human herpesvirus 6-associated encephalopathy: comparison with findings of herpes simplex virus encephalitis / T. Noguchi, T. Yoshiura, A. Hiwatashi [et al.] // Am J Roentgenol. – 2010. – Vol. 194. – P.754–760.
130. Cytomegalovirus encephalitis: undescribed diffusion-weighted imaging characteristics. Original aspects of cases extracted from a retrospective study, and from literature review/ T. Renard, B. Daumas-Dupont, E. Auffray-Calvier [et al.] // J Neuroradiol. – 2016. – Vol. 43(6). – P.371–377.

131. Cytotoxic Edema in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Correlation of MRI Features with Serum Albumin Levels / B. Gao, B.X. Yu, R.S. Li [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 2015. – Vol. 36(10). – P.1884–9.
184. Davis, L.E. West Nile virus neuroinvasive disease / L.E. Davis, R. DeBiasi, D.E. Goade [et al.] // Ann Neurol. – 2006. – Vol. 60. – P. 286–300.
132. Davis, LE. Diagnosis and treatment of acute encephalitis / L.E. Davis // Neurologist. – 2000. – №6. – P. 145–159.
133. Dennehy, P.H. Transmission of rotavirus and other enteric pathogens in the home / P.H. Dennehy // Pediatr Infect Dis. – 2000. – Vol. 19. – P. 103–105.
134. Detection of interleukin 1 beta but not tumor necrosis Φ Actor-alpha in cerebrospinal fluid of children with aseptic meningitis / O. Ramilo, M.M. Mustafa, J. Porter [et al.] // Am. J. Dis. Child. – 1990. – Vol. 144 (3). – P. 349–352.
135. Detection of varicella-zoster virus-specific DNA sequences in cerebrospinal fluid from patients with acute aseptic meningitis and no cutaneous lesions / J.M. Echevarria, I. Casas, A. Tenorio [et al.] // J Med Virol. – 1994. – Vol. 43. – P. 331–335.
136. Deuschl, C. 18F-FDG-PET/MRI in the diagnostic work-up of limbic encephalitis / C. Deuschl // PLoS One. – 2020. – T. 15. – №. 1. – C. e0227906.
137. Development and persistence of West Nile virus-specific immunoglobulin M (IgM), IgA, and IgG in viremic blood donors / H.E. Prince, L.H. Tobler, M. Lapé-Nixon [et al.] // J Clin Microbiol. – 2005. – Vol. 43. – P. 4316–20.
138. Development of short-range white matter in healthy children and adolescents / A.A. Oyefiade, S. Ameis, J.P. Lerch [et al.] // Hum Brain Mapp. – 2018. – Vol. 39(1). – P.204–217.
139. Diagnosis of Herpes Simplex Virus: Laboratory and Point-of-Care Techniques / P. Nath, M.A. Kabir, S.K. Doust [et al.] // Infect Dis Rep. – 2021. – Vol. 13(2). – P. 518–539.
140. Diffusion imaging in pediatric central nervous system infections / J. Teixeira, R.A. Zimmerman, J.C. Haselgrave [et al.] // Neuroradiology. – 2001. – Vol. 43. – P. 1031–1039.

141. Diffusion-perfusion MRI characterization of post-recanalization hyperperfusion in humans / C.S. Kidwell, J.L. Saver, J. Mattiello [et al.] // Neurology. – 2001. – Vol. 57 (11). – P. 2015–2021.
142. Diffusion-weighted imaging and proton MR spectroscopy in the characterization of acute disseminated encephalomyelitis / K.S. Balasubramanya, J.M. Kovoov, P.N. Jayakumar [et al.] // Neuroradiology. – 2007. – Vol. 49 (2). – P. 177–183.
143. Diffusion-weighted imaging findings on MRI as the sole radiographic findings in a child with proven herpes simplex encephalitis / M. Obeid, J. Franklin, S. Shrestha [et al.] // Pediatr Radiol. – 2007. – Vol. 37(11). – P. 1159–1162.
144. Diffusion-weighted imaging in the diagnosis of enterovirus 71 encephalitis / Z.Y. Lian, B. Huang, S.R. He [et al.] // Acta Radiol. – 2012. – Vol. 53(2). – P. 208–213.
145. Diffusion-weighted MRI for early diagnosis of neonatal herpes simplex encephalitis / T. Okanishi, H. Yamamoto, T. Hosokawa [et al.] // Brain Dev. – 2015. – Vol. 37(4). – P. 423–431.
146. Disability from Japanese encephalitis in Cambodia and Viet Nam / S. L. Hills, N. van Cuong, S. Touch [et al.] // Journal of Tropical Pediatrics. – 2011. – Vol. 57(4). – P. 241–244.
147. Discordance of technetium-99m-HMPAO and technetium-99m-ECD SPECT in herpes simplex encephalitis / H. Rieck, C. Adelwöhrer, K. Lungenschmid, E. Deisenhammer // J Nucl Med 1998. – Vol. 39. – P. 1508–1510.
148. Discrimination between different types of white matter edema with diffusion-weighted MR imaging / T. Ebisu, S. Naruse, Y. Horikawa [et al.] // J Magn Reson Imaging. – 1993. – Vol. 3(6). – P. 863–868.
149. Distinguishing cytomegalovirus meningoencephalitis from other viral central nervous system infections / G. Handley, S. Pankow, J. D. Bard [et al.] // Journal of Clinical Virology. – 2021. – Vol. 142. – P. 1386–6532.
150. Does herpes 6 infection have a role in bell's palsy among children and adolescents? / J. Genizi, O. Golan-Shany, T. Tarazov [et al.] // Pediatr Infect Dis J. – 2019. – Vol. 38. – P. 481–483.

151. Dorries, R. The role of T-cell-mediated mechanisms in virus infections of the nervous system / R. Dorries // Curr Top Microbiol Immunol. – 2001. – Vol. 253. – P. 219–245.
152. Dubey, D. Retrospective case series of the clinical features, management and outcomes of patients with autoimmune epilepsy // D. Dubey, N. Samudra, P. Gupta [et al.] // Seizure. – 2015. – №29. – P. 143–147.
153. Dyachenko, P. Epstein-Barr virus-associated encephalitis in a case-series of more than 40 patients zapalenie mózgu związane z infekcją wirusem Epsteina-Barr: seria ponad 40 przypadków / P. Dyachenko // Wiadomości Lekarskie. – 2018. – Vol. 71. – №. 6. – P. 1224–1230.
154. Early and late-state subacute sclerosing panencephalitis: chemical shift imaging and single-voxel MR spectroscopy / A. Alkan, K. Sarac, R. Kutlu [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 2003. – Vol. 24. – P. 501–506.
155. Early MRI in term infants with perinatal hypoxic-ischaemic brain injury: interobserver agreement and MRI predictors of outcome at 2 years / S.K. Close, H. Goergen, F. Ang [et al.] // Clin Radiol. – 2014. – Vol. 69. – P. 72–81.
156. EBV-associated leukoencephalopathy with late onset of central nervous system lymphoma in a kidney transplant recipient / A. Vaglio, L. Manenti, C. Mancini [et al.] // Am J Transplant. – 2010. – №10. – P. 947–951.
157. Echavarria, M. Adenoviruses in immunocompromised hosts / M. Echavarria // Clin Microbiol Rev. – 2008. – Vol. 21. – P. 704–715.
158. Effect of immunotherapy on seizure outcome in patients with autoimmune encephalitis: a prospective observational registry study / J.-I. Byun, S.-T. Lee, K.-H. Jung [et al.] // PLoS ONE. – 2016. – №11. – P. e0146455.
159. Electrographic seizures in pediatric ICU patients: cohort study of risk factors and mortality / N.S. Abend, D.H. Arndt, J.L. Carpenter [et al.] // Neurology. – 2013. – Vol. 81. – P. 383–391.
160. Electrographic status epilepticus is associated with mortality and worse short-term outcome in critically ill children / A.A. Topjian, A.M. Gutierrez-Colina, S.M. Sanchez [et al.] // Crit Care Med. – 2013. – Vol. 41. – P. 215–223.

161. Eliassen, E. HHV-6-associated neurological disease in children: epidemiologic, clinical, diagnostic, and treatment considerations / E. Eliassen, C.C. Hemond, J.D. Santoro // Pediatr Neurol. – 2020. – Vol. 105. – P. 10–20.
162. Encephalitis and meningoencephalitis: chasing the culprit / M. Schibler, M.C. Zanella, L. Kaiser [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2019. – № 25(4). – P. 406–407.
163. Encephalitis due to the Epstein-Barr virus: a description of a clinical case and review of the literature / J. Barón, S. Herrero-Velázquez, M.Ruiz-Piñeroet [et al.] // Rev Neurol. – 2013. – Vol. 57. – P. 451–454.
164. Encephalitis in US Children/ K. Messacar, M. Fischer, S.R. Dominguez [et al.] // Infect Dis Clin North Am. – 2018. – Vol. 32(1). – P. 145–162.
165. Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data / J.J. Sejvar, K.S. Kohl, R. Bilynsky [et al.] // Vaccine. – 2007. – Vol. 25. – P. 5771–5792.
166. Enterovirus meningitis in adults in 1999–2000 and evaluation of clinical management / H. Peigue-Lafeuille, N. Croquez, H. Laurichesse [et al.] // J. Med. Virol. –2002. – Vol. 67(1). – P. 47–53.
167. Enterovirus-associated encephalitis in the California Encephalitis Project, 1998–2005 / A.L. Fowlkes, S. Honarmand, C. Glaser [et al.] // J Infect Dis. – 2008.– №198. – P. 1685–1691.
168. Epidemic Venezuelan equine encephalitis in La Guajira, Colombia, 1995 / F. Rivas, L.A. Diaz, V.M. Cardenas [et al.] // J Infect Dis. – 1997. – Vol. 175. – P. 828–832.
169. Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease / E.B. Hayes, N. Komar, R.S. Nasci [et al.] // Emerg Infect Dis. – 2005. – Vol. 11. – P. 1167–1173.
170. Epidemiology, outcomes, and predictors of recovery in childhood encephalitis: a hospital based study / K. Dubray, A. Anglemyer, A.D. Labeau [et al.] // Pediatr Infect Dis J. – 2013. – Vol. 32. – P. 839– 844.
171. Epstein-Barr virus encephalitis: findings of MRI, MRS, diffusion and perfusion / O. Ozbek, O. Koç, Y. Paksoy [et al.] // Turk J Pediatr. – 2011. – Vol. 53. – P. 680–683.

172. Estimated global incidence of Japanese encephalitis / G. Campbell, S. Hills, M. Fischer [et al.] // Bull World Health Organ. – 2011. – Vol. 89. – P. 766–774.
173. Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis / S. Kamei, T. Sekizawa, H. Shiota [et al.] // Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. – 2005. – Vol. 76(11). – P. 1544–1549.
174. Evaluation of Imaging Methods in Tick-Borne Encephalitis / R. Zawadzki, A. Garkowski, B. Kubas [et al.] // Pol J Radiol. – 2017. – Vol. 82. – P. 742–747.
175. Evaluation of immunoglobulin M (IgM) and IgG enzyme immunoassays in serologic diagnosis of West Nile Virus infection / G. Tardei, S. Ruta, V. Chitu [et al.] // J Clin Microbiol. – 2000. – Vol. 38. – P. 2232–2239.
176. Factors associated with delay to acyclovir administration in 184 patients with herpes simplex virus encephalitis / J. Poissy, M. Wolff, A. Dewilde [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2009. – № 15. – P. 560–564.
177. Features of the etiological structure of encephalitis in children in the Stavropol region / S.M. Karpov, O.S. Zavodnova, E. Reveguk, I.N. Dolgova // European Journal of Neurology. – 2017. – T. 24, № 1. – P. 372.
178. Fowler, A. Childhood encephalitis in Sweden: etiology, clinical presentation and outcome / A. Fowler, T. Stödberg, M. Eriksson, R. Wickström // Eur J Paediatr Neurol. – 2008. – №12. – P. 484–490.
185. Fujimoto, H. Epstein-Barr virus infections of the central nervous system / H. Fujimoto, K. Asaoka, T. Imaizumi [et al.] // Intern Med. –2013. – № 42(1). – P.33–40.
186. Futterer, J. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature / J. Futterer, J. A.Briganti, P. De Visschere // Eur. Urol. – 2015. – Vol. 68. – P. 1045–1053.
187. Graus, F. Paraneoplastic neurological syndromes/ F. Graus, J. Dalmau // Curr Opin Neurol. – 2012. – Vol. 25. – P. 795–801.

