

МАРЧЕНКО  
НАТАЛЬЯ ВИКТОРОВНА

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

3.1.25. Лучевая диагностика

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург

2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор  
Труфанов Геннадий Евгеньевич

засл. деят. науки РФ  
доктор медицинских наук, профессор  
Скрипченко Наталья Викторовна

Официальные оппоненты: Трофимова Татьяна Николаевна  
чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор,  
главный научный сотрудник лаборатории нейрови-  
зуализации ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П.  
Бехтеревой» РАН

Поздняков Александр Владимирович  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий  
кафедрой медицинской биофизики и физики ФГБОУ  
ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатри-  
ческий медицинский университет» Минздрава России

Кротенкова Марина Викторовна  
доктор медицинских наук, заведующий отделением  
лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр невро-  
логии»

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный  
медицинский университет имени И.И. Мечникова»  
Минздрава России

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г. в \_\_\_ час на заседании  
диссертационного совета 21.1.028.03 при ФГБУ «Национальный медицинский  
исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-  
Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского  
научно-исследовательского нейрохирургического института им. А.Л. Поленова и  
на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 и 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 нейроинфекциями, 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 V.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 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 МРТ 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 мпМРТ, 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 мпМРТ 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 при МРТ у детей при инфекционном поражении ЦНС отсутствует.

Отдельным вопросом для изучения является то, каким именно образом параметры мпМРТ отражают патогенетические особенности нейроинфекций, в частности, взаимосвязь между изменениями при МРТ и воспалительными процессами 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 мпМРТ головного мозга.

#### Задачи исследования

1. Определить возрастные нормативные значения показателей методик мпМРТ головного мозга у детей.
2. Разработать лучевую МР-семиотику мпМРТ у детей с вирусными энцефалитами в зависимости от этиологии, степени тяжести и периода заболевания.
3. Установить значение различных методик мпМРТ в прогнозировании исходов вирусных энцефалитов у детей.
4. Уточнить представление о патогенезе вирусных энцефалитов по данным мпМРТ.
5. Разработать нейровизуализационную методику мпМРТ у детей с вирусными энцефалитами в острый период заболевания.
6. Научно обосновать применение различных методик мпМРТ в качестве экспертных технологий нейровизуализации вирусных энцефалитов у детей.

### Научная новизна исследования

Определены возрастные нормативные значения мпМРТ 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 морфофункциональной МРТ, МРТ с контрастированием и применением перфузионных методик.

Установлено значение различных методик мпМРТ 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 мпМРТ с применением различных методик в качестве экспертных технологий нейровизуализации вирусных энцефалитов у детей.

### Теоретическая и практическая значимость

Впервые обобщены нормативные значения морфофункциональных методик мпМРТ, такие как значения ИКД, 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 от 17.09.2021, приоритетная справка на изобретение - заявка № 2022117577 от 28.06.2022 ).

С помощью методик мпМРТ, включающих в себя ДВИ, ДТИ, методику контрастной T2\*-перфузии и МРС, были обобщены сведения о морфофункциональном 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 мпМРТ внедрена в практическую деятельность диагностических отделений педиатрического профиля, оснащенных магнитно-резонансными томографами.

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

#### 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 – зарубежный.

На втором этапе с помощью постпроцессинговой обработки были проанализированы данные мпМРТ 358 пациентов: 156 больных с вирусными энцефалитами и 202 обследованных ребенка 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.); ГУЗ «Саратовская областная инфекционная клиническая больница им Н.Р. Иванова»; ОБУЗ «Детская городская клиническая больница №5» (г. Иваново); ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава КБР (г. Нальчик); КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница №2», (г. Владивосток).

#### Положения, выносимые на защиту

1. Общими лучевыми МР-признаками вирусных энцефалитов у детей в остром периоде заболевания при мпМРТ явились: очаговые изменения на структурных МРТ, повышение МР-сигнала на ДВИ с соответствующими типу отека мозговой ткани значениями ИКД, понижение значений ФА, 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 ИКД и значений ФА. Точность выявления благоприятных исходов при применении данной модели составляет 97%, неблагоприятных исходов – 77,8%, общий процент выявления исходов – 95,1%.

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

4. Экспертность мпМРТ 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 диагностов 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).

#### Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 28 печатных работ, из них 23 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства 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%.

### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

#### Общая характеристика обследованных пациентов

Объектом наблюдения являлись 358 детей в возрасте от 4 месяцев до 18 лет, поступившие в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, с подозрением на энцефалит, из которых 156 детей включены в основную группу с верифицированным вирусным

энцефалитом и 202 ребенка составили группу сравнения без клинических и МР-признаков поражения ЦНС, сопоставимую по полу и возрасту.

Диссертационное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (выписка из протокола №140 от 16.10.2020 г.).

#### Клинико-лабораторная характеристика больных с 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) у 31 (19,9%) пациента. Так как вирусное поражение ЦНС у детей включало в себя изменения именно в головном мозге, использовался применяемый в российской и зарубежной литературе термин вирусный энцефалит (ВЭ), отражающий комплексность процесса, независимо от других локализаций поражения.

Пациенты основной группы (n=156) 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; 78 пациентов было обследовано 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, демиелинизирующих заболеваний, аутоиммунных энцефалитов, острый диссеминированный энцефаломиелит, метаболических энцефалопатий и ОНМК.

В основной группе было 69 (44%) мальчиков и 87 (56%) девочек, минимальный возраст ребенка составил 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 (8%) детей; от 1 года до 3 лет (ранний детский возраст) – 23 (15%) ребенка; от 3 до 7 лет (дошкольный возраст) – 52 (33%); от 7 лет (школьный возраст и старше) – 68 (44%) детей.

Для определения уровня сознания и степени тяжести пациента в острый период заболевания ориентировались на применение шкалы комы Глазго 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. Всем детям выполнялось этиологическое исследование крови и цереброспинальной жидкости.

В основной группе после проведения лабораторных исследований выделили пациентов с неуточненной, предположительно вирусной, этиологией (n=45), а также с уточненной этиологией заболевания (n=111) (Таблица 1).

Таблица 1 – Этиологическая характеристика вирусных энцефалитов у детей (n=156)

Этиология	Число детей с ВЭ	
	N	%
Сочетанная герпесвирусная инфекция	10	6,4%
Вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ)	6	3,8%
Цитомегаловирус (ЦМВ)	6	3,8%
Вирус простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ 1/2)	16	10,3%
Вирус герпеса человека VI типа (ВГЧ 6)	10	6,4%
Вирус ветряной оспы (ВВО)	13	8,4%
Энтеровирусы	23	14,7%
Вирус клещевого энцефалита	27	17,3%
Неуточненная этиология	45	28,9%

#### Методики мультипараметрической магнитно-резонансной томографии

Всем пациентам с установленным диагнозом ВЭ выполнялась мпМРТ головного мозга на аппарате с индукцией магнитного поля 1,5 Т (Philips Ingenia, Нидерланды).

К методикам мпМРТ относятся: стандартная структурная МРТ (T1-ВИ, T2-ВИ и T2-FLAIR), морфофункциональная МРТ (ДВИ с построением карт ИКД, изображения, взвешенные по неоднородности магнитного поля (SWI), ДТИ с трактографией и оценкой ФА), МРС) и контрастные методики МРТ, включая T2\*-перфузию и T1-ВИ.

Первично проводилась стандартная структурная МРТ, включающая в себе импульсные последовательности T1-ВИ, T2-ВИ и T2-FLAIR, применяемая для оценки локализации и морфологических характеристик участков патологического изменения интенсивности МР-сигнала в веществе головного мозга.

ДВИ с b-фактором 0, 500 и 1000 с/мм<sup>2</sup> и построением ИКД карты применялись для оценки диффузии молекул воды в клетках и межклеточном веществе, а также позволяли выявить признаки вазогенного и цитотоксического отеков мозговой ткани, ограничение свободной диффузии воды в образованиях и жидкостях с большим содержанием белковых примесей.

ДТИ, сформированные на основе ориентации эллипсоидов диффузии в вокселях по 32 собираемым направлениям, использовались для оценки направленного движения молекул воды вдоль нервных волокон с измерением значений ФА.

При помощи количественной оценки показателей ФА в измененных областях вещества головного мозга осуществлялось измерение степени повреждения нервных волокон и окружающего вещества головного мозга с возможностью определения динамики процесса. Оценка значений ФА использовалась как ориентировочное количественное значение дезорганизации проводящих путей не только белого вещества, но и в области сосредоточения серого вещества на уровне базальных ганглиев и в коре головного мозга как сравнительный показатель проявлений отека вещества головного мозга в сопоставлении с нормативными значениями.

Многовоксельная или одновоксельная МРС по водороду ( $^1\text{H}$ ) выполнялась для оценки клеточного метаболизма в поврежденных участках головного мозга.

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 использовалось 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\*-перфузии (FE\_EPI) выполнялась при болюсном введении одномолярного контрастного вещества (со скоростью до 5 мл/с и объемом, рассчитанным по формуле 0,1 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. T2\*-перфузия также актуальна для оценки очаговых изменений в динамике при контрольных исследованиях.

Заключаящей импульсной последовательностью после введения парамагнитного контрастного вещества являлась T2-FLAIR, при использовании которой имелось ускорение релаксационного времени в очагах головного мозга с макрофагальной реакцией и лучшая визуализация пораженных мозговых оболочек в отсроченной фазе сканирования.

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, нейрперфузии T2\* и SpectroView. При выявлении патологических изменений сбор данных

осуществлялся в области интереса в сравнении с контрлатеральным участком, а также в участках сбора данных, аналогичных областям измерений в группе сравнения (21 область интереса).

#### МР-характеристики основной группы

При анализе локализации очагов поражения в головном мозге по данным структурной МРТ было определено, что многоочаговый характер при вирусных энцефалитах наблюдался в 153 (98,1%) случаях, единичные очаги были в 3 (1,9%). У 22 (14,1%) пациентов очаги располагались в одной доле, в остальных случаях – в двух и более. При этом в одной доле поражение было вызвано герпесвирусными энцефалитами (ГЭ) – 6 человек (ВВО – 2 человека, ВПГ 1/2 типов – 2 человека, ВЭБ – 2 человека), при клещевом энцефалите (КЭ) – у 7 человек, у 9 человек этиология была неуточненной.

Четкость контуров очагов определена у 9 человек (6 – герпесвирусы, из них 3 – ВВО и 3 – ВЭБ этиологии, а также 3 человека – КЭ), в остальных случаях контуры были нечеткими. Размер очагов в большей части ВЭ был более 10 мм (140 (89,7%) пациентов), в остальных случаях – менее 10 мм: 10 человек с КЭ; 3 человека с ГЭ; 3 человека с энтеровирусным энцефалитом (ЭЭ). При оценке динамики размера очагов поражения было отмечено их увеличение в 22 (14,1%) случаях, среди них 13 (8,3%) с ВЭ неуточненной этиологии, 6 человек – с КЭ (3,8%), 3 (1,9%) ребенка с герпесвирусным энцефалитом.

При динамическом МРТ наблюдении у 59 (37,8%) пациентов отмечалось уменьшение размеров очагов, у 75 (48,1%) детей размер очагов был без динамики. Локализация очагов поражения только в белом веществе головного мозга выявлена у 28 (17,9%) пациентов, из них 13 детей с ГЭ, 3 детей – с ЭЭ, 12 – с ВЭ неуточненной этиологии. Только в сером веществе очаги располагались у 18 (11,5%), из них 6 детей – с ГЭ, 6 – с КЭ, с неуточненной этиологией – 6 человек. У остальных 110 (70,5%) пациентов очаговые изменения были выявлены в белом и сером веществе.

