



ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА ПРИ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТАХ У ДЕТЕЙ

© Н.В. Скрипченко^{1,2}, Е.С. Егорова¹, А.А. Вильниц^{1,2}, Е.Ю. Горелик¹

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Скрипченко Н.В., Егорова Е.С., Вильниц А.А., Горелик Е.Ю. Особенности поражения сосудистого русла при гнойных менингитах у детей // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 5. – С. 27–35. <https://doi.org/10.17816/PED12527-35>

Поступила: 18.08.2021

Одобрена: 23.09.2021

Принята к печати: 27.10.2021

Актуальность. Гнойные менингиты занимают одно из важных мест в структуре нейроинфекционных заболеваний у детей и входят в первую десятку причин летальных исходов. Актуальность изучения клиники, патогенеза гнойных менингитов у детей обусловлена тяжестью течения, высокими показателями инвалидизации и летальных исходов (8–39 %). Повреждение сосудистого русла при нейроинфекциях, в том числе при гнойных менингитах, является обязательным компонентом патогенеза заболевания в связи с преимущественно гематогенным путем распространения возбудителей. Проникновение микроорганизмов через гематоэнцефалический барьер в полость черепа и их гематогенная интратекальная циркуляция обуславливают поражение церебральных вен и артерий, приводя к развитию васкулопатий и васкулитов.

Цель: определить особенности сосудистых нарушений при гнойных менингитах у детей.

Материалы и методы. Обследовано 100 детей с гнойными менингитами в возрасте от 1 года до 17 лет 11 мес., за период с 2009 по 2020 г. Всем больным проводился неврологический мониторинг, этиологическая верификация диагнозов, определение маркеров эндотелиальной дисфункции в крови (Д-димера и десквамированных эндотелиоцитов), а также магнитно-резонансная томография головного мозга и магнитно-резонансная ангиография.

Результаты. Доказано комплексное поражение сосудистой системы при гнойных менингитах у детей, связанное с нарушением как структурных, так и функциональных свойств сосудистой стенки, а также повреждением сосудодвигательной функции эндотелия.

Выводы. При гнойных менингитах имеет место повреждение сосудистого русла в виде системного васкулита, в том числе церебральных сосудов, о чем свидетельствует наличие как маркеров повреждения эндотелия (десквамированных эндотелиоцитов и Д-димера), так и изменений при проведении магнитно-резонансной томографии-ангиографии.

Ключевые слова: дети; гнойный менингит; васкулит; васкулопатия; Д-димер; десквамированные эндотелиоциты.

FEATURES OF THE LESION OF THE VASCULAR BED IN PURULENT MENINGITIS IN CHILDREN

© Natalya V. Skripchenko^{1,2}, Ekaterina S. Egorova¹, Alla A. Vilnits^{1,2}, Evgeniy Yu. Gorelik¹

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

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Skripchenko NV, Egorova ES, Vilnits AA, Gorelik EYu. Features of the lesion of the vascular bed in purulent meningitis in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(5):27-35. <https://doi.org/10.17816/PED12527-35>

Received: 18.08.2021

Revised: 23.09.2021

Accepted: 27.10.2021

Background. Purulent meningitis occupies one of the important places in the structure of neuroinfectious diseases in children and is the top ten places among the causes of death. The relevance of their study is due to the severity of the course, high rates of disability and deaths (8–39%). Damage to the vascular bed during neuroinfections, including purulent meningitis, is a mandatory component due to the predominantly hematogenous pathway of pathogens. The penetration of microorganisms through the blood-brain barrier into the cranial cavity and their hematogenous intrathecal circulation cause damage to the cerebral veins and arteries, leading to the development of vasculopathies and vasculitis.

Aim: To determine the features of vascular disorders in purulent meningitis in children.

Materials and methods. 100 children with purulent meningitis were examined, aged from 1 to 17 years 11 months, for the period since 2007 to 2020. All patients underwent neurological monitoring, etiological verification of diagnoses, determination of markers of endothelial dysfunction in the blood (D-dimer and desquamated endothelial cells), as well as MRI of the brain and MRI angiography.

Results. A complex lesion of the vascular system in purulent meningitis in children was proved, associated with both structural and functional properties of the vascular wall, as well as damage to the vasomotor function of the endothelium.

Conclusions. With purulent meningitis, there is damage to the vascular bed in the form of systemic vasculitis, including cerebral vessels, as evidenced by the presence of both markers of endothelial damage (desquamated endothelial cells and D-dimer) and changes in MRI and MRI angiography.

Keywords: children; purulent meningitis; vasculitis; vasculopathy; D-dimer; desquamated endothelial cells.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гнойные менингиты (ГМ) занимают лидирующее место в структуре нейроинфекционных заболеваний у детей и входят в первую десятку причин летальных исходов [10]. Частота ГМ в Санкт-Петербурге составляет в среднем 5,9 на 100 тыс. детского населения в год. Общая летальность от этих заболеваний колеблется от 3,7 до 10 %, а при тяжелом течении у детей грудного возраста она возрастает до 45 % [8]. Актуальность изучения ГМ обусловлена тяжестью течения, высокими показателями инвалидизации и летальных исходов (8–39 %) [6, 11].