188. Graus, F. Syndrome and outcome of antibody-negative limbic encephalitis / F. Graus //European Journal of Neurology. – 2018. – Vol. 25, №. 8. – P. 1011–1016.
189. Griffin, D.E. Viral encephalomyelitis/ D.E. Griffin// PLoS Pathog. – 2011. – Vol. 7(3). – e1002004.
190. Griffith, B. Perfusion imaging in neuro-oncology: basic techniques and clinical applications / B. Griffith, R. Jain // Magn Reson Imaging Clin N Am. – 2016. – Vol. 24 (4). – P. 765–779.
191. Gritsun, T.S. Tick-borne flaviviruses / T.S. Gritsun, P.A. Nuttall, E.A. Gould // Adv Virus Res. – 2003. – № 61. – P. 317–371.
192. Gross motor function classification system expanded and revised // Dev Med Child Neurol. – 2008. – Vol. 50(10). – P. 725.
193. Guan, J. Reversible parkinsonism due to involvement of substantia nigra in Epstein-Barr virus encephalitis / J. Guan, Z. Lu, Q. Zhou // Mov Disord. – 2012. – Vol. 27. – P. 156–157.
194. Gupta, R.K. Are neuroimaging findings in novel influenza A (H1N1) infection really novel? / R.K. Gupta // AJNR Am J Neuroradiol. – 2010. – Vol. 31. – P. 393.
195. Gupta, R.K. Imaging of nonspecific (nonherpetic) acute viral infections / R.K. Gupta, K.K. Jain, S. Kumar // Neuroimaging Clin N Am. – 2008. – Vol. 18. – P. 41–52.
196. Gutierrez, J. Subacute sclerosing panencephalitis: an update / J. Gutierrez, R.S. Issacson, B.S. Koppel // Dev Med Child Neurol. – 2010. – Vol. 52. – P. 901–907.
197. Haddow, AD. The incidence risk, clustering, and clinical presentation of La Crosse virus infections in the eastern United States, 2003–2007 / A.D. Haddow, A. Odoi // PLoS ONE. – 2009. – №4. – e 6145.
179. Hashemian, S. Epstein-Barr virus encephalitis: a case report / S. Hashemian, F. Ashrafzadeh, J. Akhondian, M. B. Toosi // Iran J Child Neurol. – 2015. – № 9. – P. 107–110.
198. Hawkins, B.T. The Blood-Brain Barrier/Neurovascular Unit in Health and Disease / B.T. Hawkins, T.P. Davis // Pharmacol Rev. – 2005. – № 57. – P. 173–185.

199. Hemorrhagic leukoencephalitis linked to Epstein-Barr virus in an adult patient / P. Befort, N. Gaillard, C. Roubille [et al.] // Clin Neurol Neurosurg. – 2010. – Vol. 112. – P. 829–831.
200. Herman, S.T. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis / S.T. Herman // Neurology. – 2002. – Vol. 59 (Suppl 5). – P. S21–S26.
201. Herpes simplex encephalitis: diagnosis, presentation, and outcome / R.J. Whitley, S.J. Soong, C. Jr. Linneman [et al.] // Journal of the American Medical Association. – 1989. – Vol. 262. – P. 234–239.
202. Herpes simplex virus encephalitis despite normal cell count in the cerebrospinal fluid / N.J. Jakob, T. Lenhard, P. Schnitzler [et al.] // Critical Care Medicine. – 2012. – Vol. 40(4). – P. 1304–1308.
203. Herpes simplex virus encephalitis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients / U. Sili, A. Kaya, A. Mert, HSV Encephalitis Study Group // J Clin Virol. – 2014. – Vol. 60. – P. 112–118.
204. Heterogeneity of cortical lesions in multiple sclerosis: an MRI perfusion study / D. Peruzzo, M. Castellaro, M. Calabrese [et al.] // J Cereb Blood Flow Metab. – 2013. – Vol. 33(3). – P. 457–463.
205. High-resolution MRI vessel wall imaging in varicella-zoster virus vasculopathy / E. Cheng-Ching, S. Jones, F.K. Hui [et al.] // J Neurol Sci. – 2015. – Vol. 351. – P. 168–173.
206. Hoepner, R. Predictors of severity and functional outcome in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy / R. Hoepner // Multiple sclerosis journal. – 2017. – Vol.23, №. 6. – P. 830–835.
207. Holzmann, H. Diagnosis of tick-borne encephalitis / H. Holzmann // Vaccine. – 2003. – Vol. 1(21). – P. 36–40.
208. Hospitalisations for varicella in the United States, 1988 to 1999 / K. Galil, C. Brown, F Lin [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2002. – № 21. – P. 931–934.
209. Human herpes 6 virus encephalitis complicating allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / M.J. Bhanushali, S.M. Kranick, A.F. Freeman [et al.] // Neurology. – 2013. – Vol. 80. – P. 1494–1500.

210. Human Herpes Virus 6 Detection in Children With Suspected Central Nervous System Infection / I. Cosme, M.A. Ramírez, C.A. Peñata [et al.] // Pediatr Infect Dis J. – 2020. – Vol. 39(12). – e469-e471.
211. Human herpesvirus 6 DNA levels in cerebrospinal fluid due to primary infection differ from those due to chromosomal viral integration and have implications for diagnosis of encephalitis/ K.N. Ward, H.N. Leong, A.D. Thiruchelvam [et al.] // J Clin Microbiol. – 2007. – Vol. 45. – P. 1298–304.
212. Hygino da, C.L.C. Intracranial infections / C.L.C. da Hygino, R.C. Domingues // Atlas S.W. Magnetic resonance imaging of the brain and spine / S.W. Atlas. – Vol. 2. – New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2009. – P. 929–937.
213. Ibitoye, R.T. Pitfalls in the management of herpes simplex virus encephalitis [Internet] / R.T. Ibitoye, P. Sarkar, S. Rajbhandari // BMJ Case Rep. – 2012. – Available from: <http://casereports.bmj.com/content/2012/bcr-2012-007081>
214. Imaging findings in tick-borne encephalitis with differential diagnostic considerations/ M. Horger, R.Beck, M. Fenchel [et al.] // Am J Roentgenol AJR. – 2012. – Vol. 199. – P. 420–427.
215. Imaging findings of neonatal herpes simplex virus type 2 encephalitis / A. Vossough, R.A. Zimmerman, L.T. Bilaniuk [et al.] // Neuroradiology. – 2008. – Vol. 50. – P. 355–366.
216. Imaging of central nervous system viral diseases/ R.K. Gupta, N. Soni, S. Kumar [et al.] // J Magn Reson Imaging. – 2012. – Vol. 35(3). – P. 477–91.
217. Imms, C. Children with cerebral palsy participate: a review of the literature/ C. Imms // Disabil. Rehabil. – 2008. – №30 (24). – P. 1867–1884.
218. Improved CT Detection of Acute Herpes Simplex Virus Type 1 Encephalitis Based on a Frequency-Selective Nonlinear Blending: Comparison With MRI / M.N. Bongers, G.Bier, H.Ditt [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2016. – Vol. 207(5). – P. 1082–1088.
219. Increased cortical capillary transit time heterogeneity in Alzheimer's disease: a DSC-MRI perfusion study/ S.F. Eskildsen, L. Gyldensted, K. Nagenthiranja [et al.] // Neurobiol Aging. – 2017. – Vol. 50. – P. 107–118.

220. Increased gray matter diffusion anisotropy in patients with persistent post-concussive symptoms following mild traumatic brain injury / S. Bouix, O. Pasternak, Y. Rathi [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8(6). – e66205.
221. Infant deaths associated with human parechovirus infection in Wisconsin/ G. Sedmak, W.A. Nix, J. Jentzen [et al.] // Clin Infect Dis. – 2010. – Vol. 50. – P. 357–361.
222. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland/ M. Koskineni, T. Rantalahti, H. Piiparinne [et al.] // J Neurovirol. – 2001. – №7. – P. 400–408.
223. Infectious and autoantibody-associated encephalitis: clinical features and long-term outcome / S.C. Pillai, Y. Hacohen, E. Tantis [et al.] // Pediatrics. – 2015. – №135. – P. e974–984.
224. Infectious vasculopathy of intracranial large- and medium-sized vessels in neurological intensive care unit: a clinico-radiological study/ J. Katchanov, E. Siebert, R. Klingebiel [et al.] // Neurocrit Care. – 2010. – №12. – P. 369–374.
225. Inflammatory response in human tick-borne encephalitis: Analysis of postmortem brain tissue / E. Gelpi, M. Preusser, U. Laggner [et al.] // J Neurovirol. – 2006. – Vol. 12(4). – P.322–327.
226. Influenza-associated acute encephalopathy in Japanese children in 1994–2002 / T. Togashi, Y. Matsuzono, M. Narita [et al.] // Virus Res. – 2004. – Vol. 103. – P. 75–78.
227. Influenza-associated Encephalitis/Encephalopathy Identified by the Australian Childhood Encephalitis Study 2013–2015 / P.N. Britton, R.C. Dale, C.C. Blyth [et al.] // Pediatr Infect Dis J. – 2017. – Vol. 36(11). – P. 1021–1026.
228. International Encephalitis Consortium. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium / A. Venkatesan, A.R. Tunkel, K.C. Bloch [et al.] // Clin Infect Dis. – 2013. – Vol. 57(8). – P. 1114–2118.

229. Intracerebral hematoma complicating herpes simplex encephalitis / A. Rodríguez-Sainz, I. Escalza-Cortina, L. Guio-Carrión [et al.] // Clin Neurol Neurosurg. – 2013. – Vol. 115(10). – P. 2041–2045.
230. Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI / R.H. Swartz, S.S. Bhuta, R.I. Farb [et al.] // Neurology. – 2009. – Vol. 72. – P. 627–634.
231. Jang, SH. Diagnostic Problems in Diffuse Axonal Injury / S.H. Jang // Diagnostics (Basel). – 2020. – Vol. 10(2). – P. 117.
232. Jang, Y.Y. Transient asymptomatic white matter lesions following Epstein-Barr virus encephalitis / Y.Y. Jang, K.H. Lee // Korean J Pediatr. – 2011. – Vol. 54. – P. 389–393.
233. Jayaraman, K. Magnetic Resonance Imaging Findings in Viral Encephalitis: A Pictorial Essay / K. Jayaraman, R. Rangasami, A. Chandrasekharan // J Neurosci Rural Pract. – 2018. – Vol. 9 (4). – P. 556–560.
180. Jeurissen, B. Diffusion MRI fiber tractography of the brain / B. Jeurissen, M. Descoteaux, S. Mori, A. Leemans // NMR Biomed. – 2019. – №32. – e3785.
234. Johnson, R.T. Acute encephalitis / R.T. Johnson // Clin Infect Dis. – 1996.- Vol. 23. – P. 219–224.
235. Kalita, J. Spectrum and outcome of acute infectious encephalitis/encephalopathy in an intensive care unit from India / J. Kalita // QJM: An International Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 110, №. 3. – P. 141–148.
236. Kassner, A. Measuring the integrity of the human blood-brain barrier using magnetic resonance imaging / A. Kassner, R. Thornhill // Methods Mol Biol. – 2011. – Vol. 686. – P. 229–245.
237. Kastrup, O. Neuroimaging of infections / O. Kastrup, I. Wanke, M. Maschke// NeuroRx. – 2005. – №2. – P. 324–332.
238. Katchanov, J. Infectious vasculopathy of intracranial large- and medium-sized vessels in neurological intensive care unit: a clinico-radiological study / J. Katchanov, E. Siebert, R. Klingebiel, M. Endres // Neurocrit Care. – 2010. – 12. – P. 369–374.