По характеристике МР-сигнала очагов на структурной МРТ отмечали: на T1 ВИ – 9 (5,8%) детей с гиперинтенсивными очагами, все 9 детей с ГЭ (3 – ВПГ 1/2, 3 – ВГЧ 6, 3 – сочетанная герпесвирусная инфекция), с изоинтенсивными на T1 ВИ очагами – 44 (28,2%) ребенка, из них 19 детей с ГЭ (ВВО – 5 детей, ВГЧ 6 – 6 детей, ВЭБ – 3 детей, сочетанная герпесвирусная этиология – 5 детей), 10 детей – с ЭЭ, 15 детей – с ВЭ неуточненной этиологии, гипоинтенсивные на T1 ВИ очаги имели 103 человека; на T2 ВИ – 147 (94,2%) детей с гиперинтенсивными очагами и 9 (5,8%) детей – с гипоинтенсивными, из них 6 детей с ГЭ (3 – ВПГ 1/2 и 3 – ВЭБ этиологии), 3 детей – с ЭЭ.

Накопление контрастного вещества было определено у 53 (34%) человек, из них с ГЭ – 25 детей, с ЭЭ – 6, с КЭ – 3 детей, с ВЭ неуточненной этиологии – 19

детей. На ДВИ с фактором взвешенности b1000 определялись: 87 (55,8 %) детей с гиперинтенсивными очагами (33 – с ГЭ, 12 – с ЭЭ, 19 – с КЭ, 23 – с ВЭ неуточненной этиологии), у 65 (41,7%) детей были изоинтенсивные очаги (28 – с ГЭ, 11 – с ЭЭ, 8 – с КЭ, 18 – с ВЭ неуточненной этиологии), в остальных 4 случаях очаги были гипоинтенсивные (ВЭ неуточненной этиологии). На SWI последовательностях у 10 детей имелись признаки гипоинтенсивного МР-сигнала, все они были с ГЭ (ВПГ 1/2, ВГЧ-6, сочетанной герпесвирусной этиологии).

Наличие признаков крови в очагах поражения, определяемых на T1-ВИ и SWI, отмечалось у 19 (12,2%) детей. Пациенты распределились следующим образом: 3 – ВЭ неуточненной этиологии, остальные ГЭ (ВПГ 1/2 – 4 человека, ВГЧ 6 – 3 ребенка, остальные – сочетанной герпесной этиологии), из них в 10 случаях фиксировался ламинарный некроз, в 5 – внутримозговая гематома, в 2 – диапедезное и в 2 – точечное кровоизлияния.

#### Характеристика обследованных детей группы сравнения

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 (5,9%) детей; от 1 года до 3 лет (ранний детский возраст) – 20 (9,9%) детей; от 3 до 7 лет (дошкольный возраст) – 64 (31,7%) ребенка; от 7 лет (школьный возраст и старше) – 106 (52,5%) детей. Распределение обследованных по полу относительно равно: дети мужского пола – 102 (50,5%) ребенка; женского пола – 100 (49,5%) детей. В группе сравнения минимальный возраст ребенка составлял 4 месяца, максимальный возраст – 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 мпМРТ головного мозга, которая включала структурные последовательности (T1-ВИ, T2-ВИ, FLAIR) и SWI, ДВИ с последующим построением карт и фиксацией ИКД, ДТИ с последующим расчетом ФА также были получены у всех обследованных в выборке. Была выполнена МРС. У включенных в группу детей при проведении мпМРТ не было выявлено изменений вещества головного мозга во всех последовательностях. Информированное согласие детей и/или их законных представителей было получено.

Для создания универсального метода сбора данных при ДТИ и ДВИ использовалась шкала ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT score – программа Alberta для оценки ранних компьютерно-томографических 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 диссерта-

ционного исследования. Сбор данных при ДТИ и ДВИ определялся анализом областей интереса в соответствии с предложенными зонами по шкале ASPECTS, включающими наиболее значимые анатомические структуры головного мозга.

Показатели ФА и ИКД у всех пациентов были собраны в 21 области интереса (ОИ, англ. ROI) при помощи построения циркулярной зоны измерения 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 мм<sup>2</sup>. Из всех ОИ в белом веществе были расположены 13, в сером веществе – 8. Для обозначения данных ОИ были использованы следующие сокращения: М1-М3\_БГ – ОИ М1-М3 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; С\_БГ – ОИ хвостатого ядра на уровне базальных ганглиев; М4\_бел\_ЛВ – ОИ в белом веществе М4 на уровне лучистого венца; М4\_сер\_ЛВ – ОИ в сером веществе М4 на уровне лучистого венца; М5-М6\_ЛВ – ОИ М5-М6 на уровне лучистого венца; Т\_ЗМА – ОИ таламуса; OL\_БГ\_ЗМА – ОИ затылочной доли на уровне базальных ганглиев; М\_сер\_ЗМА – ОИ серого вещества среднего мозга; М\_бел\_ЗМА – ОИ белого вещества среднего мозга; TL\_ЗМА – ОИ белого вещества височной доли; PS\_сер\_ЗМА – ОИ серого вещества моста; PS\_бел\_ЗМА – ОИ белого вещества моста; Сер\_сер\_ЗМА – ОИ серого вещества мозжечка; Сер\_ножки\_ЗМА – ОИ белого вещества ножек мозжечка; FL\_БГ – ОИ лобной доли на уровне базальных ганглиев. В результате применения предложенного способа сбора данных были получены необходимые значения в ОИ во всех анатомически важных отделах головного мозга, включая большие полушария, ствол и мозжечок.

При многовоксельной МРС сбор спектров производился в 120 вокселях на одном срезе. Срез, из которого выбирался воксель для сбора данных о метаболитах, был позиционирован на уровне лучистого венца. Локализация ОИ располагалась аналогичным образом, как и при оценке ФА и ИКД.

#### Методы оценки прогноза исхода вирусного поражения ЦНС

Одним из компонентов оценки исходов вирусного поражения ЦНС на примере вирусного энцефалита являлась педиатрическая шкала исходов, использованная при оценке 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.

Исходы ВЭ распределились следующим образом: 1 балл – 23 ребенка, 2 балла – 88, 3 балла – 20, 4 балла – 19, 5 баллов – 6 пациентов. Благоприятный исход (1 и 2 балла) – 111(71%) детей, 3 балла соответствовали относительно неблагоприятному исходу - 20 (13%), 4 и 5 баллов – неблагоприятный исход (25 (16%) детей). С учетом вероятного включения пациентов с относительно неблагоприятным исходом по педиатрической шкале исходов как в группу с благоприятным, так и с неблагоприятным исходом при проведении дальнейших расчетов, оценка исходов ВЭ объединила под термином благоприятный исход 1, 2, 3 группу баллов, а 4 и 5 баллов – как неблагоприятный исход.

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

Классификация GMFCS описывает 5 функциональных уровней, различающихся по доступным детям возможностям контроля над телом, для различных возрастных групп: 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 или колесных средств передвижения. В центре внимания классификации находится определение того уровня, который описывает возможности и ограничения ребенка 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. По данной шкале благоприятными исходами считали пациентов I, II и III уровня, уровни IV и V – дети с неблагоприятным исходом. Согласно классификации, GMFCS I уровню соответствовало 47 пациентов, II – 69, III – 14, IV – 13, V – 13 детей.

#### 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.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### Нормативные значения методик мультипараметрической МРТ

В результате проведенного исследования группы сравнения (n=202) выявлена достоверная разница ФА среди мальчиков и девочек в области серого вещества М4 на уровне лучистого венца (ОИ М4\_сер\_ЛВ) (p=0,01). При сравнении показателей ИКД среди мальчиков и девочек было определено достоверное различие ИКД в области М3 белого вещества на уровне базальных ганглиев (ОИ М3\_БГ) (p=0,04).

Установлено достоверное (p<0,05) повышение ФА и снижение ИКД белого вещества у детей от 7 лет и старше в сравнении с группами детей младшего возраста в большинстве ОИ, за исключением чечевицеобразного ядра, а также областей серого и белого вещества моста и мозжечка.

Определено достоверное (p<0,05) снижение соотношения метаболитов Cho/Cr у детей старше 7 лет и Cho/NAА у детей младше 3 лет, что косвенно свидетельствует о повышении уровня организации и коннективности структур

головного мозга и опосредованной активизации метаболических процессов в коре головного мозга, при которых активно участвуют NAA и Cr.

Выявленные различия значений ФА по возрастным группам в области стволовых и подкорковых-корковых структур позволяют судить о более раннем процессе развития и миелинизации головного мозга на уровне ствола мозга, таламуса, а также части височных долей. В то же время более длительное и позднее развитие происходит в корковых структурах больших полушарий (включая неокортекс). Полученные данные коррелируют с общепринятыми представлениями о постэмбриональном онтогенезе и подтверждают различную степень развития и миелинизации проводящих путей мозга. Данные отличия показателей ФА во многом согласуются с ранее проведенными исследованиями на меньших выборках пациентов старше 6 лет (Рехман J.H. et al., 2000; Barnea-Goraly N. et al., 2005).

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

Были выявлены более высокие показатели ФА серого вещества моста мозга и среднего мозга, что говорит об отличии дифференцировки серого и белого веществ в данных структурах в сравнении с базальными ядрами и большими полушариями. Отличие проявлялось в виде сгущения нейронов (ядер) в стволе мозга, расположенных по ходу проводящих путей, содержащих преимущественно белое вещество. 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.

Выявлены более высокие средние значения ИКД в сером веществе по сравнению с белым. Различие показателей ИКД между серым и белым веществом ГМ среди всех детей группы сравнения наиболее иллюстративно в области коры височной доли (M4) –  $0,81 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с против  $0,71 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с соответственно ( $p < 0,05$ ). В то же время менее выражены различия между данными показателями в стволовых структурах. Установлено статистически значимое снижение ИКД во всех ОИ, кроме серого вещества моста, у детей дошкольного возраста по отношению к обследованным раннего детского возраста. ИКД у детей школьного возраста (от 7 лет и старше) достоверно ниже ( $p < 0,001$ ) в сравнении с показателями ИКД у детей раннего детского и дошкольного возрастов – наиболее выражены данные изменения на уровне ОИ M4 в белом веществе ( $0,67 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с

против  $0,82 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с), на уровне лобных долей ( $0,61 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с против  $0,83 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с), височных долей ( $0,67 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с против  $0,80 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с). В сером веществе ГМ отличия между данными группами наиболее выражены в области чечевицеобразного ядра ( $0,66 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с против  $0,73 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с).

Опираясь на современные представления о развитии головного мозга, данные изменения ИКД обусловлены более высоким уровнем организации клеточных структур как белого, так и серого вещества у детей старших возрастов и, соответственно, меньшей гидрофильностью тканей. Изменения величин ИКД белого вещества коррелируют с изменением показателей ФА при ДТИ. В то же время значимые отличия в сером веществе выявились только при измерении ИКД, что обусловлено невысокой чувствительностью ДТИ к изменениям серого вещества головного мозга.

При МРС 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.