Бактерии, попавшие в кровеносное русло по сосудистому сплетению, преодолевают гематоэнцефалический барьер. Происходит вовлечение в инфекционный процесс всех сосудов, в том числе церебральных. В результате формируются неровности стенок, фокальные дилатации и окклюзии ветвей артерий, очаговое воспаление паренхимы, тромбозы синусов, корковых вен, с развитием васкулитов и васкулопатий [3]. Под васкулитом понимают патологический процесс, характеризующийся воспалением и некрозом сосудистой стенки, приводящий к ишемическим и/или геморрагическим изменениям органов и тканей. В зарубежной литературе описаны васкулиты, возникающие на фоне ГМ как у взрослых, так и у детей [16]. При васкулопатиях отсутствуют четкие морфологические признаки воспалительно-клеточной инфильтрации сосудистой стенки и периваскулярного пространства.

В сосудистом русле микроорганизмы контактируют с эндотелием сосудов, вызывая его повреждение, опосредованное медиаторами воспаления, в результате чего нарушаются функции сосудов. Истощение антитромботической функции поврежденных клеток эндотелия приводит к выработке тканевого тромбопластина, что, в свою очередь, обуславливает агрегацию тромбоцитов, выработку тромбина и увеличение свертывающей способности крови. Имеют место повреждения как внутри сосуда, так и снаружи, обусловленные

тесным контактом церебральных сосудов с арахноидальной оболочкой, вовлеченной в воспалительный процесс. Изменения сосудистой стенки приводят к сужению просвета сосудов, повышенной коагуляции из-за воздействия провоспалительных цитокинов на поверхность эндотелия и изменения вазомоторного тонуса. Ткань мозга становится подверженной гипоксии, что, в свою очередь, приводит к развитию церебральной ишемии, формированию инфарктов и, как следствие, неврологическому дефициту в исходе заболевания.

Считается, что церебральные поражения сосудов, вызванные ГМ, проходят 3 фазы. На начальном этапе появляется вазоспазм, вызванный скоплением гнойного материала в субарахноидальном пространстве, далее следует некроз сосудистой стенки, который приводит к вазодилатации. На заключительном этапе отмечаются субэндотелиальный отек и пролиферация гладких мышц, что, в конечном итоге, вызывает стеноз сосуда [2].

Цереброваскулярные осложнения возникают более чем у трети больных ГМ. Они могут появляться как в начале заболевания, так и в остром периоде, и даже отсроченно, после лечения, и чаще всего имеют неблагоприятные исходы [19], что определяет актуальность их своевременной диагностики, профилактики и лечения. Наиболее часто встречаются васкулиты при менингитах, вызванных пневмококковой и гемофильной инфекцией, что обусловлено тропностью этих возбудителей к эндотелиальным клеткам церебральных сосудов.

Диагноз церебрального васкулита устанавливается на основании результатов клинического, лабораторного и нейровизуализационного [магнитно-резонансная томография (МРТ), ангиография] исследований.

При неврологическом осмотре у пациентов с церебральным васкулитом можно выявить сенсорный и когнитивный дефицит, изменение личности, аффективные или психотические расстройства. Клинические проявления зависят от локализации поражения, площади и объема церебрального поражения [14].

В диагностике васкулитов некоторую информацию о степени эндотелиального поражения дает метод определения десквамированных (циркулирующих) эндотелиоцитов (ДЭЦ) в крови, уровень которых в норме составляет 2–4 кл./мкл, но при этом невозможно разграничить, какие именно сосуды вовлечены в патологический процесс, — интра- или экстрацеребральные. В связи с тем что эндотелиальная дисфункция сопровождается изменениями в системе гемостаза, одним из показателей тромбообразования является продукт распада фибрина — Д-димер, повышение которого наблюдается при различных патологических состояниях: кровоизлияниях, синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), тромбофлебите, тромбоэмболии и проч. Оценка показателей Д-димера позволяет диагностировать ситуации, сопровождающиеся повышенным тромбообразованием, мониторировать эффективность проводимой терапии [1].

Маркером эндотелиального повреждения являются эндотелиальные клетки сосудов микроциркуляторного русла, конституционально экспрессирующие маркер клеточной дифференцировки CD31 [18], а маркер непосредственного повреждения мозговой ткани — выявление S100-позитивных клеток, которые экспрессируются только в клетках нейrogenного происхождения [7].

На ранних этапах изменения в сосудах диагностируются при проведении транскраниального дуплексного сканирования (ТКДС), а также нейровизуализации. ТКДС при ГМ выявляет снижение линейной скорости кровотока в бассейнах мозговых артерий, а также изменение толщины комплекса интима-медиа.

Наличие на МРТ признаков ишемического или геморрагического инсульта позволяет диагностировать церебральный васкулит [5].

Посмертно диагностировать васкулит церебральных сосудов позволяет исследование аутопсийного материала, в котором выявляются множественные мелкие ишемические инфаркты в кортикальных и субкортикальных областях, не диагностируемые прижизненно [1].

Эндотелиальная дисфункция, церебральная ишемия, грубые метаболические нарушения при ГМ обосновывают необходимость их своевременной диагностики и коррекции для улучшения исходов заболевания.