239. Kennedy, P.G. Viral encephalitis: causes, differential diagnosis, and management / P.G. Kennedy// J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2004. – Vol. 75 (suppl 1). – i10–i15.
240. Khandaker, G. Longterm outcomes of infective encephalitis in children: a systematic review and metaanalysis/ G. Khandaker, J. Jung, P. Britton// Dev Med Child Neurol. – 2016. – Vol. 58(11). – P. 1108–1115.
241. Kim, F. Human herpesvirus-6 meningitis in a premature infant with fevers: a case and literature review / F. Kim, V. Reichman, T.A. Hooven // Clin Med Insights Case Rep. – 2020. – Vol. 13. – №1179547620912952.
242. Kimberlin, D.W. Herpes simplex virus infections of the central nervous system / D.W. Kimberlin // Semin Pediatr Infect Dis. – 2003. – №14. – P. 83–89.
243. Klapper, P.E. European guidelines for diagnosis and management of patients with suspected herpes simplex encephalitis / P.E Klapper, G.M. Cleator // Clin Microbiol Infect. – 1998. – №4. – P. 178–180.
244. Lai, C.W. Electroencephalography in herpes simplex encephalitis / C.W. Lai, M.E. Gragasin // J Clin Neurophysiol. – 1988. – №5. – P. 87–103.
245. Lakeman, F.D. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group / F.D. Lakeman, R.J. Whitley // J Infect Dis. – 1995. – Vol. 171. – P. 857–863.
246. Larvie, M. Volumetric and fiber-tracing MRI methods for gray and white matter/ M. Larvie, B. Fischl // Handb Clin Neurol. – 2016. – Vol. 135. – P. 39–60.
247. Lebel, C. Longitudinal development of human brain wiring continues from childhood into adulthood / C. Lebel, C. Beaulieu // J Neurosci. – 2011. – Vol. 31(30). – P. 10937–10947.
248. Levine, D. Simultaneous serum and CSF antibodies in herpes simplex virus encephalitis / D. Levine, C.B. Lauter, M. Lerne // JAMA. – 1978. – Vol. 240. – P. 356–360.

249. Li, W. Application of Susceptibility Weighted Imaging in the Identification of Hemorrhagic Diffuse Axonal Injury / W. Li // ФА Yi Xue Za Zhi. – 2017. – Vol. 33(4). – P. 376–379.
250. Li, W. Clinical characteristics and short-term prognosis of LGI1 antibody encephalitis: a retrospective case study / W. Li // BMC neurology. – 2018. – Vol. 18, №. 1. – C. 1–8.
251. Limits of early diagnosis of herpes simplex encephalitis in children: a retrospective study of 38 cases / X. de Tiège, B. Héron, P. Lebon [et al.] // Clin Infect Dis. – 2003. – Vol. 36. – P. 1335–1339.
252. Lindquist, L. Tick-borne encephalitis / L. Lindquist, O. Vapalahti // Lancet. – 2008. – Vol. 371 (9627). – P. 1861–1871.
253. Long persistence of EV71 specific nucleotides in respiratory and feces samples of the patients with Hand-Foot-Mouth Disease after recovery / J. Han, X.J. Ma, J.F. Wan [et al.] // BMC Infect Dis. – 2010. – №10. – P. 178.
254. Long term intraparenchymal Ig secretion after acute viral encephalitis in mice/ W.R. Tyor, S. Wesselingh, B. Levine [et al.] // J Immunol. – 1992. – Vol. 149. – P.4016–4020.
255. Long-term Outcome of Patients Presenting With Acute Infectious Encephalitis of Various Causes in France / A. Mailles, T.de Broucker, P. Costanzo [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2012. – Vol. 54(10). – P. 1455–1464.
256. Long-term outcomes of acute encephalitis in childhood / A. Fowler, T. Stodberg, M. Eriksson, R. Wickstrom // Pediatrics. – 2010. – Vol. 126. – P. e828–e835.
257. Long-term sequelae of herpes simplex virus encephalitis-related white matter injury: correlation of neuropsychological outcome and diffusion tensor imaging / G. Medhi, A. Kapadia, S. Parida [et al.] // J Neurovirol. – 2021. – Vol. 27(4). – P. 601–608.
258. Lyman, M.G. Herpesvirus interactions with the host cytoskeleton / M.G. Lyman, L.W. Enquist// J Virol. – 2009. – Vol. 83. – P. 2058–2066.

259. Magnetic resonance imaging and clinical findings in adults with tick-borne encephalitis / A. Pichler, J. Sellner, G. Harutyunyan [et al.] // J Neurol Sci. – 2017. – Vol. 375. – P. 266–269.
260. Magnetic resonance imaging findings of Japanese encephalitis / J.C. Siu, C.Y. Chan, Y.C. Wong [et al.] // J Hong Kong Coll Radiol. – 2004. – №7. – P. 76.
261. Magnetic resonance imaging of arterial stroke mimics: a pictorial review / G. Adam, M. Ferrier, S.Patsoura [et al.] // Insights Imaging. – 2018. – Vol. 9(5). – P. 815–831.
262. Magnetic resonance imaging patterns of paediatric brain infections: a pictorial review based on the Western Australian experience / Chi-Wei Robin Yang, Michael Mason, Paul M. Parize [et al.] // Insights into Imaging. – 2022. – Vol. 13, №1. – P. 1–13.
263. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis / I.G. Schoots, J. M. Roobol, D. Nieboer [et al.] // Eur. Urol. – 2015. – Vol. 68. – P. 438–450.
264. Magnetic resonance restricted diffusion resolution correlates with clinical improvement and response to treatment in herpes simplex encephalitis / J.L. Duckworth, J.S. Hawley, G. Riedy, M.E. Landau // Neurocrit Care. – 2005. – №3. – P. 251–253.
265. Mahajan, K.R. The Role of Advanced Magnetic Resonance Imaging Techniques in Multiple Sclerosis Clinical Trials / K.R. Mahajan, D. Ontaneda // Neurotherapeutics. – 2017. – Vol. 14(4). – P. 905–923.
266. Mailles, A. Infectious Encephalitis in France in 2007: A National Prospective Study / A. Mailles, J.-P. Stahl // Clinical Infectious Diseases. – 2009. – Vol. 49(12). – P. 1838–1847.
267. Malayeri, A.A. Sonographic evaluation of optic nerve diameter in children with raised intracranial pressure / A.A. Malayeri, S. Bavarian, M. Mehdizadeh // J Ultrasound Med. – 2005. – №24. – P. 143–147.

268. Management of suspected viral encephalitis in adults – Association of British Neurologists and British Infection Association National Guidelines / T. Solomon, B.D. Michael, P.E. Smith [et al.] // J Infect. – 2012. – №64. – P. 347–373.
269. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / J.E. Bennet, M.J. Blaser, R. Dolin [et al.] – 8th ed. – Canada: Elsevier Health Sciences, 2015. – P. 1097–1163.
270. Manji, H. HIV, dementia and antiretroviral drugs: 30 years of an epidemic / H. Manji, HR. Jäger, A. Winston // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2013. – Vol. 84(10). – P. 1126–1137.
271. Marinelli, L. Diffusion magnetic resonance imaging diagnostic relevance in pyogenic ventriculitis with an atypical presentation: a case report / L. Marinelli, C. Trompetto, L. Cocito //BMC Research Notes. – 2014. – Vol. 7, №1. – P. 1–3.
272. McGavern, D.B. Molecular anatomy of antigen-specific CD8(+) T cell engagement and synapse formation in vivo / D.B. McGavern, U. Christen, M.B. Oldstone // Nat. Immunol. – 2002. – №3 (10). – P. 918–925.
273. Michael, B.D. Seizures and encephalitis: clinical features, management, and potential pathophysiologic mechanisms/ B.D. Michael, T. Solomon // Epilepsia. – 2012. – № 53(Suppl. 4). – P. 63–71.
274. Microhemorrhage identified on 3.0 T MR susceptibility-weighted imaging for prognosis of viral encephalitis/ X.J. Liu, C.T. Li, B. [et al.] // J Xray Sci Technol. – 2018. – Vol. 26(4). – P.635–642.
275. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood / C. Lebel, L. Walker, A. Leemans [et al.] // Neuroimage. – 2008. – Vol.40(3). – P. 1044–1055.
276. Misra, U.K. Seizures in encephalitis: predictors and outcome / U.K. Misra, J. Kalita // Seizure. – 2009. – Vol. 18. – P. 583–587.
277. Misra, U.K. Seizures in Japanese encephalitis / U. K. Misra, J. Kalita // Journal of the Neurological Sciences. – 2001. – Vol. 190(1-2). – P. 57–60.

278. Misra, U.K. Spectrum and outcome predictors of central nervous system infections in a neurological critical care unit in India: a retrospective review / U. K. Misra, J. Kalita, S. K. Bhoi // Trans R Soc Trop Med Hyg. – 2014. – Vol. 108(3). – P. 141–146.
279. Misra, U.K. Viral encephalitis and epilepsy / U.K. Misra, C.T. Tan, J. Kalita // Epilepsia. – 2008. – Vol. 49 (Suppl 6). – P. 13–18.
280. Mook-Kanamori, B. Herpes simplex encephalitis with normal initial cerebrospinal fluid examination / B. Mook-Kanamori, D. van de Beek, E.F. Wijdicks // J Am Geriatr Soc. – 2009. – Vol. 57. – P. 1514–1515.
281. Moritani, T. Diffusion-Weighted MR Imaging of the Brain / T. Moritani, S. Ekholm, P.A. Westesson. – Berlin, Heidelberg, New York: Springer: 2009. – 401 p.
282. MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness, and field strength / R.N. Nandigam, A. Viswanathan, P. Delgado [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 2009. – Vol. 30. – P. 338–343.
283. MR imaging in human rabies / J. Laothamatas, T. Hemachudha, E. Mitrabhakdi [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 2003. — Vol. 24. – P. 1102–1109.
284. MR imaging of adult acute infectious encephalitis / A. Bertrand, D. Leclercq, L. Martinez-Almoyna [et al.] // Médecine et Maladies Infectieuses. – 2017. – Vol. 47, Iss. 3. – P. 195–205.
285. MRI and associated clinical characteristics of EV71-induced brainstem encephalitis in children with hand-foot-mouth disease / H. Zeng, F. Wen, Y. Gan [et al.] // Neuro-radiology. – 2012. – Vol. 4(6). – P. 623–630.
286. MRI characteristics of brainstem encephalitis in hand–foot–mouth disease induced by enterovirus type 71-Will different MRI manifestations be helpful for prognosis? / F.Chen, J. Li, T. Liu [et al.] // European Journal of Paediatric Neurology. – 2013. – Vol. 17 (5). – P. 486–491.
287. MRI findings from a case of fulminating adult-onset measles encephalitis / K. Jin, S. Sato, R. Saito [et al.] // Intern Med. – 2006. – Vol. 45. – P. 783–787.
288. MRI gadolinium enhancement precedes neuroradiological findings in acute necrotizing encephalopathy/ T. Yoshida, T. Tamura, Y. Nagai [et al.] // Brain Dev. – 2013. – Vol. 35(10). – P. 921–924.