Полученные данные объясняют имеющиеся отличия повышением уровней метаболитов нейрональной плотности NAA и Cr в сочетании со стабилизацией структур клеточных мембран. Данные метаболиты косвенно свидетельствуют о повышении уровня организации и коннективности структур головного мозга и, как следствие, активизации метаболических процессов, происходящих в веществе коры мозга. Значимых различий в соотношениях метаболитов между детьми раннего детского и дошкольного возрастов выявлено не было.

Семиотика мультипараметрической магнитно-резонансной томографии при вирусных энцефалитах у детей в зависимости от периода заболевания, степени тяжести

Общая МР-характеристика показателей ДВИ, ДТИ, МРС у детей с вирусными энцефалитами

При сравнении МР-показателей острого периода ВЭ и периода 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 за счет глиозно-атрофических изменений (Рисунок 1).

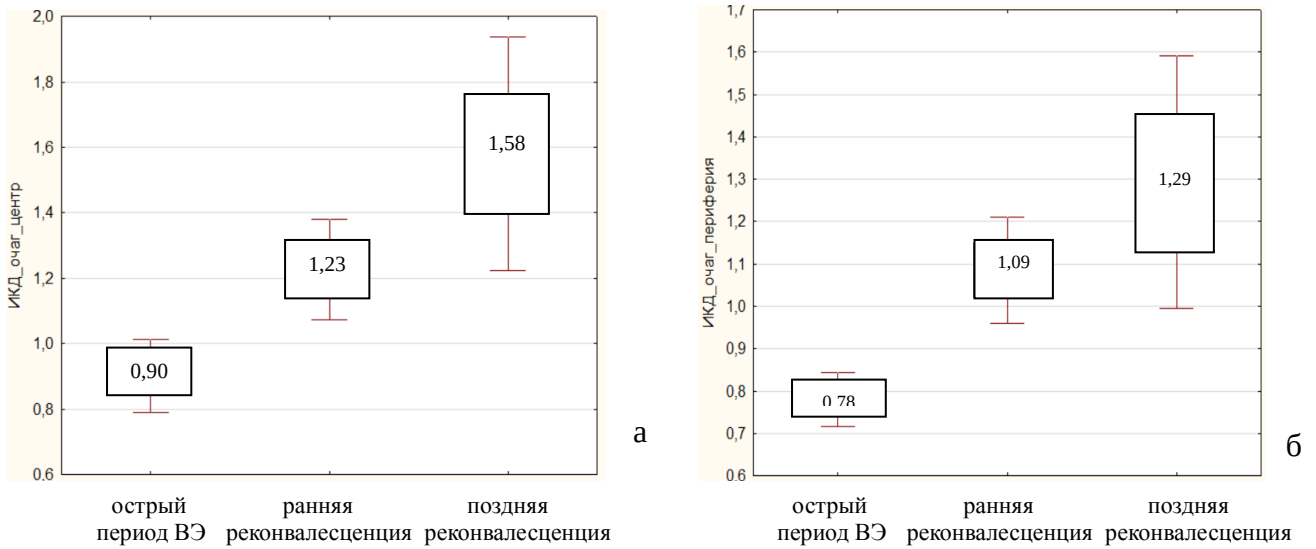


Рисунок 1 – Показатели измеряемого коэффициента диффузии в центре (а) и по периферии (б) очага вещества головного мозга в разных периодах вирусных энцефалитов

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

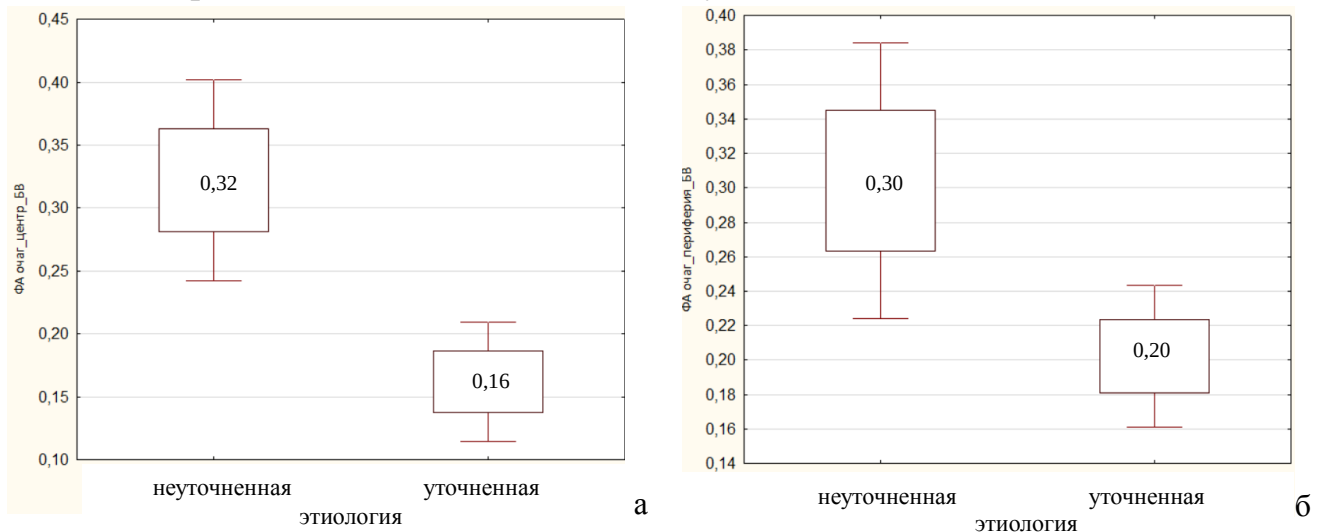


Рисунок 2 – Показатели фракционной анизотропии в центре (а) и по периферии очага (б) у детей с ВЭ уточненной и неуточненной этиологии

Все пациенты основной группы были разделены на подгруппы в зависимости от степени тяжести вирусного энцефалита в острый период заболевания на момент обследования и попадания в стационар: среднетяжелую степень ( $n=82$ ),

тяжелую (n=37) и крайне тяжелую степень (n=37) ВЭ.

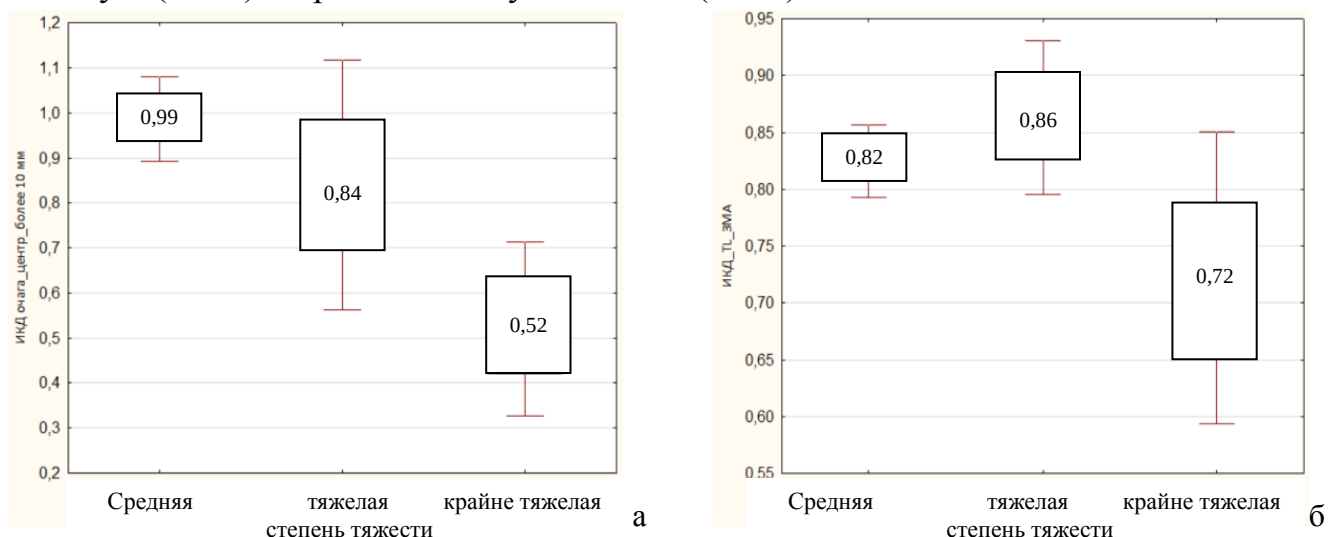


Рисунок 3 – Показатели измеряемого коэффициента диффузии в зависимости от степени тяжести ВЭ в центре очага (а) и в височной доле (б)

В результате проведенного исследования выявлено, что ИКД в очаге поражения (Рисунок 3) статистически значительно отличается в зависимости от степени тяжести ВЭ, чем тяжелее течение ВЭ, тем более низкие регистрировались значения ИКД ( $0,52 \pm 0,3 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с при крайне тяжелой степени ВЭ и  $0,99 \pm 0,24 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с – при ВЭ средней степени тяжести,  $p=0,0007$ ;  $0,84 \pm 0,49 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/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<sup>2</sup>/с против  $0,82 \pm 0,08 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с,  $p=0,03$  при среднетяжелой и  $0,86 \pm 0,12 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с,  $p=0,01$  при тяжелой степени ВЭ).

При изучении показателей ФА в различных анатомических областях головного мозга 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  $0,47 \pm 0,06$ ,  $p=0,005$ ).

Полученные результаты могут использоваться как закономерные маркеры степени тяжести вирусного энцефалита за счет обширного поражения проводящих

путей головного мозга вне непосредственного очага поражения.

Особенности поражения головного мозга при вирусных энцефалитах различной этиологии

Установлено, что в этиологической структуре ВЭ преобладали герпесвирусные энцефалиты (n=61), реже – энтеровирусные (n=23) и клещевые энцефалиты (n=27). На основании проведенного анализа изменений основных показателей методик, используемых в мпМРТ при ВЭ разной этиологии и их сравнении, была представлена характеристика глубины изменений проводящих путей головного мозга и других его отделов в соответствии с различными по этиологии вирусными поражениями.

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 нейротоксичность герпесвирусов.

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

Установлено относительное снижение времени прохождения контрастного болюса в оцениваемой зоне поражения у пациентов до 91,0% в сером веществе очага при энтеровирусных энцефалитах в сравнении с герпесвирусными энцефалитами (99,7%) и клещевыми энцефалитами (до 100%), обусловленное выраженным внеклеточным воздействием (вазогенным отеком) на просвет сосудов в группе пациентов с энтеровирусным энцефалитом. Относительно высокое соотношение метаболитов Cho/NAA в очаге до  $1,84 \pm 0,41$ ,  $p < 0,05$  при энтеровирусных энцефалитах в сравнении с герпесвирусными ( $0,96 \pm 0,31$ ,  $p = 0,01$ ) и клещевыми энцефалитами ( $1,14 \pm 0,6$ ,  $p < 0,05$ ) свидетельствуют о большем нарушении целостности клеточных мембран, поврежденных при ЭЭ.

При измерении ИКД у пациентов с клещевым энцефалитом наблюдалась закономерность в виде статистически значимого снижения значений 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. Относительное снижение ИКД в области ножек мозжечка у пациентов с КЭ до  $0,62 \pm 0,02 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с в сравнении с герпесвирусными энцефалитами, при которых ИКД ножек мозжечка соответствовал  $0,71 \pm 0,08 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с ( $p = 0,007$ ) (Рисунок 4). Достоверного различия значений ИКД ножек мозжечка при КЭ и ЭЭ не получено ( $p = 0,58$ ).