Цель исследования — определить особенности сосудистых нарушений при ГМ у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование 100 детей с ГМ в возрасте от 1 мес. до 17 лет 11 мес., находив-

шихся на лечении в отделениях нейроинфекций и органической патологии нервной системы, реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в период с 2009 по 2020 г. Критерии включения детей в исследование: наличие инфекционного синдрома, общемозговой, менингеальной симптоматики.

Клинико-неврологическое обследование пациентов проводили при поступлении в стационар, а также ежедневно на протяжении всего периода госпитализации. Оценивали уровень сознания, выраженности интоксикационного синдрома, а также общемозговых, менингеальных и очаговых симптомов. Этиология ГМ подтверждалась стандартными методами в лаборатории микроэкологии. Для определения эндотелиальной дисфункции проводилось определение количества ДЭЦ в сыворотке крови по методу J. Hladovec (1978) в модификации Н.Н. Петрищева и Т.Д. Власова [4].

Склонность к тромбообразованию определялась количественным содержанием Д-димера в крови. Применяли метод латексной агглютинации с использованием тест-полосок D-Dimer Test (F. Hoffman-La-Roche Ltd., Швейцария) на иммунохимическом экспресс-анализаторе Cardiac Reader (Roche Diagnostics, Швейцария). Исследование Д-димера и ДЭЦ проводилось 3-кратно: при поступлении, через 21 и 45 дней от начала заболевания.

При поступлении, а также в динамике заболевания пациентам проводили транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга на ультразвуковых аппаратах Toshiba Xario SSA-660A и Aloka SSD-3500 (Toshiba, Япония), которое включало исследование сосудов каротидного бассейна.

В остром периоде ГМ была выполнена МРТ головного мозга на сверхпроводящем магнитном томографе Signa Echo-Speed 1,5 Тл (General Electric, США). Программа лучевого обследования состояла из следующих импульсных последовательностей: SE, FSE, IR, FLAIR и DWI для получения PD, T1- и T2-взвешенных изображений в 3 плоскостях. Всем пациентам проводилось контрастное усиление изображения с использованием препарата Омнискан в дозе 0,2 мг/кг, вводимого внутривенно, а также бесконтрастная МР-ангиография сосудов головного мозга.

В ходе исследования оценивались сроки нормализации количества ДЭЦ и Д-димера.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Microsoft Excel 2007. Анализ полученных результатов выполняли с помощью персонального компьютера с применением пакета прикладных программ Statistica 7. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием непараметрических методов вариационной статистики. Проводился

расчет средних величин, стандартного отклонения. Для оценки достоверности различий применялся *F*-критерий Фишера, χ^2 Пирсона, *t*-критерий Стьюдента, различия считали значимыми при $p < 0,05$. Результаты проводимых клинических и лабораторных исследований также оценивали в динамике методом парного корреляционного теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ этиологической структуры менингитов показал, что преобладала менингококковая (57 %) и гемофильная (20 %) инфекции, реже пневмококковая (8 %).

Менингиты менингококковой этиологии чаще регистрировались у детей 3–7 лет (71,0 %), в то время как у детей раннего возраста в 36,0 % случаев были выявлены гемофильные менингиты (HibM).

Наиболее тяжело протекали менингиты менингококковой и гемофильной этиологии преимущественно у подростков, что, вероятно, обусловлено наличием гормональной перестройки организма в пубертатном периоде.

Клинические особенности ГМ зависели от этиологии заболевания. Клиническая картина менингококковых менингитов характеризовалась остро развившейся интоксикацией. В 90 % случаев заболевание начиналось с высокой лихорадки, до 39–40 °С, нарастающей вялости, общемозговых симптомов. У 80 % детей отмечалась клиника септического шока. Начало HibM у 60 % детей было острым, у 20 % — сверхострым. Однако у группы детей от 5 мес. до 3 лет в 25 % наблюдений развитию ГМ предшествовали симптомы острой респираторной инфекции, что свидетельствовало о подостром развитии заболевания. В 49 % случаев пациенты имели признаки нарушения сознания до сопора, а в 60 % — очаговую неврологическую симптоматику. Пневмококковые менингиты у всех детей характеризовались острейшим началом, бы-

стрым нарастанием интоксикации и формированием отека головного мозга. Характерны были резко выраженные менингеальные симптомы.

В 30 % случаев ГМ у детей имели среднетяжелую, в 51 % — тяжелую, а в 19 % — крайне тяжелую форму заболевания.

Исходы ГМ зависели от степени тяжести заболевания. При средней и тяжелой формах ГМ выздоровление имело место в 68 и 30 % случаев соответственно, тогда как при ГМ крайне тяжелой формы у 89,5 % детей отмечалось затяжное течение болезни с формированием неврологического дефицита разной выраженности.

Показатели ДЭЦ в остром периоде ГМ были повышенными, однако максимальные их показатели были выявлены при ГМ менингококковой и гемофильной этиологии ($13,23 \pm 0,52$ и $9,97 \pm 0,57$ клеток в 100 мкл соответственно). При менингитах пневмококковой и неуточненной этиологии также отмечалось увеличение содержания ДЭЦ в остром периоде заболевания, однако значения были ниже: $7,2 \pm 0,52$ и $4,94 \pm 0,86$ кл./мкл соответственно. Высокие показатели количества ДЭЦ отмечались до 45-го дня при ГМ менингококковой, гемофильной и пневмококковой этиологии.