289. MRI in sub-acute sclerosing panencephalitis / R. Tuncay, G. Akman-Demir, A. Gokyigit [et al.] // Neuroradiology. – 1996. – Vol. 38. – P. 636–640.
290. Muir, P. Enterovirus infections of the central nervous system / P. Muir, A.M. VanLoon // Intervirology. – 1997. – Vol. 40. – P. 153–166.
291. Multicenter prospective surveillance study of viral agents causing meningoencephalitis / S.H. Törün, Ö. Kaba, N. Yakut [et al.] // Sci Rep. – 2021. – №11(1). – P. 7216.
292. Multiparametric MRI for prostate cancer diagnosis: current status and future directions / A. Stabile, F. Giganti, A.B. Rosenkrantz [et al.] // Nat Rev Urol. – 2020. – Vol. 17(1). – P.41–61.
293. Multiple reversible MR signal changes caused by Epstein–Barr virus encephalitis / G. Hagemann, H.J. Mentzel, H. Weisser [et al.] // Am J Neuroradiol. – 2006. – Vol. 27. – P. 1447–1449.
294. Mumps virus matrix, fusion, and nucleocapsid proteins cooperate for efficient production of virus-like particles / M. Li, P.T. Schmitt, Z. Li [et al.] // J. Virol. – 2009. – Vol. 83. – P. 7261–7272.
295. Myelomonocytic cell recruitment causes fatal CNS vascular injury during acute viral meningitis / J.V. Kim, S.S. Kang, M.L. Dustin [et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 457(7226). – P. 191–195.
296. Neonatal brain structure on MRI and diffusion tensor imaging, sex, and neurodevelopment in very-low-birthweight preterm children / J. Rose, E.E. Butler, L.E. Lamont [et al.] // Dev Med Child Neurol. – 2009. – Vol. 51(7). – P. 526–535.
297. Neurologic varicella complications before routine immunization in Germany / A.L. Rack, V. Grote, A. Streng [et al.] // Pediatr. Neurol. – 2010. – №42(1). – P. 40–48.
298. Neurological manifestations of influenza infection in children and adults: results of a National British Surveillance Study / A. Goenka, B.D. Michael, E. Ledger [et al.] // Clin Infect Dis. – 2014. – Vol. 58. – P. 775–784.
299. Neurological picture. Herpes encephalitis complicated by cerebral haemorrhage / W.B. Lo, D.J. Wilcock, M. Carey, E. Albanese // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2013. – Vol. 84(12). – P. 1404–1406.

300. Neuropathology of two fatal cases of measles in 1988–89 Houston epidemic / P.L. Pearl, F. H. Abu, J.R. Starke [et al.] // *Pediatr Neurol.* – 1990. – № 6. – P. 126–130.
301. Nicoll, M.P. The molecular basis of herpes simplex virus latency / M.P. Nicoll, J.T. Proenca, S. Efstathiou // *FEMS Microbiol Rev.* – 2012. – Vol. 36. – P. 684–705.
302. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes / S.R. Irani, K. Bera, P. Waters [et al.] // *Brain.* – 2010. – Vol. 133(Pt 6). – P. 1655–67.
303. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis / H. Prüss, C. Finke, M. Höltje [et al.] // *Ann Neurol.* – 2012. – Vol. 72. – P. 902–911.
304. Nonconvulsive status epilepticus: the encephalopathic pediatric patient / H.M. Greiner, K. Holland, J.L. Leach [et al.] // *Pediatrics.* – 2012. – Vol. 129. – P. e748–e755.
305. Nucleic acid and antigen detection tests for leptospirosis / B. Yang, S.G. de Vries., A. Ahmed [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – Vol. 8 (8). – P. CD011871.
306. Oguz, K.K. MR imaging, diffusion-weighted imaging and MR spectroscopy findings in acute rapidly progressive subacute sclerosing panencephalitis / K.K. Oguz, A. Celebi, B. Anlar// *Brain Dev.* – 2007. – Vol. 29. – P. 306–311.
307. Opsoclonus-myoclonus syndrome associated with human herpes virus-6 rhomboencephalitis / V. Belcastro, M. Piola, S. Binda [et al.] // *J Neurol Sci.* – 2014. – Vol. 341. – P. 165–166.
308. Outbreak of neurologic enterovirus type 71 disease: A diagnostic challenge / C.M. Pérez-Vélez, M.S. Anderson, C.C. Robinson [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2007. – Vol. 45. – P.950–957.
309. Outcome of acute necrotizing encephalopathy in relation to treatment with corticosteroids and gammaglobulin / A. Okumura, M. Mizuguchi, H. Kidokoro [et al.] // *Brain Dev.* – 2009. – Vol. 31. – P. 221–227.

310. Palisano, R. Canchild Centre for Childhood Disability Research, McMaster University / R. Palisano, P. Rosenbaum, D. Bartlett, M. Livingston // Institute for Applied Health Sciences McMaster University; Hamilton, ON, Canada, 2007.
311. Past, present, and future of Japanese encephalitis/ T. E. Erlanger, S. Weiss, J. Keiser [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2009. – Vol. 15(1). – P.1–7.
312. Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result/ A.A. Weil, C.A. Glaser, Z. Amad [et al.] // Clin Infect Dis. – 2002. – Vol. 34. – P. 1154–1157.
313. Patoulias, D. HSV-1 Encephalitis: High Index of Clinical Suspicion, Prompt Diagnosis, and Early Therapeutic Intervention Are the Triptych of Success-Report of Two Cases and Comprehensive Review of the Literature / D. Patoulias, G. Gavriiloglou, K. Kontotasios // Case Rep Med. – 2017. – Vol. 2017. – P. 5320839.
314. Paulson, A, Overview of Four Functional Classification Systems Commonly Used in Cerebral Palsy / A. Paulson, J. Vargus-Adams // Children (Basel). – 2017. – Vol. 4(4). – P. 30.
315. Pediatric autoimmune encephalopathies: clinical features, laboratory investigations and outcomes in patients with or without antibodies to known central nervous system autoantigens / Y. Hacohen, S. Wright, P. Waters [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2013. – Vol. 84. – P. 748–755.
316. Pediatric emergency medicine point-of-care ultrasound: summary of the evidence / J.R. Marin, A.M. Abo, A.C. Arroyo [et al.] // Crit Ultrasound J. – 2016. – №8(1). – P. 16.
317. Pediatric Epstein-Barr Virus-Associated Encephalitis: 10-Year Review / A. Doja, A. Bitnun, E.L.Jones [et al.] // J Child Neurol. – 2006. – Vol. 21. – P. 385–91.
318. Pediatric herpes simplex virus encephalitis: a retrospective multicenter experience / L. Schleede, W. Bueter, S. Baumgartner-Sigl [et al.] //J Child Neurol. – 2013. – Vol. 28(3). – P. 321–323.
319. Peeraully, T. Herpes Encephalitis Masquerading as Tumor / T. Peeraully, J.C. Landolfi // ISRN Neurology. – 2011. – Vol. 2011. – Article ID 474672.

320. Persistence of West Nile Virus (WNV) IgM antibodies in cerebrospinal fluid from patients with CNS disease / H. Kapoor, K. Signs, P. Somsel [et al.] // J Clin Virol. – 2004. – Vol. 31. – P. 289–91.
321. Petty, M.A. Junctional complexes of the blood-brain barrier: permeability changes in neuroinflammation / M.A. Petty, E.H. Lo // Prog. Neurobiol. – 2002. – №68. – P. 311–323.
322. Platt, M.J. Surveillance of cerebral palsy in Europe: reference and training manual / M.J. Platt, I. Krageloh-Mann, C. Cans // Med Educ. – 2009. – Vol. 43(5). – P. 495–496.
323. Poliomyelic-like illness in central European encephalitis / P.D. Schellinger, E. Schmutzhard, J.B. Fiebach [et al.] // Neurology. – 2000. – Vol. 55(2). – P. 299–302.
324. Poluga, J. Tick-borne encephalitis in Serbia: A case series / J. Poluga // The Journal of Infection in Developing Countries. – 2019. – Vol. 13, № 6. – P. 510–515.
325. Post encephalitic epilepsy and drugresistant epilepsy after infectious and antibody-associated encephalitis in childhood: Clinical and etiologic risk factors / S.C. Pillai, S.S. Mohammad, Y. Hacohen [et al.] // Epilepsia. – 2016. – Vol. 57(1). – P.7–11.
326. Postels, D.G. Outcomes measures in children after acute central nervous system infections and malaria / D.G. Postels, A. Soldatos, K.L. LaRovere // Current Opinion in Pediatrics. – 2019. – Vol. 31, № 6. – P. 756–762.
327. Postencephalitic epilepsy: clinical characteristics and predictors / T. D. Singh, J. E. Fugate, S. E. Hocker, A. A. Rabinstein // Epilepsia. – 2015. – Vol. 56(1). – P. 133–138.
328. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): Is ДВИ a prognosis factor? / L. Marrone, W.A. Martins, S. Ramos [et al.] // J Clin Neurosci. – 2020. – Vol. 72. – P. 357–359.
329. Prediction of cognitive recovery after stroke: the value of diffusion-weighted imaging-based measures of brain connectivity / H. P. Aben, L. de Munter, Y. D. Reijmer [et al.] // Stroke. – 2021. – Vol.52. – P. 1983–1992.

330. Predictors of Outcome in Clinically Diagnosed Viral Encephalitis Patients: A 5-Year Prospective Study / G. Feng, L. Zhou, F. Li [et al.] // Biomed Res Int. – 2020. – Vol. 2020. – № 2832418.
331. Predictors of outcome in HSV encephalitis / T. D. Singh, J. E. Fugate, S Hocker. [et al.] // Journal of Neurology. – 2016. – Vol. 263(2). – P. 277–289.
332. Predictors, Neuroimaging Characteristics and Long-Term Outcome of Severe European Tick-Borne Encephalitis: A Prospective Cohort Study / T. Lenhard, D. Ott, J. N Jakob // Plos One. – 2016. – №11(4). – e0154143.
333. Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens / C. Dowling, A.W. Bollen, S.M. Noworolski [et al.] // Am. J. Neuroradiol. – 2001. – Vol. 22. – P. 604–612.
334. Primary and metastatic intraaxial brain tumors: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging (CSI) proton MR spectroscopy, perfusion MRI, and histopathological findings in a group of 159 patients/ M. Bendini, E. Marton, A. Feletti [et al.] // Acta Neurochir (Wien). – 2011. – Vol. 153(2). – P. 403–412.
335. Production of B cell stimulatory ΦActor-2 and interferon gamma in the central nervous system during viral meningitis and encephalitis. Evaluation in a murine model infection and in patients / K. Frei, T.P. Leist, A. Meager [et al.] // J. Exp. Med. – 1988. – Vol. 168(1). – P. 449–453.
336. Prognosis analysis of 112 cases with Japanese encephalitis in adults / T.H. Wang, J. Chen, G.X. Wang [et al.] // Chinese medical journal. – 2020. – Vol. 100(7). – P. 541–545.
337. Proinflammatory cytokine reactions in enterovirus 71 infections of the central nervous system / T.Y. Lin, S.H. Hsia, Y.C. Huang [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 36(3). – P. 269–274.
338. Prospective case-control study of enterovirus detection differences in children's cerebrospinal fluid between multiplex PCR and real-time RT-PCR assay / D. You, F. Chen, J. Li [et al.] // J Clin Lab Anal. – 2021. – Vol. 35(2). – e23606.

339. Protection from fatal viral encephalomyelitis: AMPA receptor antagonists have a direct effect on the inflammatory response to infection / I.P. Greene, E.-Y. Lee, N.A. Prow [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. – 2008. – Vol. 105. – P. 3575–3580.
340. Proton MR spectroscopy findings in herpes simplex encephalitis / M. Hitosugi, M. Ichijo, Y. Matsuoka [et al.] // Rinsho Shinkeigaku. – 1996. – Vol. 36(7). – P. 839–943.
341. Proton MR spectroscopy in the diagnosis and differentiation of encephalitis and other mimicking lesions / C. Calli, A.A. Ozel, R. Savas [et al.] // J Neuroradiol. – 2002. – Vol. 29. – P. 23–28.
342. Pulkkinen, L.I.A. Tick-Borne Encephalitis Virus: A Structural View / L.I.A. Pulkkinen, S.J. Butcher, M. Anastasina // Viruses. – 2018. – Vol. 10(7). – P. 350.
343. Quantitative diffusion tensor imaging in herpes simplex virus encephalitis / C. Herweh, M.R. Jayachandra, M. Hartmann [et al.] // J Neurovirol. – 2007. – №13. – P. 426–432.
344. Rabinstein, A. A. Herpes virus encephalitis in adults: current knowledge and old myths // Neurologic Clinics. – 2017. – T. 35. – №4. – C. 695-705.
345. Radiculomyelic rabies: can MR imaging help? / R.V. Desai, V. Jain, P. Singh [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 2002. – Vol. 23. – P. 632–634.
346. Rapid detection of herpes-simplex-virus DNA in cerebrospinal fluid of patients with herpes simplex encephalitis / A.H. Rowley, R.J. Whitley, F.D. Lakeman, S.M. Wolinsky// Lancet. – 1990. – Vol. 335. – P. 440–441.
347. Rapid detection of West Nile virus from human clinical specimens, field-collected mosquitoes, and avian samples by a TaqMan reverse transcriptase-PCR assay / R.S. Lanciotti, A.J. Kerst, R.S. Nasci [et al.] // J Clin Microbiol. – 2000. – Vol. 38. – P. 4066–4071.
348. Rapid development of 9 cerebral aneurysms in varicella-zoster virus vasculopathy / A.L. Liberman, M.A. Nagel, M.C. Hurley [et al.] // Neurology. – 2014. – Vol. 82. – P. 2139–2141.
349. Rapid Nipah virus entry into the central nervous system of hamsters via the olfactory route / V.J. Munster, J.B. Prescott, T. Bushmaker [et al.] // Sci. Rep. – 2012. – №2. – P. 736.