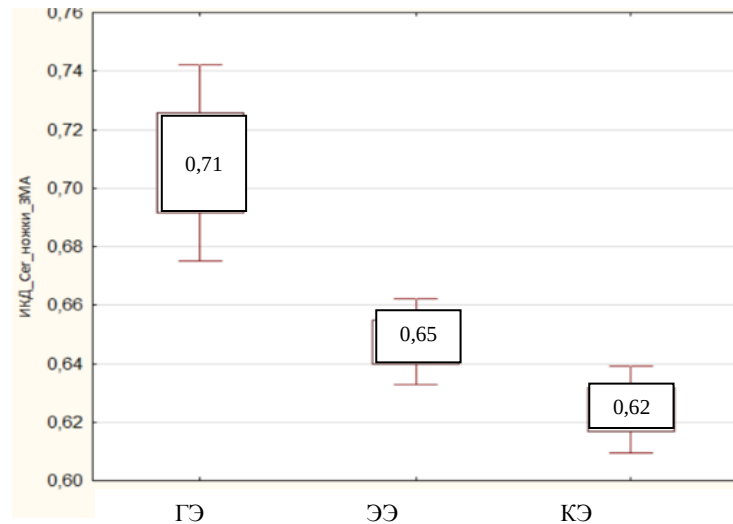


Рисунок 4 – Показатели измеряемого коэффициента диффузии при клещевых энцефалитах в острый период в сравнении с герпесвирусными и энтеровирусными энцефалитами

#### Особенности поражений головного мозга при герпесвирусных энцефалитах

В ходе данного исследования проанализированы различия в изучаемых показателях морфофункциональных методик мпМРТ в группе ВЭ герпесвирусной этиологии (n=61).

Определено снижение значений ФА при ДТИ в очаге поражения при ГЭ в сопоставлении с группой сравнения ( $0,26 \pm 0,09$  против  $0,46 \pm 0,08$ ,  $p < 0,001$ ), свидетельствующее о нарушении функции проводящих путей в остром периоде заболевания. Выявлено изменение соотношения спектров метаболитов у детей с ГЭ в сопоставлении с группой сравнения – имеется статистически значимое повышение соотношения Cho/NAA ( $1,25 \pm 0,56$  против  $0,63 \pm 0,16$ ,  $p = 0,001$ ), а также 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.

Выявлено, что ИКД в белом веществе области М1\_БГ при энцефалитах, вызванных ВПГ1/2 типа и ВВО, относительно ниже в сравнении с сочетанными герпесвирусными Э (при ВПГ 1/2  $0,69 \pm 0,17 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с и при ВВО  $0,76 \pm 0,08 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, при сочетанной герпесвирусной этиологии ИКД =  $0,90 \pm 0,07 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с,  $p < 0,05$ ). В белом веществе области М3\_БГ на уровне базальных ганглиев значения ИКД ( $0,66 \pm 0,13 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с) при ВПГ 1/2 энцефалите относительно ниже в сравнении с ГЭ, вызванными сочетанной герпесвирусной этиологией ( $0,87 \pm 0,06 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с,  $p = 0,004$ ), ВЭБ ( $0,84 \pm 0,08 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с,  $p = 0,04$ ), ЦМВ ( $0,81 \pm 0,08 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с,  $p < 0,05$ ) и ВГЧ 6 типа ( $0,81 \pm 0,02 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с,  $p < 0,05$ ); ИКД при ветряночном энцефалите ниже, чем при ВЭ, вызванных сочетанной герпесной инфекцией ( $0,7 \pm 0,1 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с против  $0,87 \pm 0,06 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с,  $p = 0,01$ ). В области М5

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

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

Фиксируются различия ФА в области лентикулярного ядра (L\_БГ) между энцефалитами, вызванными ВПГ 1/2 и ВВО ( $0,17 \pm 0,02 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$  против  $0,13 \pm 0,03 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ ,  $p=0,025$ ), ВПГ 1/2 и ЦМВ ( $0,17 \pm 0,02 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$  против  $0,11 \pm 0,02 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ ,  $p=0,02$ ), ЦМВ и сочетанной герпесвирусной этиологией ( $0,11 \pm 0,02 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$  против  $0,16 \pm 0,02 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ ,  $p=0,03$ ). Отмечены различия ФА между ЦМВ энцефалитами и энцефалитом, вызванным ВВО ( $0,40 \pm 0,01 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$  против  $0,51 \pm 0,08 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ ,  $p=0,03$ ), ЦМВ и ВГЧ 6 ( $0,40 \pm 0,01 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$  против  $0,52 \pm 0,03 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$ ,  $p<0,05$ ).

При анализе соотношения метаболитов были выявлены различия в виде повышения соотношений Cho/Cr при энцефалите, вызванном ВПГ 1/2 ( $2,19 \pm 0,66$ ) в сравнении с остальными представителями семейства ( $p<0,05$ ), за исключением энцефалита, вызванного ВГЧ 6 типа, с которым различия незначимы ( $p=0,12$ ), что может соответствовать преобладанию при данном виде энцефалита признаков разрушения клеточных мембран в острый период. Соотношение NAA/Cr также достоверно выше при энцефалите, вызванном ВПГ 1/2 ( $p=0,03$ ) в сравнении с остальными группами ГЭ, за исключением энцефалита, вызванного ЦМВ ( $p=0,29$ ), что свидетельствует о нейрональной деструкции, сопровождающей развития 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 энцефалите сочетанной герпесвирусной этиологии. Кроме того, энцефалиты, вызванные ВПГ 1/2 и ЦМВ, сопровождаются формированием большей нейрональной деструкции в сравнении с другими ГВ.

Следующий анализ включил в себя сравнение показателей мультипара-



метрической МРТ подгруппы пациентов с герпесвирусными энцефалитами моноинфекционного (n=51) и сочетанного характера инфекции (n=10) с последующим изучением различий по ФА, ИКД, МР-перфузии.

При моноинфекционном и смешанном характере ВЭ в центре и по периферии очага достоверных различий ИКД выявлено не было. Однако при смешанном характере вирусного поражения было определено повышение ИКД в белом веществе головного мозга в различных областях: в лобной доле на уровнях М1 ( $0,77 \pm 0,1 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с против  $0,86 \pm 0,09 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, p=0,04), М2 ( $0,76 \pm 0,1 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с против  $0,86 \pm 0,11 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, p=0,02) и затылочной доле ( $0,76 \pm 0,06 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с против  $0,85 \pm 0,16 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, p=0,02) на уровне базальных ганглиев, на уровне внутренней капсулы ( $0,72 \pm 0,09 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с против  $0,81 \pm 0,1 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, p=0,03), М6 лучистого венца ( $0,74 \pm 0,12 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с против  $0,85 \pm 0,1 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, p=0,04), белого вещества моста ( $0,71 \pm 0,06 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с против  $0,84 \pm 0,13 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, p<0,001), а также в области ножек мозжечка ( $0,67 \pm 0,04 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с против  $0,73 \pm 0,11 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, p=0,03), что соответствовало большему объему поражения в структурно неизмененных на Т1-ВИ и Т2-ВИ, но функционально заинтересованных анатомических областях головного мозга.

Далее оценивались показатели ФА в очаге поражения и в окружающих отделах головного мозга. Было выявлено, что показатели ФА серого и белого вещества в очаге поражения также статистически значимо не различались в зависимости от моноинфекционного или смешанного характера ГЭ. При определении ФА в различных ОИ было выявлено достоверное снижение ФА при сочетанной вирусной инфекции в области белого вещества ОИ М3 на уровне базальных ганглиев ( $0,49 \pm 0,05$  против  $0,38 \pm 0,13$ , p=0,02), М5 ( $0,50 \pm 0,07$  против  $0,37 \pm 0,16$ , p=0,03) и М6 ( $0,50 \pm 0,06$  против  $0,43 \pm 0,06$ , p=0,04) на уровне лучистого венца, а также в сером веществе среднего мозга ( $0,35 \pm 0,09$  против  $0,23 \pm 0,07$ , p=0,02). Выявленные изменения свидетельствуют о большей аксональной коммуникативной разобщенности при сочетанной вирусной инфекции.

Были проанализированы и сравнены Т2\*-перфузионные показатели в очаге у детей с ГЭ с моноинфекцией и смешанной этиологии. При анализе полученных данных определялось более значимое снижение объема кровотока relCBV ( $66,1 \pm 20,2$  против  $41,9 \pm 19,2$ , p=0,01) и скорости его relCBF ( $66,06 \pm 18,9$  против  $42,43 \pm 20,6$ , p=0,01) при смешанной этиологии ГЭ в сравнении с моноинфекцией.

Таким образом, при моноинфекционном и сочетанном характере герпесвирусной инфекции отмечалось достоверное различие показателей ИКД, ФА, а также МР-перфузии вне очага поражения, которое соответствовало более обширному и глубокому поражению вещества головного мозга при сочетанной этиологии ГЭ. Данные изменения сопровождалось более выраженными ишеми-

ческими изменениями и нарушением коммуникативности проводящих путей с соответствующим снижением ФА в окружающих очаг поражения областях головного мозга, повышением значений ИКД в тканях вне очага за счет вазогенного отека и снижением перфузионных показателей за счет обеднения микроциркуляции с формированием гипоперфузии.

#### Особенности поражений головного мозга при энтеровирусном энцефалите

Были изучены различия в показателях мпМРТ в группе ВЭ энтеровирусной этиологии (n=23). Выявлено статистически значимое увеличение ИКД в очаге в группе ЭЭ в сопоставлении с группой сравнения ( $0,83 \pm 0,18 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с против  $0,73 \pm 0,05 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с,  $p=0,03$ ) за счет характерного для данного типа ВЭ вазогенного отека, развивающегося в зоне поражения вещества головного мозга. Отмечается изменение соотношений спектров у детей с ЭЭ – имеется 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 герпесвирусами, что соответствует снижению нейрональной плотности и нарушению целостности мембран клеток в очагах воспаления при ЭЭ.

#### Особенности поражений головного мозга при клещевом энцефалите

При изучении различий в мпМРТ показателях при клещевом энцефалите (n=27) выявлен ряд особенностей. При клещевом энцефалите имело место статистически значимое повышение ИКД ( $0,86 \pm 0,16 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с против  $0,70 \pm 0,08 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с,  $p < 0,001$ ) 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. Отмечались аналогичные данные, выявленные при герпесвирусных и энтеровирусных энцефалитах, такие как изменение соотношения спектров у детей с КЭ: 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 миелиновой оболочки нервных волокон и о нейрональной деструкции при вирусном энцефалите.

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, а 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.

Значимость показателей мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в прогнозе исходов вирусных энцефалитов у детей  
Прогностическое значение ИКД в остром периоде вирусных энцефалитов у детей

При выявлении очаговых изменений в веществе головного мозга у пациента проводилось измерение значения ИКД в очаге поражения.

Были изучены показатели ИКД очага в острый период заболевания и зависимость значений от балльной оценки исходов по педиатрической шкале исходов, где 0 баллов соответствуют полному здоровью, 5 – летальному исходу, в различных очагах поражения головного мозга (Рисунок 5).