В ходе проведенного исследования выявлены достоверные отличия показателей ДЭЦ в остром периоде в зависимости от возраста. У детей 1-го года жизни и раннего дошкольного возраста (до 2 лет 11 мес.), а также дошкольников (3–7 лет) в остром периоде ГМ показатели ДЭЦ были выше, чем у подростков (12–17 лет) и составляли в среднем $9,2 \pm 0,48$ кл./мкл. Однако в динамике заболевания у пациентов до 7 лет нормализация показателей ДЭЦ к 45-му дню соответствовала нормальным значениям, тогда как у детей подросткового возраста, при относительно невысоких значениях ДЭЦ ($7,1 \pm 0,79$ кл./мкл) в остром периоде заболевания, к 45-му дню сохранялись достоверно высокие значения показателей повреждения эндотелия (табл. 1).

Таблица 1 / Table 1

Динамика изменений показателей количества десквамированных (циркулирующих) эндотелиоцитов (ДЭЦ) при гнойных менингитах в зависимости от возраста ($n = 100$)
Dynamics of changes in the indices of the number of desquamated endothelial cells (DEC) in purulent meningitis, depending on age ($n = 100$)

Возраст, лет / Age, years	Количество / Number	Количество ДЭЦ, кл./мкл / DEC quantity, cells/mcl		
		острый период (1–3-й день) / acute period (1–3 days)	21-й день / days	45-й день / days
1 мес. – 2 г. 11 мес. / 1 month – 2 years 11 months	25	$9,1 \pm 0,44$	$6,38 \pm 0,34^*$	$4,3 \pm 0,25^*$
3–7 лет / years	55	$9,2 \pm 0,48$	$6,35 \pm 0,35^*$	$4,6 \pm 0,24^*$
12–17 лет / years	20	$7,6 \pm 0,68$	$7,3 \pm 0,65$	$6,9 \pm 0,57$

* $p < 0,05$.

Таблица 2 / Table 2

Динамика количества десквамированных (циркулирующих) эндотелиоцитов (ДЭЦ) при гнойных менингитах в зависимости от степени тяжести заболевания ($n = 100$)

Dynamics of the number of desquamated endothelial cells (DEC) in purulent meningitis, depending on the severity of the disease ($n = 100$)

Тяжесть гнойного менингита / Severity of purulent meningitis	Количество / Number	Количество ДЭЦ, кл./мкл / DEC quantity, cells/mcl		
		острый период (1–3-й день) / acute period (1–3 days)	21-й день / days	45-й день / days
Среднетяжелая / Moderate	30	7,6 ± 0,71	5,6 ± 0,53	4,2 ± 0,33
Тяжелая / Heavy	51	8,9 ± 0,85*	7,9 ± 0,83*	6,6 ± 0,62*
Крайне тяжелая / Extremely hard	19	9,9 ± 1,08*	9,2 ± 0,77*	8,3 ± 0,74*

* Различия $p < 0,05$ относительно среднетяжелой формы гнойного менингита.

* Differences $p < 0.05$ in the relative to moderate form of purulent meningitis.

Таблица 3 / Table 3

Динамика изменений показателей количества Д-димера при гнойных менингитах в зависимости от возраста ($n = 100$)

Dynamics of changes in indicators of the amount of D-dimer in purulent meningitis, depending on age ($n = 100$)

Возраст, лет / Age, years	Количество / Number	Д-димер, мкг/л / D-dimer, mcg/l		
		острый период (1–3-й день) / acute period (1–3 days)	21-й день / days	45-й день / days
1 мес. – 2 г. 11 мес. / 1 month – 2 years 11 months	25	1312,83 ± 125,41	425,30 ± 94,08*	419,73 ± 42,61*
3–7 лет / years	55	2031,93 ± 231,79*	685,98 ± 181,12*	421,64 ± 45,39*
12–17 лет / years	20	1998,45 ± 211,33*	694,91 ± 310,53*	710,95 ± 295,12*

* $p < 0,05$.

Таблица 4 / Table 4

Динамика показателей Д-димера при гнойных менингитах в зависимости от степени тяжести заболевания ($n = 100$)

Dynamics of D-dimer indices in purulent meningitis, depending on the severity of the disease ($n = 100$)

Тяжесть гнойного менингита / Severity of purulent meningitis	Количество / Number	Д-димер, мкг/л / D-dimer, mcg/l		
		острый период (1–3-й день) / acute period (1–3 days)	21-й день / days	45-й день / days
Среднетяжелая / Moderate	30	1238,13 ± 187,46	512,085 ± 132,54	275,98 ± 138,13
Тяжелая / Heavy	51	1850,35 ± 345,84	756,74 ± 354,94*	612,35 ± 257,31*
Крайне тяжелая / Extremely hard	19	2356,76 ± 589,02	1750,75 ± 439,05*	985,01 ± 461,84*

* Различия $p < 0,05$ относительно среднетяжелой формы гнойного менингита.