350. Rascher, G. The blood-brain barrier in the aging brain/ G. Rascher, H. Wolburg // Neuroglia in the aging brain. – N.J. : Humana Press Inc., 2002. – P. 305–320.
351. Read, S.J. Laboratory diagnosis of common viral infections of the central nervous system by using a single multiplex PCR screening assay / S.J. Read, J.B. Kurtz // J Clin Microbiol. – 1999. – №37. – P. 1352–1355.
352. Recurrent lymphocytic meningitis positive for herpes simplex virus type 2 / K. Kallio-Laine, M. Seppänen, H. Kautiainen [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 15(7). – P. 1119–1122.
353. Regional cerebral blood flow scintigraphy in tick-borne encephalitis and other aseptic meningoencephalitis / G. Günther, M. Haglund, L. Mesko [et al.] // J Nucl Med. – 1998. – Vol. 39(12). – P. 2055–2061.
354. Relationship between changes in the temporal dynamics of the blood-oxygen-level-dependent signal and hypoperfusion in acute ischemic stroke / A.A. Khalil, A.C. Ostwaldt, T. Nierhaus [et al.] // Stroke. – 2017. – Vol. 48. – P. 925–931.
355. Reversible bilateral basal ganglia lesions related to Epstein-Barr virus encephalitis / M. Salel, F. Tanchoux, A. Viguier [et al.] // J Neuroradiol. – 2013. – Vol. 40. – P. 370–372.
356. Risk factors and prognosis of secondary epilepsy in children with viral encephalitis / L. Huang, D. Yu, R. Luo [et al.] // Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. – 2017. – Vol. 48(2). – P. 257–262.
357. Rocke, Z. Subacute Sclerosing Panencephalitis/ Z. Rocke, M. Belyayeva// StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <http://casereports.bmj.com/content/2012/bcr-2012-007081>
358. Role of 3D Pseudocontinuous Arterial Spin-Labeling Perfusion in the Diagnosis and Follow-Up in Patients with Herpes Simplex Encephalitis / R. Li, P.A. Shi, T.F. Liu [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 2019. – Vol. 40(11). – P. 1901–1907.
359. Rubin, D.I. “Owl's eyes” of CMV ventriculitis/ D.I. Rubin// Neurology. – 2000. – Vol. 54(12). – P. 2217.
360. Rumboldt, Z. Central nervous system infections/ Z. Rumboldt, M.M. Thurnher, R.K. Gupta// Semin Roentgenol. – 2007. – Vol. 42. – P. 62–91.

361. Rumboldt, Z. Imaging of topographic viral CNS infections / Z. Rumboldt // Neuroimaging Clin N Am. – 2008. – Vol. 18. – P. 85–92.
362. Růžek, D. Tick-borne encephalitis: pathogenesis and clinical implications / D. Růžek, G. Dobler, O.D. Mantke // Travel Med Infect Dis. – 2010. – Vol. 8(4). – P.223-232.
363. Sarnat, H.B. Development of the human olfactory system / H.B. Sarnat, L. Flores-Sarnat// Handb Clin Neurol. – 2019. – Vol. 164. – P. 29–45.
364. Sarrazin, J.L. Brain infections / J.L. Sarrazin, F. Bonneville, G. Martin-Blondel // Diagn Interv Imaging. – 2012. – Vol. 93. – P. 473–490.
365. Sawlani, V. Diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient evaluation of herpes simplex encephalitis and Japanese encephalitis / V. Sawlani // J Neurol Sci. – 2009. – Vol. 287. – P. 221–226.
366. Sawlani, V. Diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient evaluation of herpes simplex encephalitis and Japanese encephalitis / V. Sawlani // J Neurol Sci. – 2009. – Vol. 287. – P. 221–226.
367. Schmahmann, J.D. The cerebellar cognitive affective syndrome / J.D. Schmahmann, J.C. Sherman // Brain. – 1998. – Vol. 121. – P. 561–579.
368. Schmithorst, V.J. Developmental differences in white matter architecture between boys and girls / V.J. Schmithorst, S.K. Holland, BJ. Dardzinski // Hum Brain Mapp. – 2008. – Vol. 29(6). – P. 696–710.
369. Seizures and raised intracranial pressure in Vietnamese patients with Japanese encephalitis / T. Solomon, N.M. Dung, R. Kneen [et al.] // Brain. – 2002. – 125(5). – P. 1084–1093.
370. Sener, R.N. Herpes simplex encephalitis: diffusion MR imaging findings / R.N. Sener // Computerized Medical Imaging and Graphics. – 2001. – Vol. 25(5). – P. 391–397.
371. Sequential positron emission tomographic evaluations of brain metabolism in acute herpes encephalitis / M.A. Meyer, K.F. Hubner, S. Raja [et al.] // J Neuroimaging. – 1994. – Vol. 4(2). – P. 104–105.

372. Sheybani, F. Herpes Simplex Encephalitis (HSE) and its outcome in the Patients who were Admitted to a Tertiary Care Hospital in Mashhad, Iran, over a 10-year Period / F. Sheybani, H.R. Arabikhan, H.R. Naderi // J Clin Diagn Res. – 2013. – Vol. 7(8). – P. 1626–1628.
373. Sili, U. HSV encephalitis study group, herpes simplex virus encephalitis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 106 adult patients / U. Sili, A. Kaya, A. Mert // J. Clin. Virol. – 2014. – Vol. 60. – P. 112–118.
374. Silva, M.T. Viral encephalitis. EnceΦAlites virais / M.T. Silva // Arq Neuropsiquiatr. – 2013. – № 71(9-B). – P. 703–709.
375. Singh, T. D. The spectrum of acute encephalitis: causes, management, and predictors of outcome / T. D. Singh, J. E. Fugate, A. A. Rabinstein // Neurology. – 2015. – Vol. 84(4). – P. 359–366.
376. Single-photon emission CT findings in acute Japanese encephalitis / K. Kimura, A. Dosaka, Y. Hashimoto [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 1997. – Vol. 18. – P. 465– 469.
377. Socio-demographic and behavioral correlates of herpes simplex virus type 1 and 2 infections and co-infections among adults in the USA / Beydoun H. A., J. Dail, B. Ugwu [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. – 2010. – Vol. 14 (Suppl. 3). – P. e154–e160.
378. Solomon, T. Control of Japanese encephalitis--within our grasp?/ T. Solomon// The New England Journal of Medicine.- 2006.- Vol.355(9).- P.869–871.
379. Sonography of the optical nerve – experience in 483 children / F. Korber, M. Scharf, J. Moritz [et al.] // Rofo. – 2005. – Vol. 177. – P. 229–235.
380. Spear, P.G. Herpes simplex virus: receptors and ligands for cell entry / P.G. Spear // Cell Microbiol. – 2004. – №6. – P. 401–410.
381. SPECT and MR imaging in herpes simplex encephalitis / M. Schmidbauer, I. Podreka, D. Wimberger [et al.] // J Comput Assist Tomogr. – 1991. – Vol. 15. – P. 811–815.

382. Steiner, I. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster / I. Steiner, P.G.E. Kennedy, A.R. Pachner // The Lancet Neurology. – 2007. – Vol. 6(11). – P. 1015–1028.
383. Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized / W.J. Bellini, J.S. Rota, L.E. Lowe [et al.] // J Infect Dis. – 2005. – Vol. 192. – P. 1686–1693.
384. Survival after pulmonary edema due to enterovirus 71 encephalitis / M.A. Nolan, M.E. Craig, M.M. Lahra [et al.] // Neurology. – 2003. – Vol. 60. – P. 1651–1656.
385. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1 / E.M. Haacke, S. Mittal, Z. Wu [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 2009. – Vol. 30. – P. 19–30.
386. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2 / S. Mittal, Z. Wu, J. Neelavalli [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 2009. – Vol. 30. – P. 232–252.
387. Susceptibility-weighted Imaging: Technical Essentials and Clinical Neurologic Applications / S. Haller, E.M. Haacke, M.M. Thurnher F. Barkhof // Radiology. – 2021. – Vol. 299. – P. 3–26.
388. Swartz, R.H. Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI / R.H. Swartz // Neurology. – 2009. – 72. – P. 627–634.
389. Symmetrical brainstem encephalitis caused by herpes simplex virus / S. Miura, T. Kurita, K. Noda [et al.] // J Clin Neurosci. – 2009. – №16. – P. 589–590.
390. Szots, M. Global brain atrophy and metabolic dysfunction in LGI1 encephalitis: a prospective multimodal MRI study / M. Szots // Journal of the Neurological Sciences. – 2017. – Vol. 376. – P. 159–165.
391. Takanashi, J. Two newly proposed infectious encephalitis/encephalopathy syndromes / J. Takanashi // Brain Dev. – 2009. – Vol. 31. – P. 521–528.
392. Tebas, P. Use of the polymerase chain reaction in the diagnosis of herpes simplex encephalitis: a decision analysis model / P. Tebas, R.F. Nease, G.A. Storch // Am J Med. – 1998. – Vol. 105. – P. 287–295.

393. Temporal lobe involvement in Japanese encephalitis: problems in differential diagnosis / S.K. Handique, R.R. Das, K. Barman [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 2006. – Vol. 27. – P. 1027–1031.
394. The added value of the apparent diffusion coefficient calculation to magnetic resonance imaging in the differentiation and grading of malignant brain tumours / N. Bulakbasi, I. Guvenc, O. Onguru [et al.] // J Comput Assist Tomogr. – 2004. – Vol. 28. – P. 735–746.
395. The correlation between neurological evaluations and neurological outcome in acute encephalitis: a hospital-based stud / I.J. Wang, P.I. Lee, L.M. Huang [et al.] // Eur J Paediatr Neurol. – 2007. – №11. – P. 63–69.
396. The diagnostic utility of brain biopsy procedures in patients with rapidly deteriorating neurological conditions or dementia // S.A. Josephson, A.M. Papanastassiou, M.S. Berger [et al.] // J Neurosurg. – 2007. – Vol. 106. – P. 72–75.
397. The distribution of inflammation and virus in human enterovirus 71 encephalomyelitis suggests possible viral spread by neural pathways / K.T. Wong, B. Munisamy, K.C. Ong [et al.] // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2008. – Vol. 67. – P. 162–169.
398. The effect of systemic inflammation on human brain barrier function // E. Elwood, Z. Lim, H. Naveed [et al.] // Brain Behav Immun. – 2017. – Vol. 62. – P. 35–40.
399. The importance of early immunotherapy in patients with faciobrachial dystonic seizures / J. Thompson, M. Bi, A.G. Murchison [et al.] // Brain J Neurol. – 2017. – Vol. 141. – P. 348–356.
400. The role of continuous electroencephalography in childhood encephalitis / J.J. Gold, J.R. Crawford, C. Glaser [et al.] // Pediatr Neurol. – 2014. – Vol. 50(4). – P. 318–323.
401. The role of dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging in differentiating between infectious and neoplastic focal brain lesions: results from a cohort of 100 consecutive patients / V.H. Floriano, U.S. Torres, A.R. Spotti [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8 (12). – e81509.