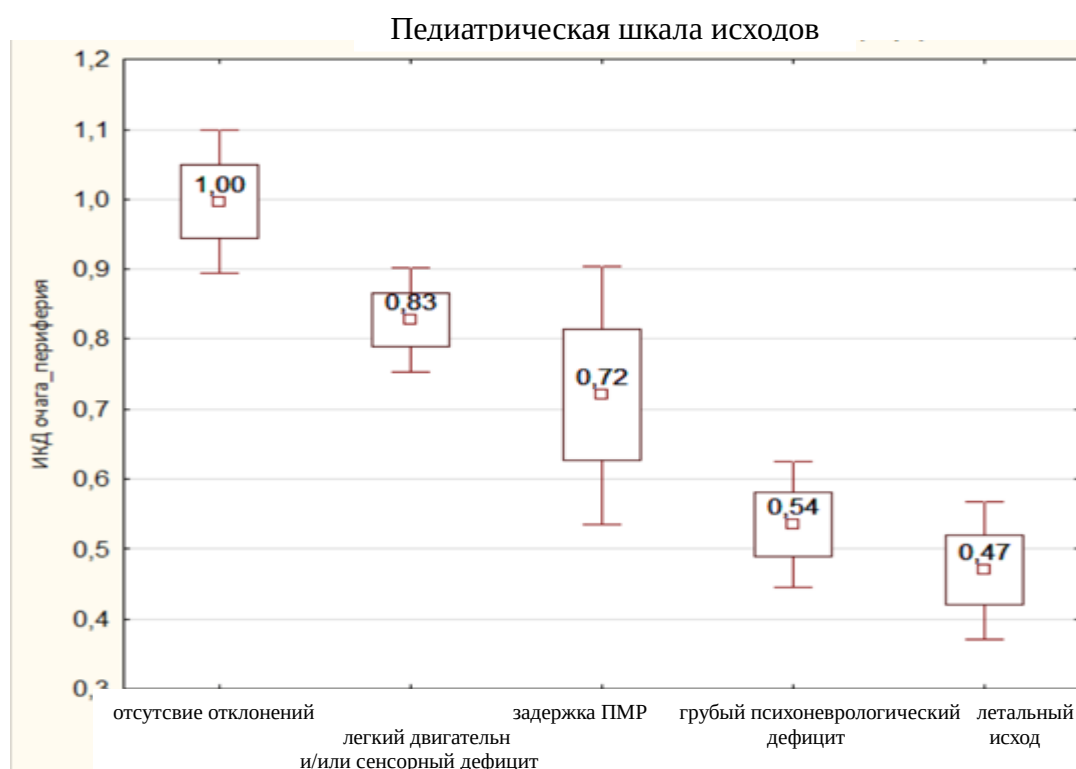


Рисунок 5 – Показатели измеряемого коэффициента диффузии по периферии очага в острый период ВЭ и зависимость значений от балльной оценки по педиатрической шкале исходов

Педиатрическая шкала исходов, включающая в себя и когнитивные признаки отклонений у пациентов, продемонстрировала определенные закономерности значений ИКД для острого периода заболевания. В группе детей с ВЭ с грубым неврологическим дефицитом и летальным исходом показатели ИКД в центре ( $0,40 \pm 0,2 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с,  $p=0,04$  и  $0,26 \pm 0,07 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с,  $p=0,01$  соответственно) и по периферии очага ( $0,54 \pm 0,11 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, и  $0,47 \pm 0,07 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с,  $p=0,03$  соответственно) вирусного поражения вещества головного мозга достоверно ниже за счет развившегося цитотоксического отека и более глубокого нейротоксического воздействия возбудителя в остром периоде.

Выявлено снижение ИКД в височной доле до  $0,42 \pm 0,09 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с,  $p < 0,001$  и серого вещества М4 на уровне лучистого венца до  $0,59 \pm 0,014 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с,  $p = 0,007$  в группе детей с летальным исходом, что свидетельствует об обширном повреждении ткани головного мозга при энцефалите крайне тяжелой степени тяжести, даже вне очага повреждения, визуализируемого на структурной МРТ.

Была проанализирована связь показателей ИКД в острый период ВЭ с оценкой исходов по шкале GMFCS (Рисунок 6). Установлено, что в очаге поражения, как в центре, так и по периферии значения ИКД, были достоверно ниже за счет цитотоксического отека в группах 4 (ИКД в центре  $0,51 \pm 0,14 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с и ИКД по периферии очага  $0,56 \pm 0,13 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с,  $p < 0,05$ ) и 5 уровня (в центре ИКД  $0,26 \pm 0,06 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с и по периферии  $0,48 \pm 0,06 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с,  $p < 0,05$ ).

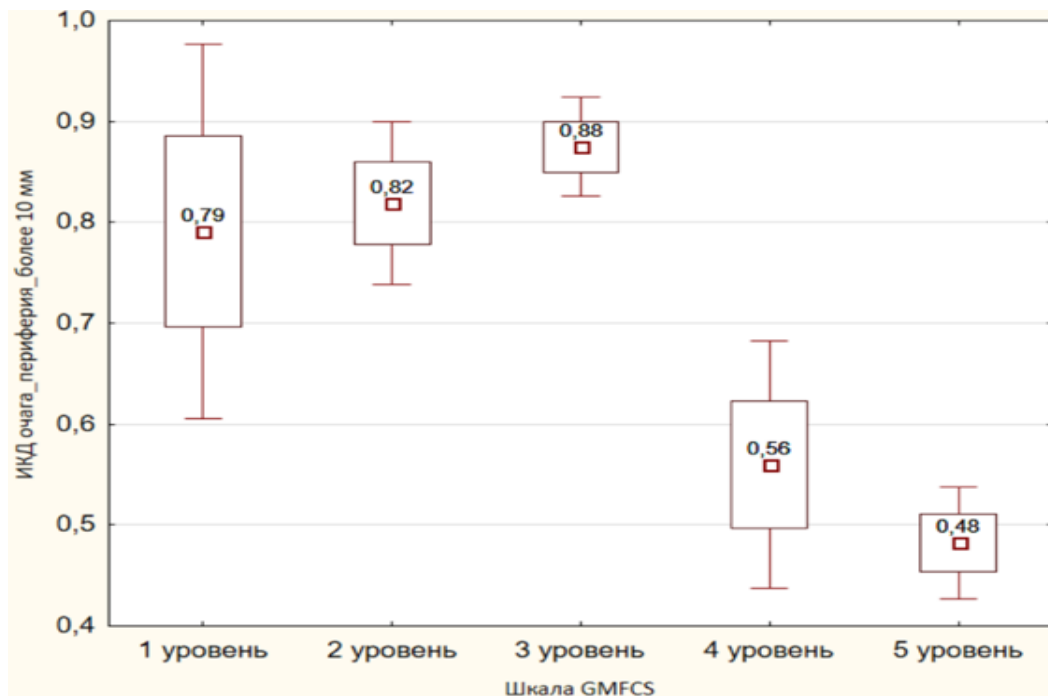


Рисунок 6 – Показатели измеряемого коэффициента диффузии очага более 10 мм по периферии и распределение их значений в соответствии со шкалой исходов GMFCS

С учетом выявленных различий было проведено разделение пациентов на 2 группы в зависимости от исхода, 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 изучались показатели ИКД в очаге. Показатели ИКД в очаге в остром периоде заболевания статистически значимо ниже у пациентов с неблагоприятным исходом ВЭ ( $0,37 \pm 0,16 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с против  $0,97 \pm 0,3 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/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 норма-

лизация показателей ИКД, что свидетельствует о регрессе вазогенного отека без развития цитотоксического (Таблица 2).

Таблица 2 – Различия значений ИКД в остром периоде ВЭ и в динамике

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

С целью выявления оптимального порогового значения ИКД для прогнозирования неблагоприятного исхода ВЭ был проведен ROC-анализ.

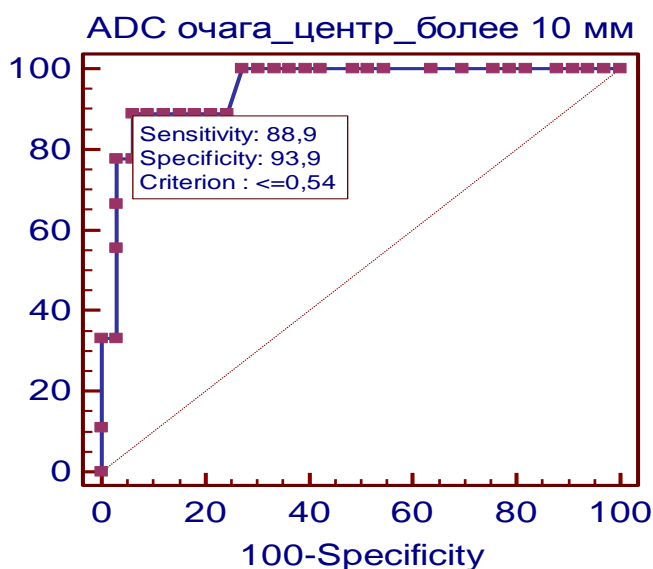


Рисунок 7 – ROC-кривая показателя изеряемого коэффициента диффузии при диагностике неблагоприятного исхода вирусного энцефалита со значениями чувствительности – 88,9%, специфичности – 93,9%

По данным проведенного ROC-анализа, значение ИКД в очаге размером более 10 мм  $\leq 0,54 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  является значимым для диагностики неблагоприятного исхода вирусного энцефалита с чувствительностью 88,9 % и специфичностью 93,9 % (AUROC = 0,95,  $p < 0,001$ ), данные значения ИКД демонстрирует развитие цитотоксического отека в очаге (Рисунок 7).

Значения ИКД в очаге размером более 10 мм  $\leq 0,54 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  является значимым для диагностики неблагоприятного негладкого течения энцефалита, что может быть использовано для оценки прогноза в остром периоде заболевания и персонализации дальнейшей тактики лечения пациентов.

#### Прогностическое значение ФА в остром периоде вирусных энцефалитов у детей

Кроме педиатрической шкалы исходов и шкалы GMFCS, для оценки исходов пациентов с ВЭ учитывались и другие характеристики. Распределение различных МР-исходов ВЭ у детей: атрофия – 28 (18%) пациентов, глиоз – 94

(60%), киста – 37 (23,7%) детей. У 9 (5,8%) человек выявлено сочетание кистозно-глиозных изменений, у 12 (7,7%) – кистозно-атрофические. Кроме того, в период поздней реконвалесценции нарушение социализации отмечалось у 40 (25,6%) детей, эписиндром – у 41(26,3%).

Было проведено изучение показателей мпМРТ в острый период вирусного энцефалита в подгруппах в зависимости от наличия кистозных изменений в исходе заболевания. Группа с кистозными изменениями составила 37(23,7%) пациентов и 119 (76,3%) - не имели кистозного поражения. Получены статистически значимые различия показателей в группе пациентов с развитием кистозных изменений и без них в период реконвалесценции при 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 соотношений метаболитов Cho/NAA в 1,66 раза ( $1,5 \pm 0,44$  против  $0,95 \pm 0,42$ ,  $p=0,03$ ), 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 очагов для прогнозирования развития кистозных изменений в исходе ВЭ проведен ROC-анализ (Рисунок 8).