* Differences $p < 0.05$ in the relative to moderate form of purulent meningitis.

Тяжесть заболевания соответствовала деструктивным изменениям в эндотелии сосудов. При среднетяжелой форме заболевания средние показатели ДЭЦ в остром периоде были достоверно меньше, чем при тяжелой и крайне тяжелой, и составляли $7,6 \pm 0,71$, $8,9 \pm 0,85$ и $9,9 \pm 1,08$ кл./мкл соответственно. В динамике заболевания, при тяжелой и крайне тяжелой форме ГМ повышенные значения ДЭЦ сохранялись длительно, вплоть до 45-го дня (табл. 2).

Исследование маркера тромбообразования (Д-димера) показало его достоверное нарастание в остром периоде заболевания при ГМ различной этиологии, однако максимальные значения были выявлены при ГМ гемофильной

($2045,91 \pm 346,00$ мкг/л) и менингококковой этиологии ($1978,34 \pm 196,24$ мкг/л).

При исследовании количества Д-димера в зависимости от возраста максимальные показатели выявлены у детей дошкольного (3–7 лет) и подросткового (старше 12 лет) возраста ($2031,93 \pm 231,79$ и $1998,45 \pm 211,33$ мкг/л соответственно). При исследовании динамики изменения показателей во всех возрастных группах к 21-му дню от начала заболевания отмечалось снижение Д-димера в 3–3,5 раза (табл. 3).

Установлена зависимость показателей Д-димера и от тяжести заболевания: чем тяжелее протекало заболевание, тем выше был показатель тромбообразования (табл. 4).



Рис. 1. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга ребенка, 1 год 9 мес. Диагноз: «Гнойный менингит гемофильной этиологии. Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне правой среднечерепной артерии». Режим T2-ВИ. В базальных структурах справа определяется зона высокой интенсивности сигнала размерами 1,8 × 1,2 × 1,4 см с нечеткими контурами. В базальных отделах слева – лакунарная киста размерами 1,4 × 0,9 × 1,1 см

Fig. 1. MRI of a child, 1,9 years old. Diagnosis: Purulent meningitis of hemophilic etiology. Acute ischemic cerebral circulation disorder in the basin of the right middle cerebral artery. T2-VI mode. In the basal structures on the right, a zone of high signal intensity with dimensions of 1.8 × 1.2 × 1.4 cm with fuzzy contours is determined. In the basal regions on the left – a lacunar cyst measuring 1.4 × 0.9 × 1.1 cm

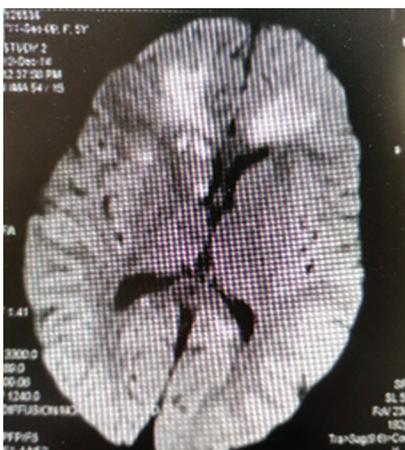


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма головного мозга ребенка, 2 года 4 мес. На DWI множественные инфаркты мозолистого тела и правого хвостатого ядра

Fig. 2. MRI of a child, 2,4 years old. The DWI shows multiple infarctions of the corpus callosum and the right caudate nucleus

Транскраниальное дуплексное сканирование сосудов головного мозга при ГМ у 90 % детей выявило снижение линейной скорости кровотока в бассейне задней и средней мозговых артерий, у 28 % опреде-

лялось утолщение комплекса интима-медиа, что свидетельствовало об изменении просвета сосуда в связи с воспалительными изменениями в его стенке.

МРТ головного мозга детей показало в 90 % случаев расширение субдурального пространства за счет патологического скопления жидкости на PD, T1 и T2-ВИ. При внутривенном введении контрастного препарата у всех пациентов отмечалось утолщение и избирательное повышение интенсивности сигнала от оболочек головного мозга на постконтрастных изображениях, что свидетельствовало о повреждении сосудистого русла и нарушении проницаемости гематоэнцефалического барьера.

У 23 % детей с ГМ гемофильной и менигококковой этиологии выявлены очаги патологического МР-сигнала, обусловленного васкулитом с развитием множественных мелких зон ишемии различных размеров, округлой или овальной формы, с нечеткими контурами, которые локализовались как в субкортикальных, так и в перивентрикулярных отделах белого вещества (рис. 1).

Проведение DWI МРТ у 63 % детей показало наличие множественных двусторонних очагов инфарктов, вероятнее всего развившихся вследствие васкулита мелких сосудов (рис. 2).

