

**МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ
ЭНТЕРОВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ У ДЕТЕЙ**

Марченко Н.В., Войтенков В.Б., Горелик Е.Ю., Дубицкий Д.А.,
Бедова М.А., Чуркина Д.Н., Овчинников А.С.

ФГБУ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней федерального медико-биологического агентства (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России), г. Санкт-Петербург, Россия.

Цель исследования. Оценка структурных изменений и прогнозирование исхода по данным мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга при энтеровирусных энцефалитах (ЭЭ) у детей.

Материалы и методы. Обследовано 16 детей в возрасте 8,1±4,6 лет с ЭЭ в острый период заболевания и ранней реконвалесценции. Диагноз подтвержден лабораторно (ПЦР ликвора и/или крови). Оценка структурных изменений проводилась с помощью МРТ головного мозга в режимах T1-ВИ, T2-ВИ, Flair, T1-ВИ с контрастированием, а также с DTI (диффузионно-тензорное исследование), DWI (диффузионно-взвешенное исследование) и МР-спектроскопии (МРС).

Результаты. При МРТ в 19% случаев наблюдалось изолированное поражение ствола головного мозга (ГМ), в 37% – поражение ствола ГМ и других отделов, в 13% – поражение других отделов без ствола ГМ, и в 31% – не фиксировалось изменений. В 27% случаев были выявлены изменения по DWI, в 45% – накопление контрастного вещества, в 27% – появление лактата (Lac) в очаге, повышение соотношения Chol/NAA и снижение соотношения NAA/Cr при МРС. Выявлено статистически значимое увеличение ADC в очаге поражения. В динамике зарегистрировано уменьшение показателей ADC в очаге; имелось повышение показателей коэффициента фракционной анизотропии (FA) при DTI, соотношения Chol/NAA и NAA/Cr нормализовалось.

Заключение. Комплексная МРТ позволяет выявить изменения микроструктуры белого вещества в острый период заболевания с оценкой нейрональной плотности, наличия анаэробного глиолиза, дифференцировать наличие цитотоксического и вазогенного отека. При оценке в динамике имеется снижение коэффициента ADC в очаге поражения, свидетельствующее о регрессе отечных изменений и восстановлении функции проводящих систем мозга. Данные МРС свидетельствуют о достоверном восстановлении клеточного метаболизма и, соответственно, о благоприятном исходе заболевания.

Ключевые слова: мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, энтеровирусные энцефалиты, головной мозг.

Контактный автор: Марченко Наталья Викторовна, e-mail: gmv2006@mail.ru

Для цитирования: Марченко Н.В., Войтенков В.Б., Горелик Е.Ю., Бедова М.А., Чуркина Д.Н., Дубицкий Д.А., Овчинников А.С. Магнитно-резонансная томография в диагностике энтеровирусных энцефалитов у детей. REJR 2021; 11(3):35-48. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-35-48.

Статья получена: 08.07.20

Статья принята: 25.03.21

MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPHY IN THE DIAGNOSTICS OF ENTEROVIRAL ENCEPHALITIS IN CHILDREN

Marchenko N.V., Voitenkov V.B., Gorelik E.Yu., Bedova M.A., Churkina D.N.,
Dubitsky D.L., Ovchinnikov A.S.

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. Petersburg, Russia.

Purpose. Assessment of structural changes and prediction of outcome according to multiparameter magnetic resonance imaging (MRI) of the brain in children with enterovirus encephalitis (EE).

Material and methods. We examined 16 children aged 8.1 ± 4.6 years with EE in the acute period of the disease and early convalescence. The diagnosis was confirmed with laboratory tests (PCR of cerebrospinal fluid and/or blood). Assessment of structural changes was carried out using brain MRI in T1-WI, T2-WI, Flair, T1-WI modes with contrast, as well as with DTI, DWI and MR-spectroscopy.