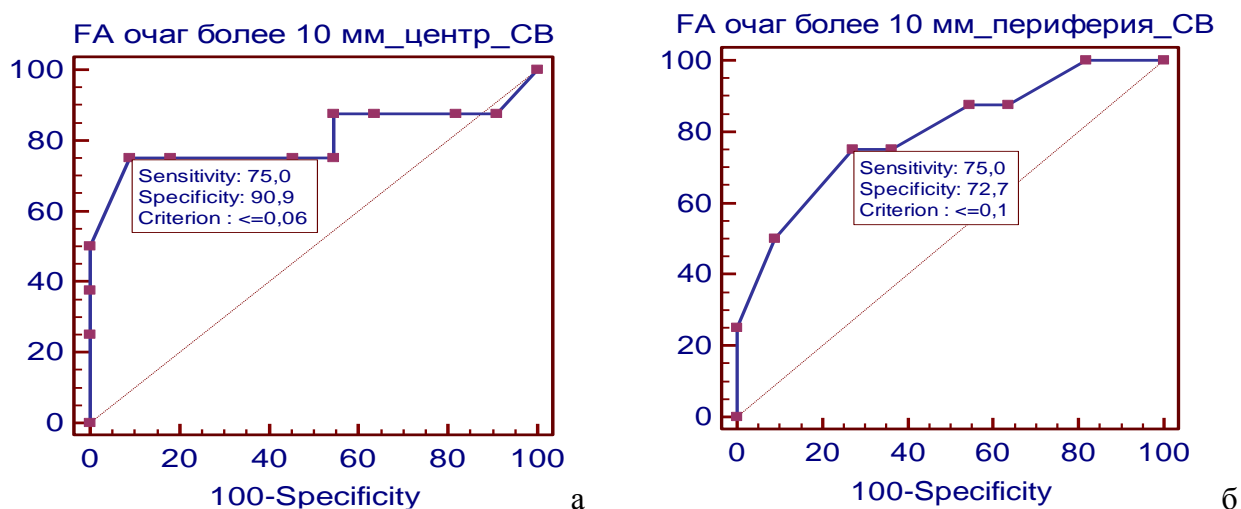


Рисунок 8 – ROC-кривая показателя фракционной анизотропии для диагностики кистозных изменений в центре очага (а) с показателями чувствительности 75,0%, специфичности 90,9% и по периферии очага(б) с показателями чувствительности 75,0%, специфичности 72,7% в остром периоде заболевания

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, данные значения могут быть использованы в рутинной клинической практике.

Математическая модель прогноза исходов вирусных энцефалитов у детей путем проведения мпМРТ

Разработана математическая формула прогнозирования исходов ВЭ у детей с помощью методик мпМРТ 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 инструмента однофакторного математико-статистического анализа расчет показателей оценки связи  $\chi^2$  Пирсона и  $\rho$  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 в форме линейных дискриминантных функций (ЛДФ), число которых равно числу классифицируемых групп.

Итоговая модель имеет вид:

- $ЛДФ1 = -66,81 + 26,88 * ИКД \text{ очага\_периферия} + 120,34 * \Phi А \text{ таламуса} + 115,33 * ИКД\_Сер\_ножки;$

- $ЛДФ2 = -62,01 + 14,05 * ИКД \text{ очага\_периферия} + 95,37 * \Phi А \text{ таламуса} + 127,69 * ИКД\_Сер\_ножки;$

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,  $\Phi А$  – фракционная анизотропия на уровне 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  $ЛДФ1 > ЛДФ2$  прогнозируется благоприятный исход, при  $ЛДФ2 > ЛДФ1$  – неблагоприятный. Точность выявления благоприятных исходов при применении данной модели составила 97%, неблагоприятных исходов – 77,8%, общий процент выявления исхода – 95,1%.

Таким образом, были выявлены показатели ИКД для прогнозирования неблагоприятного исхода ВЭ, показатели  $\Phi А$  для прогнозирования кистозных изменений в исходе ВЭ, а также сформулирована математическая модель для

прогнозирования исхода вирусных энцефалитов у детей по результатам мпМРТ в остром периоде, что может стать вспомогательным инструментом в практической работе врачей для комплексного прогнозирования вариантов исходов и способствовать коррекции тактики ведения пациента и программы реабилитации.

Основные патогенетические процессы при вирусных энцефалитах у детей, определяемые методиками мультипараметрической МРТ (Рисунки 9 и 10).

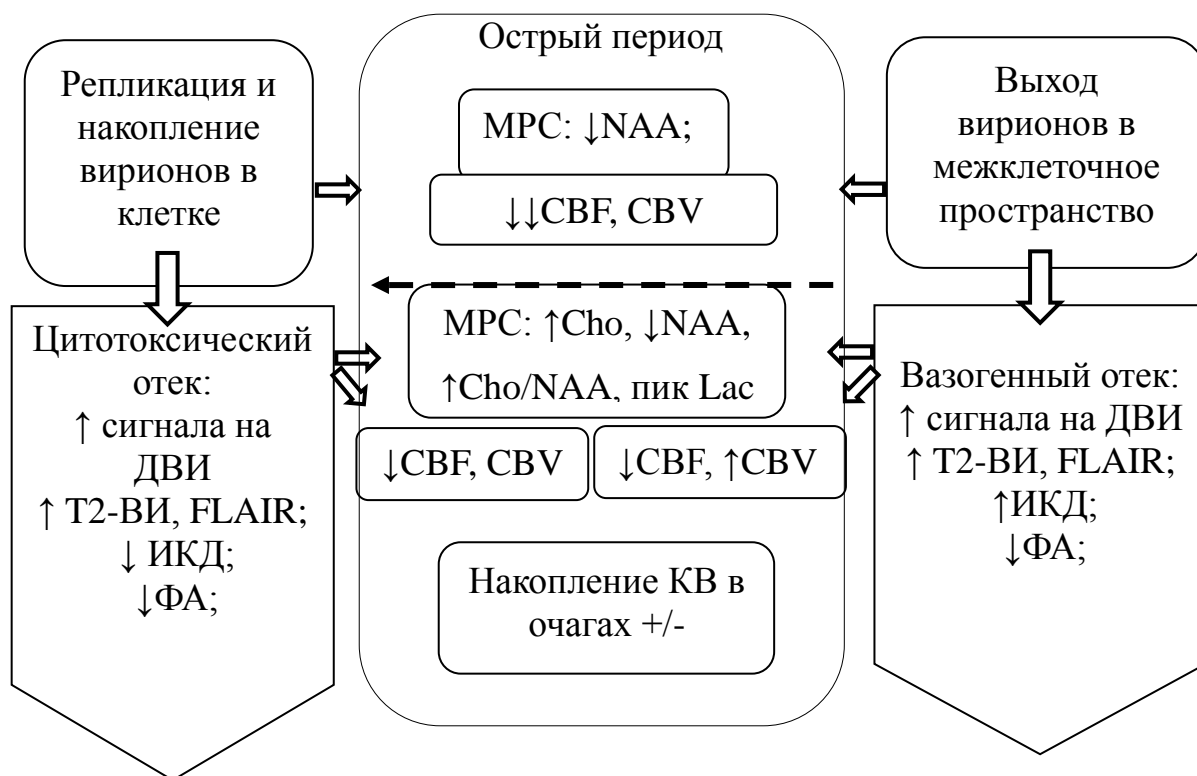


Рисунок 9 – МР-визуализация основных патогенетических процессов при ВЭ в острый период заболевания



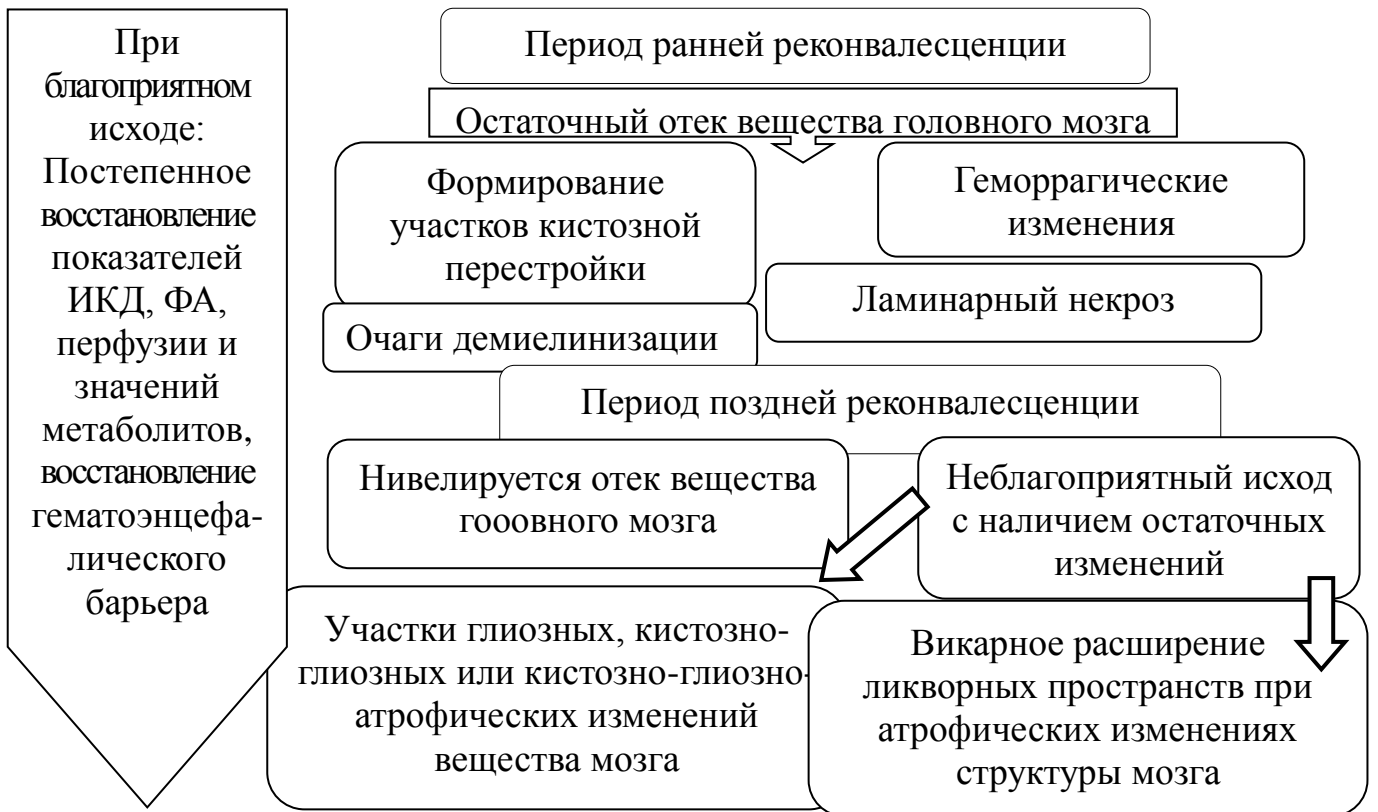


Рисунок 10 – МР-визуализация основных патогенетических процессов при ВЭ в период реконвалесценции

На клинических примерах (Рисунки 11 и 12), представлены типичные изменения ткани головного мозга при ВЭ в острый период.