При проведении бесконтрастной ангиографии у 34 % пациентов имели место лучевые находки в виде: гипоплазии (14 %), асимметрии (18 %) и патологической извитости (5 %) задней мозговой артерии, передней мозговой артерии, позвоночных артерий, вариантов разомкнутого виллизиева круга (3 %), а также задней трифуркации внутренней сонной артерии (2 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов позволяет говорить о выраженном повреждении эндотелия сосудов общециркуляторного русла (генерализованный васкулит) и мозговых оболочек под действием бактериальных агентов, вызывающих «цитокиновый взрыв» с развертыванием каскада воспалительных реакций организма [15, 21]. Несмотря на проведение этиотропной антибактериальной терапии, длительно существующие высокие значения эндотелиоцитов в остром периоде ГМ свидетельствуют о выраженном повреждении эндотелия в связи с бактериемией, что требует дополнительного назначения препаратов, обладающих эндотелийпротективным действием [9].

У детей раннего младшего дошкольного и дошкольного возраста имеются анатомо-физиологические особенности строения сосудов в виде широкого просвета и повышенной эластичности сосудистой стенки, что приводит к быстрому восста-

новлению эндотелиальной выстилки к 45-му дню. Вегетативная дисфункция у подростков, характеризующаяся активацией процессов перекисного окисления липидов, снижение уровня антиоксидантной активности плазмы и уменьшение уровня оксида азота оказывают воздействие на эндотелиальную выстилку сосудов и регуляцию сосудистого тонуса, что, вероятно, обуславливает медленное уменьшение количества ДЭЦ у подростков. Кроме того, играет роль и повышение уровня гомоцистеина, оказывающего непосредственное влияние на эндотелий, что способствует его длительному восстановлению [12].

Исследование показало прямую корреляционную связь между степенью тяжести ГМ и деструктивными изменениями в стенке сосудов, что может быть обусловлено высокой нагрузкой большого количества возбудителя, попавшего в организм, на эндотелий сосудов.

Высокие значения показателей Д-димера в остром периоде ГМ отражают процессы образования фибрина, его лизиса, и являются одним из главных маркеров активации системы гемостаза. При ГМ на 21-й день заболевания показатели Д-димера у большинства пациентов находились в пределах нормы, что, вероятно, связано с быстрой элиминацией бактериального агента из тока крови и постепенным восстановлением сосудистой стенки. Исследования показали зависимость значений Д-димера от тяжести заболевания: чем тяжелее заболевание, тем выше показатель тромбообразования, что связано с более выраженным повреждением сосудистого русла и активацией гиперкоагуляции [13, 17]. Сохранение высоких показателей Д-димера у детей старше 12 лет свидетельствует о длительном нарушении процессов тромбообразования, что может быть связано с повышенной уязвимостью и функциональной неустойчивостью сердечно-сосудистой системы, а также со снижением эластичности сосудистой стенки, возникающими в связи с дисбалансом компонентов нейрогормональной системы в период пубертата.

Высокие показатели ДЭЦ и Д-димера, характеризующие дисфункцию эндотелия и свертывающей системы у подростков, свидетельствуют о роли гормональной перестройки организма в пубертатном периоде, когда выражена неравномерность развития органов и систем, в том числе и сердечно-сосудистой, в связи с чем происходит нарушение эластичности, а также недостаточное расслабление или сокращение сосудов и нарушение тромбообразования. У детей до 7 лет благодаря широкому просвету сосудов и повышенной эластичности сосудистой стенки эти изменения выражены слабее.

В ходе данного исследования определены лучевые маркеры церебрального васкулита. У детей чаще встречается одностороннее поражение терминальной внутренней сонной, среднемозговой и переднемозговой артерий.

Выявленные на DWI-изображениях очаги инфаркта мелких церебральных сосудов можно использовать для визуализации первых признаков васкулита в связи с его более высокой чувствительностью по сравнению с последовательностями T2-ВИ и FLAIR. Ультразвуковое исследование магистральных сосудов позволяет оценить их размеры, выявить расширение (аневризмы) или сужение просвета, атеросклеротические бляшки, тромбы, а также количественно оценить скорость и характер кровотока [20].