Results. According to MRI data, isolated lesion of the brain stem was observed in 19% of cases, the brainstem's damage and the other brain's parts in 37%, damage to other parts without the brain stem in 13%, and there were no changes in MRI in 31% of cases. Changes in DWI were detected in 27% of cases, the accumulation of contrast agent in 45% of cases, the appearance of lactate in the lesion, an increase in the ratio of Chol/NAA and a decrease in the ratio of NAA/Cr by MR spectroscopy were observed in 27% of cases. A significant ADC increase in the lesion was revealed. A decrease in lesion's ADC was revealed in dynamics; there was also an increase in DTI fractional anisotropy, a normalization of the Chol/NAA ratio and the NAA/Cr ratio.

Conclusion. Multiparameter MRI can detect changes in the white matter microstructure in the acute period of the disease with an assessment of neuronal density, the presence of anaerobic glycolysis, and differentiate the presence of cytotoxic and vasogenic edema. In the dynamics, there is a decrease in the ADC coefficient in the lesion, indicating regression of edematous changes and restoration of the function of the brain conducting systems. The results of MR-spectroscopy indicate a reliable restoration of cellular metabolism, and, accordingly, a favorable outcome of the disease.

Keywords: multiparameter magnetic resonance imaging, enteroviral encephalitis, the brain.

Corresponding author: Kapishnikov A.V., e-mail: a.kapishnikov@gmail.com

For citation: Marchenko N.V., Voitenkov V.B., Gorelik E.Yu., Bedova M.A., Churkina D.N., Ovchinnikov A.S. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of enteroviral encephalitis in children. REJR 2021; 11(3):35-48. DOI: 10.21569/2222-7415-2021-11-3-35-48.

Received: 08.07.20

Accepted: 25.03.21

Энтеровирусная инфекция у детей достаточно широко распространена, высока значимость энтеровирусов при нейроинфекциях у детей; существует необходимость постоянного мониторинга инфицированности энтеровирусами у детей с нейроинфекциями [1]. Стволовой энцефалит – состояние, которое часто вызывается энтеровирусами, в частности, энтеровирусом 71 (ЭВ 71) [2, 3]. ЭВ-ассоциированный энцефалит отличается тяжелым течением и является частой причиной смерти у пациентов, в том числе у детей [4]. Магнитно-резонансная томография (МРТ)

широко применяется для диагностики и прогнозирования данного состояния, неоднократно предпринимались попытки количественной оценки показателей структурного МРТ при нём [5]. При стволовом энцефалите регистрируются определённые характеристики интенсивности сигналов T1 и T2, в частности, усилением её на границе моста и продолговатого мозга [6]. Количество публикаций на тему дифференциальной диагностики стволовых очагов при ЭВ-ассоциированном энцефалите, в особенности по информативности данных мультипараметрической МРТ (исследования в режимах DWI и DTI) невелико, приводимые данные противоречивы [7].

С анатомической точки зрения очаговое повреждение ствола мозга при ЭВ-ассоциированном энцефалите может выглядеть как длинный очаг сложной формы [6, 8]. Он может располагаться в задней части моста, на границе с продолговатым мозгом, степень интенсивности изменений сильно варьирует в зависимости от стадии и выраженности поражения головного мозга [8]. Также может регистрироваться многоочаговое поражение ЦНС, включая ствол. Изменения будут характеризоваться гиперинтенсивным сигналом на T2-ВИ и Flair, изогипоинтенсивным или изоинтенсивным на T1-ВИ. Поскольку цитотоксический отек представляет собой перераспределение воды из внеклеточной во внутриклеточную, и нет очевидных изменений T1- или T2-изображений, диффузионно-взвешенные изображения (DWI) позволяют достоверно визуализировать данные изменения. Поскольку клетки набухают за счет поступления внеклеточной воды, определяется соизмеримое снижение диффузии [9].

На серии изображений DWI при повышении b-фактора до 1000 и наличии цитотоксического отека будет отмечаться повышение интенсивности сигнала и, соответственно, снижение сигнала на суммарной карте с измерением коэффициента диффузии (ADC), при вазогенном же отеке повышения интенсивности сигнала в очаге при факторе b-1000 не будет, как и достоверного снижения сигнала на ADC. В части исследований будет фиксироваться тенденция к повышению значений ADC.