402. The value of MRI plain scan and ДВИ in the diagnosis of brain metastases / Y.H. Zhong, Q. Yang, Z. Liu [et al.] // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. – 2021. – Vol. 43(4). – P. 466–471.
403. The varicella-zoster virus vasculopathies: clinical CSF, imaging and virologic feature / M.A. Nagel, R. J. Cohrs, R. Mahalingam [et al.] // Neurology. – 2008. – Vol. 70. – P. 853–860.
404. Thurnher, M.M. Neuroimaging in the brain in HIV-1-infected patients / M.M. Thurnher, M.J. Donovan Post // Neuroimaging Clin N Am. – 2008. – Vol. 18(1). – P. 93–117.
405. Tick-borne encephalitis in Serbia: A case series / J. Poluga, A. Barac, N. Katanic [et al.] // J Infect Dev Ctries. – 2019. – Vol. 13(6). – P. 510–515.
406. Tick-borne encephalitis virus – a review of an emerging zoonosis / K.L. Mansfield, N. Johnson, L.P. Phipps [et al.] // J Gen Virol. – 2009. – 90. – P. 1781–1794.
407. Tilleux, S. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders / S. Tilleux, E. Hermans // J Neurosci Res. – 2007. – Vol. 85. – P. 2059–2070.
408. Tractography and the connectome in neurosurgical treatment of gliomas: the premise, the progress, and the potential / F. Henderson, K.G. Abdullah, R. Verma, S. Brem // Neurosurg Focus. – 2020. – Vol. 48(2). – E6.
409. Tractography-guided statistics (TGIS) in diffusion tensor imaging for the detection of gender difference of fiber integrity in the midsagittal and parasagittal corpora callosa / J.S. Oh, I.C. Song, J.S. Lee [et al.] // Neuroimage. – 2007. – Vol. 36(3). – P. 606–616.
410. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study / M.J. Titulaer, L. McCracken, I. Gabilondo [et al.] // Lancet Neurol. – 2013. – №12. – P. 157–165.
411. Tunkel, A.R. The management of Encephalitis: Clinical practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America / A.R. Tunkel, CA. Glaser, KC. Bloch [et al] // Clinical Infectious Diseases. – 2008. – V. 47, №3. – P. 303–327.

412. Two cases of herpes encephalitis with normal cerebrospinal fluid findings / V. A. Oguz, N. Yapar, N. Sezak [et al.] // Mikrobiyoloji Bulteni. – 2006. – №40. – P. 93–98.
413. Tyler, K.L. Herpes simplex virus infections of the central nervous system: encephalitis and meningitis, including Mollaret's / K.L. Tyler // Herpes. – 2004. – V.11 (Suppl 2). – P. 57A–64A.
414. Ugolini, G. Use of rabies virus as a transneuronal tracer of neuronal connections: implications for the understanding of rabies pathogenesis / G. Ugolini // Dev Biol (Basel). – 2008. – Vol. 131. – P. 493–506.
415. Unusual MRI findings in an immunocompetent patient with EBV encephalitis: a case report / P. Di Carlo, M. Trizzino, L. Titone [et al.] // BMC Med Imaging. – 2011. – №11. – P. 6.
416. Update on neuroimaging in infectious central nervous system disease / M. Maschke, O. Kastrup, M. Forsting, H.C. Diener // Curr Opin Neurol. – 2004. – №17. – P. 475–480.
417. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke / J.H. Pexman, P.A. Barber, M.D. Hill [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. – 2001. – Vol. 22(8). – P. 1534–1542.
418. Usefulness of various MRI sequences in the diagnosis of viral encephalitis / U.K. Misra, J. Kalita, R.V. Phadke [et al.] // Acta Tropica. – 2010. – Vol. 116, Iss. 3. – P. 206–211.
419. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment / D. Gilden, R.J. Cohrs, R. Mahalingam, M.A. Nagel // Lancet Neurol. – 2009. – №8. – P. 731–740.
420. Varicella-zoster vasculitis presenting with cerebellar hemorrhage / K. Matsuo, Y. Uozumi, H. Miyamoto [et al.] // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2015. – Vol. 24(6). – P. e153–e155.
421. Varicella-zoster virus and cerebral aneurysm: case report and review of the literature / N. Bhayani, P. Ranade, N.M. Clark, M. McGuinn // Clin Infect Dis. – 2008. – Vol. 47. – P. e1–e3.

422. Varicella-zoster virus vasculopathy. A review description of a new case with multifocal brain hemorrhage / I. González-Suárez, B. Fuentes-Gimeno, G. Ruiz-Ares [et al.] // J Neurol Sci. – 2014. – Vol. 338. – P. 34–38.
423. Vas, G.A. Inflammatory encephalopathies / G.A. Vas, J.B. Cracco // Current Practice of Clinical Electroencephalography / D.D. Daly, T.A. Pedley [et al.]. – 2nd edn. – New York : Raven Press, 1990. – P. 386–389.
424. Venkatesan A. Imaging in Encephalitis/ A. Venkatesan, B. Jagdish // Semin Neurol. – 2019. – Vol. 39, №3. – P. 312–321.
425. Venkatesan, A. Epidemiology and outcomes of acute encephalitis / A. Venkatesan // Curr Opin Neurol. – 2015. – №28. – P. 277–282.
426. Vernon, P.S. Characterization of an in vitro model of alphavirus infection of immature and mature neurons / P.S. Vernon, D.E. Griffin // J Virol. – 2005. – Vol. 79. – P. 3438–3447.
427. Viral (aseptic) meningitis: A review / W.F. Wright, C.N. Pinto, K. Palisoc, S. Baghli // J Neurol Sci. – 2019. – Vol. 398. – P. 176–183.
428. Viral encephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management / I. Steiner, H. Budka, A. Chaudhuri [et al.] // Eur J Neurol. – 2005. – Vol. 12(5). – P. 331–343.
429. Viral etiology of encephalitis in children in southern Vietnam: results of a one-year prospective descriptive study / V.T. Le, T.Q. Phan, Q.H. Do [et al.] // PLoS Negl Trop Dis. – 2010. – № 4. – e854.
430. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management / I. Steiner, H. Budka, A. M. Chaudhuri [et al.] // European Journal of Neurology. – 2010. – Vol. 17(8). – P. 999–1009.
431. Voxelwise and Regional Brain Apparent Diffusion Coefficient Changes on MRI from Birth to 6 Years of Age/ S. Sotardi, R.L. Gollub, S.V. Bates [et al.] // Radiology. – 2021. – Vol. 298(2). – P. 415–424.
432. Wang, G.F. Acute encephalopathy and encephalitis caused by influenza virus infection / G.F. Wang, W. Li, K. L i// Curr Opin Neurol. – 2010. – Vol. 23. – P. 305–311.

433. West Nile virus and other domestic nationally notifiable arboviral diseases – United States, 2018 / E. McDonald, S.W. Martin, K. Landry [et al.] // MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. – 2019. – V. 68. – P. 673–678.
434. Westmoreland, B.F. The EEG in cerebral inflammatory processes / B.F. Westmoreland // Electroencephalography / E. Niedermeyer, S.F. Da Lopes. – 4th edn. – Baltimore : Williams & Wilkins, 1999. – P. 302–316.
435. White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study / N. Barnea-Goraly, V. Menon, M. Eckert [et al.] // Cereb Cortex. – 2005. – 1Vol. 5(12). – P. 1848–1854.
436. Whitley, R. J. Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults / R. J. Whitley // Antiviral Research. – 2006. – Vol. 71(2–3). – P. 141–148.
437. Whitley, R.J. Viral encephalitis: familiar infections and emerging pathogens / R.J. Whitley, J.W. Gnann // Lancet. – 2002. – V. 359. – P. 507–513.
438. Wiley, C. Role of human immunodeficiency virus and cytomegalovirus in AIDS encephalitis / C. Wiley, J. Nelson // Ann J Pathol. – 1988. – Vol. 133. – P. 73–76.
439. Wong, J. Imaging of central nervous system infections / J. Wong, D.J. Quint // Semin Roentgenol. – 1999. – Vol. 34. – P. 123–143.
440. Wong, K.K. Chronic sequelae of herpes simplex encephalitis demonstrated on interictal F-18 FDG PET/CT / K.K. Wong, B. Tolia, N. Bohnen // Clin Nucl Med. – 2008. – Vol. 33(6). – P. 443–444.
441. Yang, A. Evaluation of normal changes in pons metabolites due to aging using turbo spectroscopic imaging / A. Yang, Xh. Xiao, Zl. Wang // AJNR Am J Neuroradiol. – 2014. – Vol. 35(11). – P. 2099–2105.
442. Yang, C. W. R. Magnetic resonance imaging patterns of paediatric brain infections: a pictorial review based on the Western Australian experience / C. W. R. Yang // Insights into Imaging. – 2022. – Vol. 13, №. 1. – C. 1–13.
443. You, S.J. Human herpesvirus-6 may be neurologically injurious in some immunocompetent children / S.J. You // J Child Neurol. – 2020. – Vol. 35. – P. 132–136.

444. Zelman, I.B. Opportunistic infections of the central nervous system in the course of acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Morphological analysis of 172 cases / I.B. Zelman, M.J. Mossakowski // Folia Neuropathol. – 1998. – №3. – P. 129–144.
445. Zerr, D.M. Human herpesvirus 6 and central nervous system disease in hematopoietic cell transplantation/ D.M. Zerr // J. Clin. Virol. – 2006. – V.37(Suppl 1). – P. S52–S56.
446. Zimmerman, R.D. Physiological imaging in infection, inflammation and demyelination: Overview/ R.D. Zimmerman, J.H. Gillard, A.D. Waldman, P.B. Barker [et al.] // Clinical MR neuroimaging: Physiological and functional techniques. – New York : Cambridge University Press, 2005. – 415 p.

СИСТЕМА КЛАССИФИКАЦИИ БОЛЬШИХ МОТОРНЫХ ФУНКЦИЙ – GMFCS (GROSS MOTOR FUNCTION CLASSIFICATION SYSTEM)

Система классификации больших моторных функций – GMFCS (Gross Motor Function Classification System), предложенная R.Palisano с соавт. (1997). Это описательная система, учитывающая степень развития моторики и ограничения движений в повседневной жизни для пяти возрастных групп пациентов с ДЦП: до 2 лет, от 2 до 4 лет, от 4 до 6 лет, от 6 до 12 лет, от 12 до 18 лет. Согласно GMFCS, выделяют пять уровней развития больших моторных функций:

уровень I – ходьба без ограничений;

уровень II – ходьба с ограничениями;

уровень III – ходьба с использованием ручных приспособлений для передвижения;

уровень IV – самостоятельное передвижение ограничено, могут использоваться моторизированные средства передвижения;

уровень V – полная зависимость ребёнка от окружающих – перевозка в коляске/инвалидном кресле.

С полным содержанием по каждому из возрастов можно ознакомиться на ресурсе:

https://canchild.ca/system/tenon/assets/attachments/000/000/077/original/GMFCS-ER_Translation-Russian.pdf

СПИСОК ОБОЗНАЧЕНИЙ ОБЛАСТЕЙ ИНТЕРЕСА

- M1-M3_БГ – ОИ M1-M3 на уровне базальных ганглиев;
- I_БГ – ОИ островковой доли на уровне базальных ганглиев;
- L_БГ – ОИ чечевицеобразного ядра на уровне базальных ганглиев;
- IC_БГ – ОИ внутренней капсулы на уровне базальных ганглиев;
- C_БГ – ОИ хвостатого ядра на уровне базальных ганглиев;
- M4_бел_ЛВ – ОИ в белом веществе M4 на уровне лучистого венца;
- M4_сер ЛВ – ОИ в сером веществе M4 на уровне лучистого венца;
- M5-M6_ЛВ – ОИ M5-M6 на уровне лучистого венца;
- T_ЗМА – ОИ таламуса (бассейн задней мозговой артерии);
- OL_БГ_ЗМА – ОИ затылочной доли на уровне базальных ганглиев (бассейн задней мозговой артерии);
- M_сер_ЗМА – ОИ серого вещества среднего мозга (бассейн задней мозговой артерии);
- M_бел_ЗМА – ОИ белого вещества среднего мозга (бассейн задней мозговой артерии);
- TL_ЗМА – ОИ белого вещества височной доли (бассейн задней мозговой артерии);
- PS_сер_ЗМА – ОИ серого вещества моста (бассейн задней мозговой артерии);
- PS_бел_ЗМА – ОИ белого вещества моста (бассейн задней мозговой артерии);
- Cer_сер_ЗМА – ОИ серого вещества мозжечка (бассейн задней мозговой артерии);
- Сер_ножки_ЗМА – ОИ белого вещества ножек мозжечка (бассейн задней мозговой артерии);
- FL_БГ – ОИ лобной доли на уровне базальных ганглиев.