Таким образом, с целью ранней диагностики цереброваскулярных нарушений при ГМ у детей необходимо проведение комплексного обследования, включающего не только получение клинико-лабораторных данных, но и нейровизуализационное исследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при ГМ имеет место генерализованный васкулит, в том числе церебральный, характеризующийся не только повреждением стенки сосуда, но и нарушением его функции, что характеризуется достоверным увеличением циркулирующих эндотелиоцитов и Д-димера. Дополнительным маркером повреждения церебральных сосудов при ГМ являются утолщение и избирательное повышение интенсивности сигнала от оболочек головного мозга на постконтрастных МР-изображениях. Длительно сохраняющиеся (на протяжении 45 дней) изменения показателей ДЭЦ при ГМ, коррелирующие с изменениями на МРТ, сохраняющейся неврологической симптоматикой, указывают на патогенетическое значение структурно-функциональных свойств сосудистой стенки в генезе нейроинфекций у детей. Выявленные изменения обуславливают необходимость назначения в остром периоде ГМ эндотелийпротективных препаратов и препаратов, обладающих антикоагулянтным действием, что позволит улучшить исходы заболевания и сократить длительность пребывания детей в стационаре.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают ответственность своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вильниц А.А. Гнойные менингиты у детей: клинико-патогенетические, диагностические, прогностические и терапевтические аспекты интракраниальных осложнений: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2019.
2. Мартынов В.А., Жданович Л.Г., Карасева Е.А., и др. Осложнения бактериальных менингитов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7, № 1. С. 54–59
3. Нагибина М.В. Бактериальные гнойные менингиты: актуальные проблемы патогенеза, диагностики и лечения: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2017. 46 с.
4. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия. Санкт-Петербург: СПбГМУ, 2003. 438 с.
5. Селезнева С.В. Церебральные васкулопатии (васкулиты): особенности клиники, диагностика, принципы лечения // Здоровье Украины. 2017. № 3. С. 42–43.
6. Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Вильниц А.А. Гнойные менингиты у детей: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. Санкт-Петербург: СИНЭЛ, 2017.
7. Скрипченко Н.В., Широкова А.С. Нейронспецифическая енолаза и белок s100 – биомаркеры повреждений головного мозга. Состояние вопроса и клиническое применение // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2016. № 4. С. 16–25.
8. Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Войтенков В.Б., и др. Инновации в ведении нейроинфекций у детей // Детские инфекции. 2017. Т. 16, № 3. С. 5–9.
9. Скрипченко Н.В., Трофимова Т.Н., Иванова Г.П., и др. Совершенствование лечения нейроинфекций, протекающих с синдромом васкулита у детей // Вестник Уральской государственной медицинской академии. 2010. № 21. С. 290–293.
10. Солдаткин П.К. Бактериальные менингиты и менингоэнцефалиты: учебное пособие. Благовещенск: Амурская государственная медицинская академия, 2016. 85 с.
11. Alamarat Z., Hasbun R. Management of Acute Bacterial Meningitis in Children // Infect and Drug Resist. 2020. Vol. 13, P. 4077–4089. DOI: 10.2147/IDR.S240162
12. Allama A., Ammarb H., Radwanc A. Serum homocysteine level and eye involvement in Egyptian patients with Behçet's disease // The Egyptian Rheumatologist. 2014. Vol. 36, No. 1. P. 29–34. DOI: 10.1016/j.ejr.2013.09.002
13. Engelen-Lee J.Y., Brouwer M.C., Aronica E., van de Beek D. Delayed cerebral thrombosis complicating pneumococcal meningitis: An autopsy study // Ann Intensive Care. 2018. Vol. 8, No. 1. P. 20. DOI: 10.1186/s13613-018-0368-8
14. Jillella D.V., Wisco D.R. Infectious causes of stroke // Curr Opin Infect Dis. 2019. Vol. 32, No. 3. P. 285–292. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000547
15. Mook-Kanamori B.B., Geldhoff M., van der Poll T., van de Beek D. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis // Clin Microbiol Rev. 2011. Vol. 24, No. 3. P. 557–591. DOI: 10.1128/CMR.00008-11
16. Poil A.R., Shaukat A., Case K.D. Pneumococcal Meningitis Complicated by Cerebral Vasculitis, Abscess, Hydrocephalus, and Hearing // Loss Rep Infect Dis. 2018. Vol. 2018. ID 8528023. DOI: 10.1155/2018/8528023
17. Ramineni K.K., Bandaru O., Jakkani R.K. Early cerebral vasculitic infarcts in acute pneumococcal meningitis // Curr J Neurol. 2020. Vol. 19, No. 1. P. 45–46. DOI: 10.18502/ijnl.v19i1.3293
18. Rohlwinck U.K., Figaji A.A. Biomarkers of Brain Injury in Cerebral Infections // Clin Chem. 2014. Vol. 60, No. 6. P. 823–834. DOI: 10.1373/clinchem.2013.212472
19. Siegel J.L. Acute bacterial meningitis and stroke // Neurol Neurochir Pol. 2019. Vol. 53, No. 4. P. 242–250. DOI: 10.5603/PJNNS.a2019.0032
20. Smitka M., Bruck N., Engelland K., et al. Clinical perspective on Primary Angiitis of the Central Nervous System in Childhood (cPACNS) // Front Pediatr. 2020. Vol. 8. ID281. DOI: 10.3389/fped.2020.00281
21. Yau B., Hunt N.H., Mitchell A.J., Too L.K. Blood–Brain Barrier Pathology and CNS Outcomes in Streptococcus pneumoniae Meningitis // Int J Mol Sci. 2018. Vol. 19, No. 11. P. 3555. DOI: 10.3390/ijms19113555

REFERENCES

1. Vil'nits AA. *Gnoinye meningity u detei: kliniko-patogeneticheskie, diagnosticheskie, prognosticheskie i terapevticheskie aspekty intrakranial'nykh oslozhnenii* [dissertation]. Saint Petersburg; 2019. (In Russ.)
2. Martynov VA, Zhdanovich LG, Karaseva EA, et al. Complications of bacterial meningitis. *Infectious diseases: news, views, education*. 2018;7(1):54–59. (In Russ.)
3. Nagibina MV. *Bakterial'nye gnoinye meningity: aktual'nye problemy patogeneza, diagnostiki i lecheniya* [dissertation abstract]. Moscow; 2017. 46 p. (In Russ.)
4. Petrishchev NN, Vlasov TD. *Fiziologiya i patofiziologiya ehndoteliya*. Saint Petersburg: SPbGMU; 2003. 438 p. (In Russ.)
5. Selezneva SV. *Tserebral'nye vaskulopatii (vaskulity): osobennosti kliniki, diagnostika, printsipy lecheniya*. *Zdorov'e Ukrainy*. 2017;(3):42–43. (In Russ.)