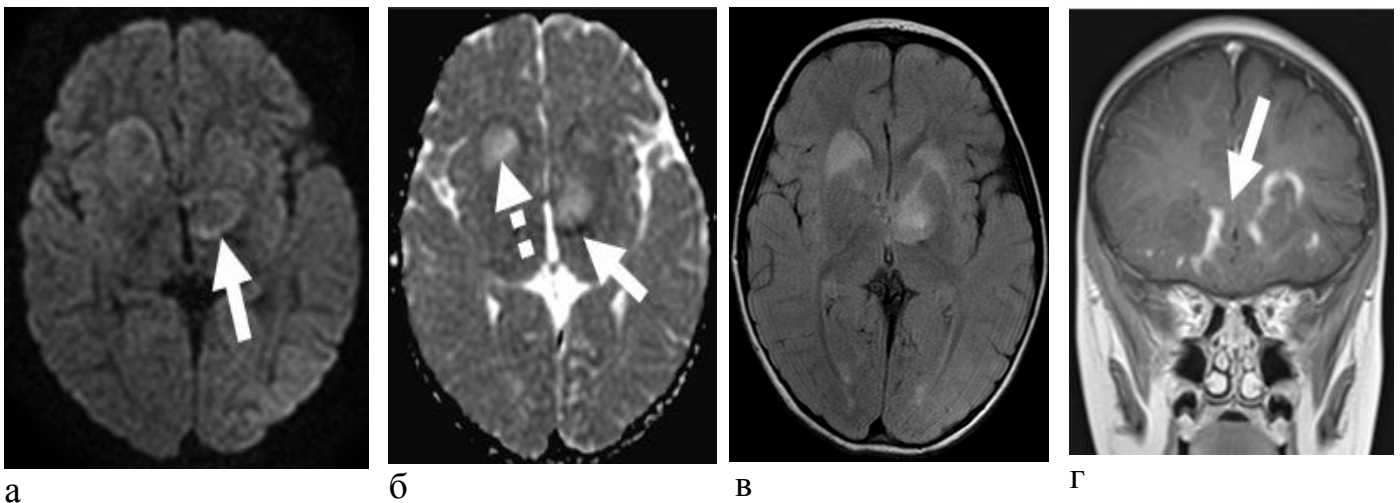


Рисунок 11 – Клинический пример, М-ва А.Д., возраст 4 года. Диагноз: ВЭ сочетанной герпесвирусной этиологии (ВГЧ 6 и ВЭБ), № и/б 166970/2018. При МРТ определяются очаги поражения в базальных ядрах слева и в перивентрикулярной области с повышенным МР-сигналом на FLAIR (в), с цитотоксическим отеком в их краевых отделах (сплошная стрелка на а - ДВИ  $b=1000$  с/мм<sup>2</sup> и б - ИКД) и вазогенным отеком в центральных отделах (пунктирная стрелка, б - ИКД), с накоплением контрастного вещества на T1 ВИ (сплошная стрелка, г)

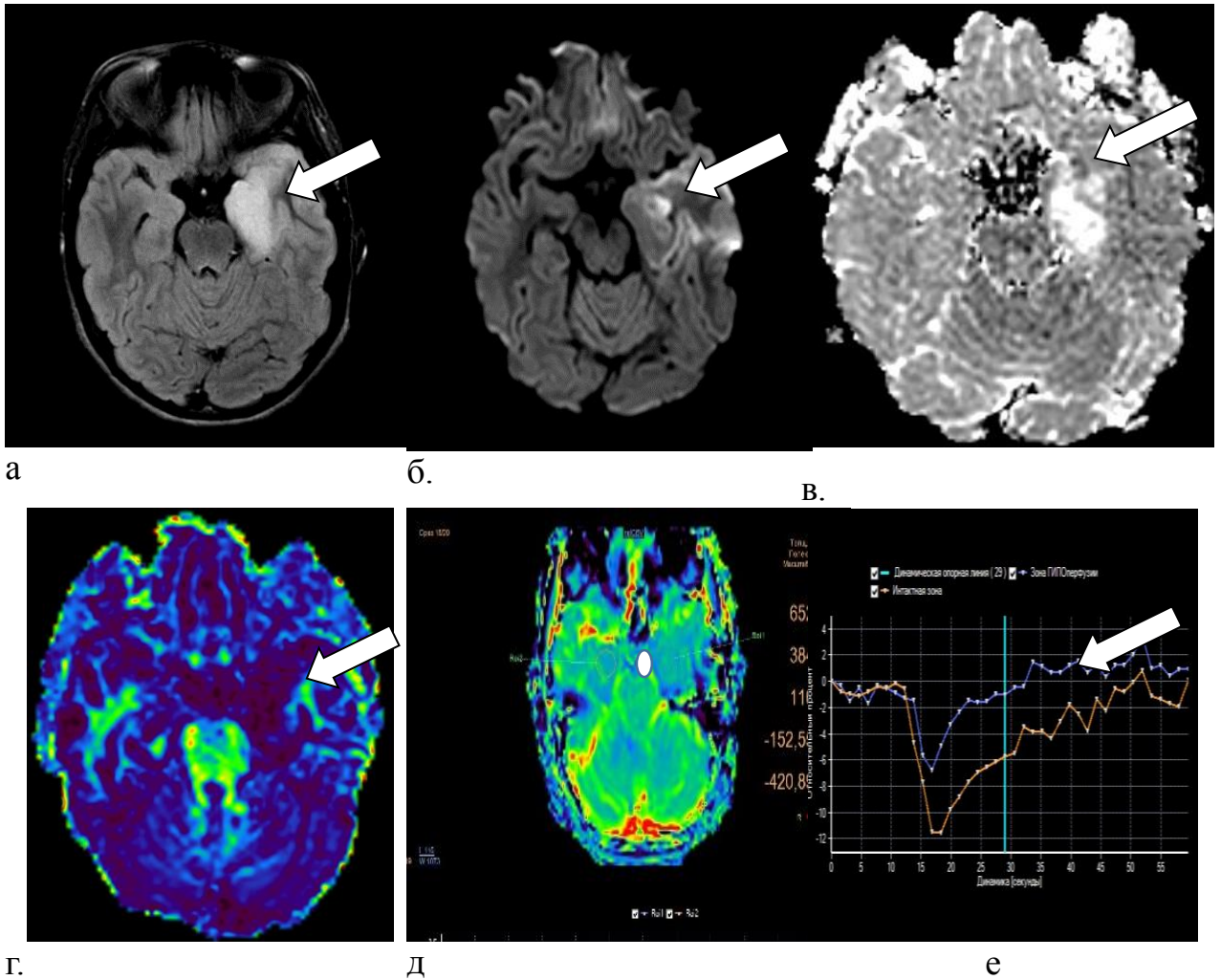


Рисунок 12 – Клинический пример, Г-ая О.М., возраст 14 лет. Диагноз: ВЭ, вызванный ВПГ 1 и 2 типа, № и/б 271976/2020. При исследовании в острый период заболевания при мпМРТ визуализируется зона структурных изменений в медиальном отделе левой височной доли с поражением серого и белого вещества в виде повышения МР-сигнала на T2-FLAIR и на ДВИ  $b=1000$  с/мм<sup>2</sup> в аксиальной плоскости (сплошная стрелка на а и б), с неоднородным повышением ИКД за счет вазогенного отека и участком сниженного коэффициента диффузии на ИКД-карте до  $0,56 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с в центре очага за счет формирующегося цитотоксического отека (сплошная стрелка, в); определяется снижение показателей фракционной анизотропии при выполнении ДТИ до 0,08 (сплошная стрелка, г) и снижение скорости (relCBF) и объема (relCBV) кровотока при проведении контрастной T2\*-перфузии (д – область измерения перфузии в очаге поражения (белая точка), е – графики прохождения контрастного препарата в очаге поражения в сопоставлении с противоположной стороной (сплошная стрелка)

Нейровизуализационная методика диагностики вирусных энцефалитов с помощью мпМРТ

Нейровизуализационная методика диагностики вирусных энцефалитов у детей с поражением ЦНС в остром периоде вирусных энцефалитов с помощью мпМРТ включает:

структурные методики:

- T2-ВИ – 3,28 мин;
- T1-ВИ 3d – 2,18 мин;
- Flair-FS-ВИ (подавление сигнала от свободной жидкости и жировой ткани) – 3,50 мин;

морфофункциональные 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\_144/288 (измерение соотношений метаболитов) – 5,50 мин;
- SWI (для визуализации отложений гемосидерина) – 1,30 мин;

контрастные методики:

- T2\*перфузия с внутривенным контрастированием (оценка скорости и объема кровотока) – 1,0 мин;
- T1-ВИ 3d с внутривенным контрастированием (для определения целостности гематоэнцефалического барьера) – 3,28 мин;
- Flair-FS-ВИ – 3,50 мин.

Нейровизуализация занимает ведущее место в оценке структурных и морфофункциональных изменений вещества головного мозга у пациентов с подозрением на вирусное поражение ЦНС, и даже может указать в некоторых случаях на специфическую этиологию процесса – с помощью характерных лучевых паттернов. Она необходима для корректировки тактики лечения, включая принятие решений для интенсификации терапии и проведения необходимых вмешательств. Суммарная характеристика изучаемых при мпМРТ показателей и их значение для клинической практики представлена в таблице 3.

Таблица 3 – 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 – $\leq 0,54 \times 10^{-3}$ мм <sup>2</sup> /с Вазогенный отек – $> 0,82 \times 10^{-3}$ мм <sup>2</sup> /с
ДТИ (ДТИ)	Снижение показателей ФА – ограничение направленного движения молекул воды вдоль пораженных нервных волокон	Отек/кистозная трансформация $\leq 0,1$ по периферии и $\leq 0,06$ в центре очага
МР-спектроскопия s2D_PRESS_	Повышение Cho (маркер целостности клеточной мембраны) Снижение NAA (производное АК, синтезируемых в нейронах и транспортируемых по аксонам) Появление пика Lac (в нормальной мозговой ткани не определяется)	маркер аденозинтрифосфатазной активности соотношение 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 вазоконстрикции Повышение компенсаторное (при нивелировании отека)	Оценка динамики перфузии и прогноз формирования кистозных изменений- гипоперфузия CBV 50% и $>$

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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование определило возрастные нормативные значения различных методик мпМРТ головного мозга у детей. Выявлены стабильно низкие значения ФА в части областей головного мозга, свидетельствующие о том, что наиболее важные центры регуляции жизнедеятельности сформированы при рождении. Основное снижение показателей ИКД в большом мозге происходит к 7 годам, а в среднем и заднем мозге – до 3 лет, что соответствует процессу созревания головного мозга. Изучены изменения соотношений метаболитов вещества головного, которые соответствуют завершению формирования нейрональной плотности к 7 годам. Полученные референсные значения делают возможным их сравнение с данными МРТ пациентов с ВЭ и позволяют оценить вовлеченность в процесс всех отделов головного мозга.

В результате исследования разработана мпМРТ у детей с вирусными энцефалитами в зависимости от периода заболевания, степени тяжести и этиологии. При сравнении МР-показателей в остром периоде ВЭ и периодов реконвалесценции отмечается повышение ИКД в очаге в динамике при цитотоксическом отеке и благоприятном исходе заболевания и, соответственно, снижение ИКД при регрессе вазогенного отека. При неуточненных ВЭ показатели ФА в очагах поражения выше, чем в очагах ВЭ с уточненной этиологией. При ГЭ было выявлено снижение значений ФА в центре и по периферии очага (по сравнению с КЭ и ЭЭ), подтверждающее нейротоксическое воздействие данной группы вирусов. Выявлено достоверное снижение значений ФА в очаге поражения, достоверное повышение соотношений Cho/NAA и снижение соотношений NAA/Cr.