УТВЕРЖДАЮ

И.О. главного врача
 ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница»
 Минздрава Кабардино-Балкарской Республики
 Кашежева М.О.
 «*25* *08* *2022* г.

Акт внедрения**1. Наименование предложения для внедрения:**

Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике энцефалита, вызванного герпесвирусами, у детей.

2. Кем и когда предложено:

Марченко И.В., Войтенков В.Б., Горелик Е.Ю., Бедова М.А., Дубицкий Д.Л., Климкин А.В., Артемов Д.А.; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», 2022 год.

3. Источник информации:

Научная статья «Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике энцефалита, вызванного герпесвирусами, у детей, Лучевая диагностика и терапия. 2021. Т. 12, № 4. С. 23–32», в которой отражено усовершенствование алгоритма диагностики энцефалита, вызванного герпесвирусами, у детей, включающее в себя применение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии по протоколам DWI и DTI, с оценкой фракционной анизотропии, а также МР-спектроскопией очагов в веществе головного мозга. Получаемые МР-данные об объеме и глубине поражения ткани головного мозга способствуют определению тактики лечения герпетического энцефалита в рабочие сроки, что позволяет минимизировать неблагоприятный исход заболевания.

4. Где и когда внедрено:

ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава КБР в г. Нальчик, 2022-2023 гг.

5. Общее количество наблюдений: 16**6. Результаты применения метода за период:**

Положительные	90%	наблюдений
Неопределенные	10%	наблюдений
Отрицательные	нет	наблюдений

7. Эффективность внедрения:

высокая

8. Замечания, предложения

Применение данной технологии позволило повысить эффективность проводимой диагностики у детей в остром периоде герпетического энцефалита, способствуя активизации патогенетической терапии и минимизации неблагоприятных исходов заболевания на 16-18%.

Дата «*25* *08* *2022* г.

Адрес: 360000, Кабардино-Балкарская Республика,
 г. Нальчик, ул. Шотенова, 32



Акт внедрения

1. Наименование предложения для внедрения:

Способ нейровизуализационной диагностики степени поражения проводящих путей головного мозга при энцефалитах у детей

2. Кем и когда предложено:

Марченко Н.В., Бедова М.А., Дубицкий Д.Л., Чуркина Д.Н., Климкин А.В., Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Труфанов Г.Е.; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», 2022 год.

3. Источник информации:

Патент на изобретение № 2755649 «Способ нейровизуализационной диагностики степени поражения проводящих путей головного мозга при энцефалитах у детей» от 17.09.2021 г. Технический результат, достигаемый в данном способе, заключается в возможности оценки степени поражения проводящей системы при очаговом поражении вещества головного мозга, за счет измерения коэффициента фракционной анизотропии при диффузионно-тензорном исследовании в зонах интереса.

4. Где и когда внедрено:

Краевое государственное автономное учреждение здравоохранения "Владивостокская клиническая больница №2", г. Владивосток 2022 г.

5. Общее количество наблюдений: 12

6. Результаты применения метода за период:

Положительные	89,1%	наблюдений
Неопределенные	10,9%	наблюдений
Отрицательные	нет	наблюдений

7. Эффективность внедрения:

высокая

8. Замечания, предложения

Применение данного способа повысило точность диагностики в оценке очаговых изменений вещества головного мозга при остром энцефалите у детей, что позволило своевременно скорректировать терапию и полноценно оценить необходимость и объем реабилитации.

Дата 22 08 2022 г.

Адрес: 690105, Приморский край, г. Владивосток, ул. Русская, 57.

УТВЕРЖДАЮ

И.О. главного врача

ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница»

Минздрава Кабардино-Балкарской Республики

Капежева М.О.

2022 г.

Акт внедрения

1. Наименование предложения для внедрения:

Способ нейровизуализационной диагностики степени поражения проводящих путей головного мозга при энцефалитах у детей

2. Кем и когда предложено:

Марченко Н.В., Бедова М.А., Дубинский Д.Л., Чуркина Д.Н., Климкин А.В., Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Труфанов Г.Н.; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», 2022 год.

3. Источник информации:

Патент на изобретение № 2755649 «Способ нейровизуализационной диагностики степени поражения проводящих путей головного мозга при энцефалитах у детей» от 17.09.2021 г. Технический результат, достигаемый в данном способе, заключается в возможности оценки степени поражения проводящей системы при очаговом поражении вещества головного мозга, за счет измерения коэффициента фракционной анизотропии при диффузионно-тензорном исследовании в зонах интереса.

4. Где и когда внедрено:

ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава КБР в г. Нальчик, 2022-2023 гг.

5. Общее количество наблюдений: 17

6. Результаты применения метода за период:

Положительные	91,3%	наблюдений
Неопределенные	8,7%	наблюдений
Отрицательные	нет	наблюдений

7. Эффективность внедрения:

высокая

8. Замечания, предложения

Использование предложенного способа позволило провести мониторинг изменений вещества головного мозга на фоне лечения, что дало возможность своевременно скорректировать терапию и тем самым минимизировать неврологический дефицит и развитие инвалидизирующих осложнений заболевания.

Дата 25 08 2022 г.

Адрес: 360000, Кабардино-Балкарская Республика,
г. Нальчик, ул. Шогенова, 32

Областное бюджетное учреждение здравоохранения
«Детская городская клиническая больница № 5» г. Иваново.

Заместитель главного врача по медицинской части

 М.В.Курбатова

Акт внедрения



1. Наименование предложения для внедрения:

Способ нейровизуализационной диагностики степени поражения проводящих путей головного мозга при энцефалитах у детей

2. Кем и когда предложено:

Марченко Н.В., Овчинников А.С., Бедова М.А., Дубицкий Д.Л., Чуркина Д.Н., Климкин А.В., Войтенков В.Б., Скрипченко Е.Ю., Труфанов Г.Е.; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», 2022 год.

3. Источник информации:

Патент на изобретение № 2755649 «Способ нейровизуализационной диагностики степени поражения проводящих путей головного мозга при энцефалитах у детей» от 17.09.2021 г. Технический результат, достигаемый в данном способе, заключается в возможности оценки степени поражения проводящей системы при очаговом поражении вещества головного мозга, за счет измерения коэффициента фракционной анизотропии при диффузионно-тензорном исследовании в зонах интереса.

4. Где и когда внедрено:

ОБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5» г. Иваново, 2022-2023 гг.

5. Общее количество наблюдений: 14

6. Результаты применения метода за период:

Положительные	88%	наблюдений
Неопределенные	12%	наблюдений
Отрицательные	нет	наблюдений

7. Эффективность внедрения:

высокая

8. Замечания, предложения

Применение данного способа повысило точность в оценке очаговых изменений вещества головного мозга при остром энцефалите у детей, что позволило своевременно скорректировать терапию, полноценно оценить необходимость и объем реабилитации.

Дата  05.01.2022 г.

Адрес: 153025, г.Иваново,
ул. Академика Мальцева, д. 3

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия МЗ РФ

Зав.кафедрой детских инфекционных болезней и эпидемиологии им. профессора С.Д.Носова
Главный внештатный специалист по детским инфекционным болезням Ивановской области

Профессор

Баликин В.Ф.



УТВЕРЖДАЮ

Главный врач Клиники
ФГБУ ДНИКЦИФ ФМБА России
Самойлова И.Г.
Апрель 2021 г.

Акт внедрения

1. Наименование предложения для внедрения:
Способ нейровизуализационной диагностики степени поражения проводящих путей головного мозга при энцефалитах у детей

2. Кем и когда предложено:
Марченко Наталья Викторовна, Овчинников Артем Сергеевич, Бедова Мария Алексеевна, Дубицкий Дмитрий Леонидович, Чуркина Дарья Николаевна, Климкин Андрей Васильевич, Войтенков Владислав Борисович, Скрипченко Наталья Викторовна, Труфанов Геннадий Евгеньевич; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», 2021 год

3. Источник информации:
Патент на изобретение 2755649 С1, 17.09.2021. Заявка № 2021102345 от 01.02.2021. «Способ нейровизуализационной диагностики степени поражения проводящих путей головного мозга при энцефалитах у детей»

4. Где и когда внедрено:
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства 2021-2022гг.

5. Общее количество наблюдений: 20

6. Результаты применения метода за период:

Положительные	90%	наблюдений
Неопределенные	10%	наблюдений
Отрицательные	нет	наблюдений

7. Эффективность внедрения:
высокая

8. Замечания, предложения
Данная технология позволяет повысить эффективность проводимой диагностики у детей в остром периоде вирусного энцефалита. Рекомендуется для внедрения в медицинских учреждениях.

Дата «1» апреля 2021 г.
 Адрес: 197022,
 Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д.9

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач

ГУЗ «Саратовская областная инфекционная
Клиническая больница им. Н.Р. Иванова»



Акт внедрения

1. Наименование предложения для внедрения:

Способ нейровизуализационной диагностики степени поражения проводящих путей головного мозга при энцефалитах у детей

2. Кем и когда предложено:

Марченко Н.В., Овчинников А.С., Бедова М.А., Дубицкий Д.Л., Чуркина Д.Н., Климкин А.В., Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Труфанов Г.Е.; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», 2022 год.

3. Источник информации:

Патент на изобретение № 2755649 «Способ нейровизуализационной диагностики степени поражения проводящих путей головного мозга при энцефалитах у детей» от 17.09.2021 г. Технический результат, достигаемый в данном способе, заключается в возможности оценки степени поражения проводящей системы при очаговом поражении вещества головного мозга, за счет измерения коэффициента фракционной анизотропии при диффузионно-тензорном исследовании в зонах интереса.

4. Где и когда внедрено:

ГУЗ «Саратовская областная инфекционная клиническая больница им. Н.Р. Иванова»

5. Общее количество наблюдений: 15

6. Результаты применения метода за период:

Положительные	90%	наблюдений
Неопределенные	10%	наблюдений
Отрицательные	нет	наблюдений

7. Эффективность внедрения:

высокая

8. Замечания, предложения

Применение данного способа позволило эффективно и грамотно провести точную нейровизуализационную диагностику очагового поражения головного мозга при энцефалите, а также провести мониторинг изменений вещества мозга на фоне лечения, что дало возможность своевременно скорректировать терапию и тем самым минимизировать неврологический дефицит и развитие инвалидизирующих осложнений заболевания.

Дата «14» 09 2022 г.