При использовании последовательности DTI и измерении фракционной анизотропии может отмечаться снижение значений FA в очаге поражения с более низкими значениями в остром периоде заболевания, за счет нарушения направленной диффузии протонов вдоль волокон белого вещества мозга и последующем повышении значений в ранний и поздний периоды реконвалесценции. FA является мерой, используемой в диффузионной визуализации, где, как считается, она отражает плотность волокна, диаметр аксонов и процессы миелинизации в белом веществе.

Поэтому, благодаря получаемым данным и их сравнении в динамике, мы можем оценить процессы, происходящие в очаге поражения, в том числе перспективы развития нейродегенерации и нейрорепарации белого вещества головного мозга, проявляющиеся изменением цифровых значений измеряемых коэффициентов в последовательностях DWI и DTI.

При МР-спектроскопии по водороду в острый период заболевания отмечается определенная тенденция в виде появления пика лактата и липидов, увеличение содержания холина и соотношения Cho/Cr, как следствие инфильтрации макрофагов. Также может отмечаться снижение N-ацетиласпартата и соотношения NAA/Cr с последующим его повышением в динамике. Показатели креатина умеренно снижаются или остаются в норме.

Хроническое течение энцефалита будет характеризоваться более значимым снижением N-ацетиласпартата и соотношения NAA/Cr, так как происходит повреждение нейронов и аксонов и снижение креатина, как маркера энергетической стабильности клетки. При этом умеренно увеличится содержание холина и соотношение Cho/Cr, а также увеличится мио-инозитол и соотношение mIns/Cr [10]. Очаги обычно множественные, асимметричные, T2-гиперинтенсивные и не всегда накапливающие контрастное вещество в режиме T1 [11].

Исходя из данных различных литературных источников, в настоящее время отсутствует единая точка зрения об истинной диагностической ценности, а также чувствительности методики мультипараметрической МРТ в педиатрической практике при инфекционном поражении головного мозга. В связи с этим, изучение возможностей методик мультипараметрической МРТ (таких как DWI, DTI и MPC) в частности у детей с острым энтеровирусным энцефалитом является важной задачей, которая стоит перед коллективом специалистов отделения лучевой диагностики. Таким образом, окончательной целью исследования явилось установление объективной диагностической ценности различных протоколов при мультипараметрической МРТ головного мозга, получение относительных параметрических критериев измеряемых коэффициентов ADC и FA в очаге и вне очага поражения, соотношений пиков метаболитов при постпроцессинговой обработке данных в острую фазу и фазу ранней реконвалесценции у детей с острым энтеровирусным энцефалитом.

Материалы и методы.

Объектом наблюдения явились дети с острым энтеровирусным энцефалитом (ЭЭ). Обследовано 16 детей (7 мальчиков и 9 девочек). Средний возраст группы составил 97 ± 55 месяцев, что соответствует $8,1 \pm 4,6$ лет. В группу сравнения, сопоставимую по полу и возрасту, было включено 20 детей без клинических и МР-признаков поражения центральной нервной системы (средний возраст $95 \pm$

40 мес., что соответствует $7,9 \pm 3,3$ лет). Дети с ЭЭ госпитализировались в клинику ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в тяжёлом состоянии в острый период ЭВ-ассоциированного энцефалита. Диагноз был подтверждён с помощью лабораторных исследований (ПЦР ликвора и/или крови). Всем детям проводилось МРТ головного мозга с введением контрастного вещества в остром периоде (в среднем на 6 день от развития симптомов) и в периоде ранней реконвалесценции (в среднем на 30 день от развития симптомов).

Оптимизированный протокол мультипараметрической МРТ головного мозга включал программы T2-ВИ, Flair, SWI (изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости), DWI, DTI, MPC, 3DT1-ВИ до и после внутривенного контрастирования. Общее время исследования в среднем составляло 35 минут. При необходимости и с целью исключения двигательных артефактов применялся внутривенный наркоз врачом анестезиологом с мониторингом витальных функций (частота пульса, дыхания, ЭКГ, SpO₂) на протяжении всего исследования. Для внутривенного контрастирования использовался парамагнитный контрастный препарат на основе действующего вещества «Гадобутрол», который обладает хорошим профилем безопасности и разрешен к применению у детей всех возрастов. Контрастный препарат вводился внутривенно в дозировке 0,1 ммоль/кг массы тела пациента.