6. Skripchenko NV, Lobzin YuV, Vil'nits AA. Gnoinye meningity u detei: rukovodstvo dlya vrachei. 2-e izd., pererab. Saint Petersburg: SINEHL; 2017. (In Russ.)
7. Skripchenko NV, Shirokova AS. Neuron-specific enolase and s100 protein as biomarkers of brain damage. Review and clinical application. *Neirokhirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta*. 2016;(4):16–25. (In Russ.)
8. Skripchenko NV, Lobzin YuV, Voytenkov VB, et al. Innovations in the management of children's neuroinfections. *Children Infections*. 2017;16(3):5–9. (In Russ.)
9. Skripchenko NV, Trofimova TN, Ivanova GP, et al. Sovershenstvovanie lecheniya neiroinfeksii, protekayushchikh s sindromom vaskulita u detei. *Vestnik ural'skoi meditsinskoi akademicheskoi nauki*. 2010;(21): 290–293. (In Russ.)
10. Soldatkin PK. *Bakterial'nye meningity i meningoehntsefality: uchebnoe posobie*. Blagoveshchensk: Amurskaya gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya; 2016. 85 p. (In Russ.)
11. Alamarat Z, Hasbun R. Management of Acute Bacterial Meningitis in Children. *Infect and Drug Resist*. 2020;13:4077–4089. DOI: 10.2147/IDR.S240162
12. Allama A, Ammarb H, Radwanc A. Serum homocysteine level and eye involvement in Egyptian patients with Behçet's disease. *The Egyptian Rheumatologist*. 2014;36(1):29–34. DOI: 10.1016/j.ejr.2013.09.002
13. Engelen-Lee JY, Brouwer MC, Aronica E, van de Beek D. Delayed cerebral thrombosis complicating pneumococcal meningitis: An autopsy study. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):20. DOI: 10.1186/s13613-018-0368-8
14. Jillella DV, Wisco DR. Infectious causes of stroke. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(3):285–292. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000547
15. Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T, van de Beek D. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(3): 557–591. DOI: 10.1128/CMR.00008-11
16. Poil AR, Shaukat A, Case KD. Pneumococcal Meningitis Complicated by Cerebral Vasculitis, Abscess, Hydrocephalus, and Hearing. *Loss Rep Infect Dis*. 2018;2018:8528023. DOI: 10.1155/2018/8528023
17. Ramineni KK, Bandaru O, Jakkani RK. Early cerebral vasculitic infarcts in acute pneumococcal meningitis. *Curr J Neurol*. 2020;19(1):45–46. DOI: 10.18502/ijnlv19i1.3293
18. Rohlwink UK, Figaji AA. Biomarkers of Brain Injury in Cerebral Infections. *Clin Chem*. 2014;60(6):823–834. DOI: 10.1373/clinchem.2013.212472
19. Siegel JL. Acute bacterial meningitis and stroke. *Neurol Neurochir Pol*. 2019;53(4):242–250. DOI: 10.5603/PJNNS.a2019.0032
20. Smitka M, Bruck N, Engelland K, et al. Clinical perspective on Primary Angiitis of the Central Nervous System in Childhood (cPACNS). *Front Pediatr*. 2020;8:281. DOI: 10.3389/fped.2020.00281
21. Yau B, Hunt NH, Mitchell AJ, Too LK. Blood–Brain Barrier Pathology and CNS Outcomes in Streptococcus pneumoniae Meningitis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3555. DOI: 10.3390/ijms19113555

◆ Информация об авторах

Наталья Викторовна Скрипченко – д-р мед. наук, заместитель директора, дирекция. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: snv@niidi.ru

Екатерина Сергеевна Егорова – канд. мед. наук, научный сотрудник, научно-исследовательский отдел интенсивной терапии неотложных состояний. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kate_inf@mail.ru

Алла Ароновна Вильниц – д-р мед. наук, старший научный сотрудник, научно-исследовательский отдел интенсивной терапии неотложных состояний. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vilnitz@mail.ru

Евгений Юрьевич Горелик – канд. мед. наук, старший научный сотрудник, научно-исследовательский отдел нейроинфекций и органической патологии нервной системы. ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: e.gorelik@mail.ru

◆ Information about the authors

Natalya V. Skripchenko – MD, PhD, Dr. Med. Sci, Deputy Director, Direction. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: snv@niidi.ru

Ekaterina S. Egorova – MD, PhD, Researcher, Department of Intensive Therapy and Urgent Cases. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kate_inf@mail.ru

Alla A. Vilnits – MD, PhD, Dr. Med. Sci, Senior researcher, Department of Intensive Therapy and Urgent Cases. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vilnitz@mail.ru

Evgeniy Yu. Gorelik – MD, PhD, Senior researcher, Department of Neuroinfections and Organic Pathology of the Nervous System. Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the FMBA of Russia, Saint Petersburg, Russia. E-mail: e.gorelik@mail.ru