Адрес: 410001, Саратов, ул. Огородная, 33А

Список пациентов

№ п/п	Фамилия	№ и/б	№ п/п	Фамилия	№ и/б
1	А-ва Х.Г.	191945	180	Л-ов Е.А.	168848
2	А-ва А.К.	279724	181	Л-ва В.А.	262293
3	А-ва С.С.	319182	182	Л-ин И.М.	353599
4	А-ва М.С.	341019	183	Л-на Е.М.	366088
5	А-на Н.В.	312894	184	Л-ко А.И.	278623
6	А-н И.А.	30097	185	Л-на А.Р.	248903
7	А-ин О.А	278606	186	Л-на В.А.	3003
8	А-ва А.Ю.	342296	187	М-ро Е.Д.	210277
9	А-ов П.Ю.	270407	188	М-ко Б.В.	261539
10	А-ова Т.К.	350048	189	М-ич К.Е.	279424
11	А-ин Г.М.	341718	190	М-ич К.Е.	279424
12	А-ва В.К.	277530	191	М-ов М.А.	1397
13	Б-ова Д.В.	223531	192	М-ва В.П.	340218
14	Б-ев Н.Н.	238234	193	М-ва М.Ю.	193993
15	Б-ва А.И.	217930	194	М-ва С.Т.	174563
16	Б-ва А.А.	210371	195	М-ин А.М.	320779
17	Б-к В.А.	272117	196	М-на Е.Е.	377731
18	Б-ый А.С.	339248	197	М-на В.А.	165064
19	Б-р П.А.	265169	198	М-ыч М.Ю.	319599
20	Б-ов И.А.	220504	199	М-ва Т.М.	249192
21	Б-ов Н.Н.	348489	200	М-ов А.М.	250547
22	Б-ва А.В.	151252	201	М-ов А.К.	72879
23	Б-ой А.М.	295369	202	М-ов Н.С.	340021
24	Б-ая А.П.	296551	203	М-ев С.С.	366348
25	Б-ч У.И.	310763	204	М-но А.Е.	342340
26	Б-ва С.Д.	359177	205	М-ва А.Е.	137038
27	Б-ва В.Д.	354614	206	М-ва А.К.	255114
28	Б-ва Е.Е.	342938	207	М-ва А.Д.	373091
29	Б-в К.Д.	370462	208	М-ер А.П.	23069
30	Б-ва Д.П.	268441	209	М-ко А.В.	350804
31	Б-к М.Н.	245587	210	М-ов И.А.	242699
32	Б-ва А.С.	184591	211	М-ов С.С.	230609
33	Б-ва Д.А.	377812	212	М-ук М.В.	304498
34	Б-я М.С.	365654	213	М-ов С.А.	340231
35	Б-ва М.В.	333729	214	М-ов А.А.	341856
36	Б-ев М.Р.	32744	215	М-ов Е.К.	37189
37	Б-ов К.В.	24328	216	М-ва А.Д.	166970
38	Б-ва А.Ф.	155956	217	М-ев В.А.	383747

39	В-на В.В.	267580	218	М-ов Я.Д.	308603
40	В-в И.М.	344195	219	Н-ва М.А.	375134
41	В-в К.Е.	364564	220	Н-на А.М.	364693
42	В-ва П.Д.	384283	221	Н-ов Н.А.	329099
43	В-ев Г.В.	257875	222	Н-ва А.Е.	276437
44	В-ш Д.С.	363519	223	Н-ев А.Р.	314597
45	В-и А.А.	261152	224	Н-ев В.А.	219828
46	В-ов П.А.	353618	225	Н-ва А.И.	367271
47	В-ов Ф.А.	11354	226	Н-ко В.А.	359605
48	В-ва П.А.	372659	227	О-ов И.Д.	227550
49	Г-ев А.В.	55308	228	О-ов А.П.	374861
50	Г-ва Х.Р.	348509	229	П-ов А.Г.	364373
51	Г-ев В.А.	15069	230	П-ов Е.С.	263861
52	Г-ев К.В.	147117	231	П-ов В.А.	284574
53	Г-т М.А.	364604	232	П-ко Я.А.	159132
54	Г-ва Е.А.	369931	233	П-ов Р.Р.	269769
55	Г-на А.Ю.	273982	234	П-ич А.А.	153071
56	Г-на И.Д.	300695	235	П-на В.П.	358388
57	Г-ен М.Ю.	109932	236	П-ев М.О.	312337
58	Г-их Т.А.	135079	237	П-ая Е.А.	366437
59	Г-ов А.О.	160646	238	П-ин Г.В.	4439
60	Г-ва Е.А.	261386	239	П-ов В.А.	315284
61	Г-на С.С.	249136	240	П-ин Н.А.	354647
62	Г-ва Д.А.	366545	241	П-ов С.Е.	165529
63	Г-ая Е.А.	206170	242	П-ов М.С.	308588
64	Г-ая О.М.	271976	243	П-ич Е.А.	333841
65	Г-р Е.А.	108609	244	П-ва А.А.	342867
66	Г-ва А.Е.	226232	245	П-ов М.А.	170475
67	Г-ва В.С.	139716	246	П-на К.Е.	264296
68	Г-ва С.Т.	8345	247	П-ва И.Е.	279343
69	Г-в В.В.	161581	248	П-ов К.С.	388543
70	Г-на Я.В.	322226	249	П-ов М.Е.	356980
71	Г-ва О.С.	2603	250	П-на Д.М.	157895
72	Г-ва Д.В.	376828	251	П-ва Я.В.	167645
73	Г-ич В.М.	90006	252	П-ва К.Д.	343139
74	Г-ов М.А.	234649	253	П-ев И.Д.	342980
75	Г-ва Е.А.	198731	254	П-ый В.Д.	368922
76	Д-ов С.С.	254958	255	Р-ва В.А.	283116
77	Д-ть С.В.	377137	256	Р-ва В.Ш.	347449
78	Д-ва Д.С.	377598	257	Р-ва С.С.	148889
79	Д-ё М.А.	260343	258	Р-ев С.Е.	215453
80	Д-ва А.А.	150036	259	Р-ых В.А.	275043
81	Д-ов М.А.	149529	260	Р-ва А.И.	216275

82	Д-ли Н.	382431	261	Р-ин С.В.	346295
83	Д-ва С.С.	377854	262	Р-ва Е.Д.	147583
84	Д-ех А.А.	280840	263	Р-ин М.Н.	285390
85	Д-ва Д.М.	329524	264	Р-ва А.Д.	360486
86	Д-ов В.Д.	306528	265	Р-ов Ф.С.	244011
87	Д-на П.К.	368389	266	Р-ва Е.Т.	371472
88	Д-ва А.С.	340998	267	Р-ин А.А.	341681
89	Д-ва Л.А.	311817	268	Р-на Д.В.	351526
90	Д-на Д.А.	78686	269	Р-ых А.В.	143976
91	Д-ев М.С.	241272	270	Р-ак А.И.	351111
92	Д-ов И.А.	12022	271	Р-на И.Д.	85702
93	Д-ва Е.В.	316968	272	Р-ва Е.М.	162831
94	Е-ва В.А.	356116	273	С-ке Т.И.	254949
95	Е-ов А.М.	374327	274	С-ва Е.В.	9923
96	Е-на В.А.	262535	275	С-ов И.А.	141284
97	Ж-ая Е.А.	235900	276	С-ая Е.И.	155233
98	З-ий Я.Д.	376215	277	С-ев Г.Г.	353187
99	З-яя А.В.	259196	278	С-ов С.С.	174042
100	З-ин М.И.	282847	279	С-ва А.О.	380130
101	З-на А.А.	81097	280	С-ин А.Ю.	267617
102	З-на Д.Е.	261783	281	С-ко В.С.	279065
103	З-ев А.Д.	85286	282	С-ва Т.М.	300967
104	З-ев Е.Е.	237901	283	С-рь Р.И.	350386
105	З-ев Е.Е.	237901	284	С-ик С.М.	367140
106	З-ов В.Ф.	98684	285	С-ат Ю.Д.	341313
107	З-ев Т.Д.	375625	286	С-ов П.П.	243498
108	З-ов М.Д.	369720	287	С-ва В.Д.	25824
109	И-ов А.А.	16767	288	С-ва Д.А.	331046
110	И-ва А.А.	356040	289	С-ва А.П.	215060
111	И-ва М.В.	221617	290	С-ва Н.А.	241502
112	И-ов А.З.	363847	291	С-ов В.С.	249774
113	И-на М.А.	356023	292	С-ва А.А.	376251
114	И-ко Т.Р.	278847	293	С-ва В.М.	354368
115	И-ин Ф.Д.	299171	294	С-ва С.С.	161863
116	И-ин В.А.	195476	295	С-ев А.А.	344955
117	И-ов В.Р.	250241	296	С-ва Т.А.	378340
118	И-ов А.Б.	277394	297	С-ин Р.К.	363415
119	К-ун С.П.	312796	298	С-ев Д.Р.	249922
120	К-ян А.Д.	122599	299	С-ич Р.Г.	11538
121	К-ев Е.Е.	342645	300	С-ко Я.Д.	309890
122	К-те Т.А.	229170	301	С-ва В.А.	347416
123	К-ов И.Е.	254571	302	С-ва В.Г.	268586
124	К-ин С.А.	126809	303	С-ва М.В.	373156

125	К-ов М.Н.	231557	304	С-ва М.В.	373156
126	К-на А.Д.	352	305	С-ва С.М.	340498
127	К-на К.С.	272110	306	С-ок Е.Д.	193727
128	К-сь Д.В.	181393	307	С-ик П.А.	380064
129	К-ов Д.А.	369723	308	С-ук У.С.	328499
130	К-на А.А.	279246	309	С-ск Н.К.	157326
131	К-ва С.С.	219841	310	С-ко В.А.	353676
132	Ким М.Е.	375075	311	С-ов Т.А.	354448
133	К-ва А.А.	207891	312	С-ов М.К.	346741
134	К-ов и.И.	258715	313	С-ов С.А.	244891
135	К-юк А.Е.	339518	314	С-ва А.Д.	377487
136	К-ва А.А.	157329	315	С-ин М.А.	353199
137	К-ов М.С.	342602	316	Т-ко Р.А.	266635
138	К-ев Д.М.	340256	317	Т-ко Г.Г.	179669
139	К-ва А.А.	351970	318	Т-ев Т.И.	364564
140	К-ва М.А.	388472	319	Т-ва К.В.	346604
141	К-ко Б.Д.	252313	320	Т-ов К.М.	373050
142	К-ук Д.П.	187097	321	Т-ев Г.М.	299056
143	К-ев А.С.	343953	322	Т-ов А.Н.	258354
144	К-на Д.Е.	180633	323	У-ец А.Э.	317122
145	К-ов М.И.	368539	324	У-ов А.В.	159794
146	К-ов М.Д.	338817	325	У-ов М.Д.	1248
147	К-ов В.Е.	382756	326	У-ва К.Е.	254913
148	К-ко Д.И.	278042	327	У-ая А.А.	73704
149	К-ва К.И.	150966	328	Ф-ев М.Е.	374698
150	К-ов А.Д.	350737	329	Ф-ев С.А.	197499
151	К-на А.А.	346126	330	Ф-ов Ф.С.	36984
152	К-он А.А.	209490	331	Ф-ва В.Д.	269642
153	К-ев А.Д.	103266	332	Х-ва В.И.	174384
154	К-ов Я.Д.	67174	333	Х-на М.Ю.	346117
155	К-ов Е.Д.	354197	334	Х-ко А.А.	242683
156	К-ко Л.Д.	177084	335	Х-ец А.М.	238508
157	К-ль В.А.	115179	336	Х-ко Е.А.	393901
158	К-ов Н.А.	346379	337	Х-ва Е.Г.	12421
159	К-па Д.Д.	368759	338	Х-ко Е.Г.	346613
160	К-ко Е.М.	961	339	Ц-ва А.А.	340070
161	К-ов Л.С.	169526	340	Ч-ев Р.Ш.	153051
162	К-ва М.М.	313347	341	Ч-го С.А.	275677
163	К-ов П.О.	211836	342	Ч-ин Л.М.	176529
164	К-ов А.В.	277434	343	Ч-ов М.А.	277344
165	К-ов Т.А.	367685	344	Чос Е.М.	7208
166	К-ва А.А.	217533	345	Ш-ев И.Р.	217890
167	К-на Д.Д.	47933	346	Ш-ев А.А.	351756

168	К-ов С.Ю.	3156	347	Ш-ов К.В.	355486
169	К-ич В.В.	319749	348	Ш-ва К.С.	377429
170	К-ов А.А.	348998	349	Ш-ва К.Е.	21647
171	К-юк А.А.	143993	350	Ш-ов К.В.	353952
172	К-ая А.А.	330533	351	Щ-ва В.В.	320933
173	Л-ов Д.И.	353600	352	Ю-ев Л.А.	326302
174	Л-ев М.А.	226486	353	Ю-ов Н.С.	336635
175	Л-ик К.А.	245622	354	Ю-ва П.А.	278083
176	Л-ев В.А.	215657	355	Я-ва К.Д.	200469
177	Л-ев Р.С.	322263	356	Я-уб Е.Д.	366619
178	Л-ев Ф.И.	335334	357	Я-ва С.Д.	353661
179	Л-ов А.Н.	390381	358	Я-ва Д.С.	291573