При моноинфекционном и смешанном характере ГЭ достоверных различий ИКД в очагах выявлено не было, при сочетанном характере герпесвирусного поражения были зафиксированы: формирование отечных изменений в различных отделах мозга, нарушение коннективности белого вещества вне структурных очагов ВЭ и более существенное нарушение микроциркуляции. При сравнении ВЭ внутри герпетической группы выявлено относительное снижение ИКД в лобно-теменных областях при энцефалитах, вызванных ВПГ 1/2 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 ЭЭ, в сравнении с другими ВЭ, выявлено относительное снижение перфузии в сером веществе очага, высокое соотношение метаболитов Cho/NAA, что соответствует нарушению целостности клеточных мембран в очагах воспаления.

При КЭ отмечалось относительное снижение ИКД в области ножек мозжечка. Установлено значение различных методик мпМРТ 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 области М4 на уровне лучистого венца был ниже в группе детей с летальным исходом.

По данным проведенного ROC-анализа, значения ИКД в очаге размером более  $10 \text{ мм} \leq 0,54 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$  оказалось значимым для диагностики неблагоприятного течения энцефалита ( $p < 0,001$ ). Получены статистически значимые различия показателей в группе пациентов с развитием кистозных изменений и без них. По данным проведенного ROC-анализа, пороговые значения ФА в центре очага  $\leq 0,06$  ( $p = 0,02$ ) и ФА по периферии очага  $\leq 0,1$  ( $p = 0,006$ ) являются очень хорошей прогностической моделью развития кистозных изменений в острый период ВЭ.

Разработана дискриминантная модель прогнозирования исходов ВЭ у детей с помощью мп МРТ в острый период, которая может стать вспомогательным инструментом в практической работе врачей для комплексного прогнозирования вариантов исходов и способствовать коррекции тактики ведения пациента. Общая диагностическая способность модели составила 95,1%.

В работе представлена мультипараметрическая МР-визуализация основных патогенетических процессов при ВЭ у детей в виде схемы, в которой отражены основные звенья патогенеза ВЭ и сопутствующие им морфофункциональные процессы. Разработана комплексная нейровизуализационная методика мпМРТ у детей с вирусными энцефалитами в остром периоде заболевания. Внедрение полученных результатов в практику способствует совершенствованию оказания медицинской помощи детям.

## ВЫВОДЫ

1. Нормативные значения различных методик мпМРТ имеют возрастные особенности, общей тенденцией которых является скачкообразное увеличение значений фракционной анизотропии 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 кортикоспинальных 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 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 моноэтиологичного 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 ИКД  $0,82 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$  и ФА в очаге 0,2 и выше, соотношение пиков метаболитов Cho/NAA  $\leq 0,9$  ( $p < 0,05$ ). Неблагоприятными предикторами явились показатели ИКД  $\leq 0,54 \times 10^{-3} \text{мм}^2/\text{с}$  (чувствительность – 88,9% и специфичность – 93,9%;  $p < 0,001$ ), ФА  $\leq 0,06$  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 ИКД и ФА 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 гипоперфузией 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 и внедрением технологий машинного анализа данных мпМРТ головного мозга, которые позволят 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 патогномичных признаков и особенностей вирусных энцефалитов.

#### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Марченко, Н.В. Показатели фракционной анизотропии вещества головного мозга у здоровых детей: когортное исследование / Н.В. Марченко, Д.Ю. Новокшенов, Е.Ю. Шевченко и соавт. // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2022. – №3 (13). – С. 7-17.
2. Marchenko, N.V. Quantitative electroencephalography indicators in children with acute purulent meningitis / V.B. Voytenkov, A.A. Vilnitz, N.V. Skripchenko, N.V. Marchenko et al. // **Neuroscience and Behavioral Physiology.** – 2022. – V. 52, №2. – P. 315-318.
3. Марченко, Н.В. Структурная эпилепсия или рецидив герпетического энцефалита: диагностические трудности / Е.Ю. Горелик, Н.В. Скрипченко, Н.В. Марченко и соавт. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2022. – Т. 122, №5. – С. 123-127.
4. Марченко, Н.В. Поражение центральной нервной системы листериозной этиологии (клинический случай) / Д.Л. Дубицкий, В.Б. Войтенков, Н.В. Марченко // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2022. – №1 (13). – С. 80-88.
5. Марченко, Н.В. Способ нейровизуализационной диагностики степени поражения проводящих путей головного мозга при энцефалитах у детей: Пат. 2755649 С1/ Н.В. Марченко, А.С. Овчинников, М.А. Бедова и соавт. // Бюл. Изобретения. Полезные модели. – 2021. – № 26. – С. 1-13.
6. Marchenko, N.V. Clinical etiological and mri features of encephalitis in children / E.Yu. Skripchenko, N.V. Marchenko // **Proceedings of the International Conference. Science and innovations 2021: development directions and priorities.** – Melbourne, 2021. – P. 92-99.
7. Marchenko, N.V. Brain bioelectrical activity in children with acute viral encephalitis / V.B. Voitenkov, N.V. Skripchenko, N.V. Marchenko et al. // **Neuroscience and Behavioral Physiology.** – 2021. – V. 51, №3. – P. 410-413.
8. Марченко, Н.В. Клинико-этиологические и МРТ-параллели энцефалитов у детей / Е.Ю. Скрипченко, Г.П. Иванова, Н.В. Марченко и соавт. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2021. – Т. 121, №11-2. – С. 86-94.
9. Марченко, Н.В. Показатели количественной электроэнцефалографии у детей с острым гнойным менингитом / М.А. Бедова, В.Б. Войтенков, Н.В. Марченко и соавт. // **Российский кардиологический журнал.** – 2021. – Т. 26, №S5. – С. 8.

10. Марченко, Н.В. Показатели количественной электроэнцефалографии у детей с острым гнойным менингитом / В.Б. Войтенков, А.А. Вильниц, Н.В. Марченко и соавт. // **Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.** – 2021. – Т. 107, №8. – С. 1049-1056.
11. Марченко, Н.В. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике энцефалита, вызванного герпесвирусами, у детей / Н.В. Марченко, В.Б. Войтенков, Е.Ю. Горелик и соавт. // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2021. – №4 (12). – С. 23-32.
12. Марченко, Н.В. Острая COVID-19-ассоциированная двусторонняя невропатия отводящего нерва у ребёнка / В.Б. Войтенков, Е.Ю. Горелик, Н.В. Марченко и соавт. // **Журнал инфектологии.** – 2021. – Т. 13, №3. – С. 131-134.
13. Марченко, Н.В. Нейровизуализация при бактериальных менингитах у детей / Н.В. Марченко, В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко и соавт. // **Клиническая практика.** – 2021. – Т. 12, №1. – С. 72-81.
14. Марченко, Н.В. Магнитно-резонансная томография в диагностике энтеровирусных энцефалитов у детей / Н.В. Марченко, В.Б. Войтенков, Е.Ю. Горелик и соавт. // **Российский электронный журнал лучевой диагностики.** – 2021. – Т. 11, №3. – С. 35-48.
15. Марченко, Н.В. Биоэлектрическая активность головного мозга у детей с острым вирусным энцефалитом / В.Б. Войтенков, М.В. Синкин, Н.В. Марченко и соавт. // Материалы конференции «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация». – 2020. – С. 38-39.
16. Марченко, Н.В. Проблемы дифференциальной диагностики симптоматических приступов при острой инфекции и эпилепсии у детей / Е.Ю. Горелик, Н.В. Скрипченко, Н.В. Марченко и соавт. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2020. – Т. 120, №8. – С. 105-109.
17. Марченко, Н.В. Биоэлектрическая активность головного мозга у детей с острым вирусным энцефалитом / В.Б. Войтенков, М.В. Синкин, Н.В. Марченко и соавт. // **Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.** – 2020. – Т. 106, №7. – С. 890-897.
18. Марченко, Н.В. Аутоиммунный энцефалит, ассоциированный с антителами к глутаматдекарбоксилазе, в педиатрической практике / Е.Ю. Горелик, Н.В. Скрипченко, Н.В. Марченко и соавт. // **Практическая медицина.** – 2020. – Т. 18, № 3. – С. 75-81.
19. Марченко, Н.В. Ультразвуковая нейровизуализация как технология скрининговой диагностики патологии центральной нервной системы у детей / Ю.П. Васильева, Н.В. Скрипченко, Н.В. Марченко и соавт. // **Практическая медицина.** – 2020. – Т. 18, №6. – С. 83-96.

20. Марченко, Н.В. Магнитно-резонансная томография как инструмент дифференциальной диагностики при поражении ствола головного мозга у детей / Н.В. Марченко, В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко и соавт. // **Клиническая практика.** – 2020. – Т. 11, №1. – С. 81-91.
21. Марченко, Н.В. Стафилококковый менингит как осложнение гнойного эпидурита / Н.В. Скрипченко, К.В. Маркова, Н.В. Марченко и соавт. // **Российский неврологический журнал.** – 2020. – Т. 25, №3. – С. 34-39.
22. Марченко, Н.В. Церебральный инсульт у ребенка с инвазивной формой гемофильной инфекции / А.А. Вильниц, Н.В. Скрипченко, Н.В. Марченко // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.** – 2019. – Т. 98, №1. – С. 254-258.
23. Марченко, Н.В. Компьютерная томография в диагностике острых гнойных менингитов у детей / Н.В. Марченко, В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко и соавт. // **Журнал инфектологии.** – 2019. – Т. 11, №1. – С. 81-82.
24. Марченко, Н.В. Современные методики мониторинга внутричерепного давления / Б.В. Остапенко, В.Б. Войтенков, Н.В. Марченко и соавт. // **Медицина экстремальных ситуаций.** – 2019. – Т. 21, №4. – С. 472-785.
25. Марченко, Н.В. Магнитно-резонансная томография как инструмент прогнозирования при энцефалитах у детей / Н.В. Марченко, В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко и соавт. // **Клиническая практика.** – 2019. – Т. 10, №3. – С. 55-60.
26. Марченко, Н.В. 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.
27. Марченко, Н.В. Дифференциальная диагностика демиелинизирующих заболеваний нервной системы у детей: клинический случай х-сцепленной аденолейко-дистрофии / Е.Ю. Скрипченко, Н.В. Скрипченко, Н.В. Марченко и соавт. // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.** – 2017. – Т. 62, №4. – С. 81-87.
28. Марченко, Н.В. Трудности дифференциальной диагностики очагового поражения центральной нервной системы у детей (клинический случай) / Е.Ю. Скрипченко, А.А. Вильниц, Н.В. Марченко и соавт. // **Русский журнал детской неврологии.** – 2017. – Т. 12, №4. – С. 63-73.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВВО – вирус ветряной оспы  
ВГЧ – вирус герпеса человека  
ВИ – взвешенное изображение  
ВПГ – вирус простого герпеса  
ВЭ – вирусный энцефалит  
ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения  
ДТИ – диффузионно-тензорные изображения  
ИКД – измеряемый коэффициент диффузии  
КЭ – клещевой энцефалит  
МР – магнитно-резонансная (ое, ые)  
МРС – магнитно-резонансная спектроскопия  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
ФА – фракционная анизотропия  
ЭЭ – энтеровирусный энцефалит  
CBV – объем мозгового кровотока  
CBF – объемная скорость кровотока  
FLAIR – (fluid attenuation inversion recovery) – последовательность «инверсия-восстановление» с подавлением сигнала от жидкости  
GMFCS – классификация больших моторных функций  
NAA – N-ацетиласпартат  
SWI – (susceptibility weighted imaging) – изображение взвешенное по магнитной восприимчивости