При проведении МРТ использовались такие структурные протоколы, как T2-ВИ в аксиальной и сагиттальной плоскостях (ИП турбоспиновое эхо), TR 4000 мс, TE 110 мс, FOV 230x230 мм, матрица данных 384x384, NSA=1, толщина среза 4,6 мм, количество срезов 32-48, время сбора данных 5 минут 12 секунд). 3DT1-ВИ до и после внутривенного контрастирования (трехмерная ИП инверсия восстановление TR 7,0 мс TE 3,4 мс, FOV 250x250 мм, матрица данных 252x250 мм, NSA=1, толщина среза 1,8 мм; количество срезов 160; время сбора данных 2 мин. 18 с). Данная последовательность также использовалась для оценки нарушения гематоэнцефалического барьера за счёт использования внутривенного болюсного введения парамагнитного контрастного препарата в стандартной дозировке (0,1 ммоль/кг веса тела), с применением при постпроцессинговой методики цифровой субтракции. Применялся протокол Flair в аксиальной плоскости (ИП инверсия восстановление с подавлением сигнала от свободной жидкости), TR 8500 мс, TE 140 мс, FOV 230x230 мм, матрица данных 240x240, NSA=1, толщина среза 4 мм,

количество срезов 24-36, время сбора данных 3 минуты 50 секунд). Данный протокол был оптимизирован за счёт уменьшения времени сбора данных. Он позволяет улучшить качество визуализации и точность в выявлении очагов поражения в веществе головного мозга при энцефалите, предпочтителен при реактивных изменениях мозговых оболочек. Также, оптимизированный Flair протокол включался в набор постконтрастных серий, что повышало чувствительность в выявлении участков отсроченного накопления парамагнитного контраста в очагах поражения и оболочках, таким образом, предоставляло важную информацию о наличии признаков повреждения гематоэнцефалического барьера. Протокол SWI (изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости, TR 51 мс TE 12 мс, FOV 230x184 мм, матрица данных 244x118, NSA=1, толщина среза 3,0 мм, количество срезов 60-90, время сбора данных 5 минут 52 секунды), использовался для оценки наличия геморрагий, уточнения характера интрааксиальных кровоизлияний.

Кроме того, при мультипараметрической МРТ проводились DWI (ИП SE-EPI, TR 3646 мс, TE 85 мс, градиенты диффузии $b=0$, $b=500$, $b=1000$ с/мм², EPI-фактор 53, FOV 230x230 мм, матрица данных 152x106, NSA=1, толщина среза 5 мм, количество срезов 23-25, время сбора данных 1 минута 6 секунд, с автоматическим построением карт измеряемого коэффициента диффузии ADC. Протокол DWI в нашем варианте мультипараметрической МРТ был обязательным, и оптимизирован за счёт уменьшения времени сбора данных в трех направлениях с автоматическим построением карт ADC, что ускорило постпроцессинговую обработку данных ургентных пациентов. В то же время, в большинстве детских стационаров инфекционного профиля, протокол DWI является факультативным и зачастую исключается из набора визуализации МРТ пациентов, в пользу получения структурных последовательностей (T2-ВИ, T1-ВИ и FLAIR), что ограничивает возможности высокопольной МРТ в выявлении ишемии мозговой ткани при остром энтеровирусном энцефалите у детей, MPC (многовоксельная МР-спектроскопия по протоколу s2D_PRESS_144, TR 2000 мс, TE 144 мс, FOV, 230x230 мм, матрица данных 23x19, NSA=1 размер вокселя 10x10,1x15 мм, время сбора данных 5 мин. 52 с). При постпроцессинговой обработке данных MPC оценивались относительные соотношения основных нейрометаболитов (Chol/NAA, NAA/Cr и Chol/Cr, Lac) на графике, DTI (ИП

SE-EPI, TR 2919 мс, TE 84 мс, градиенты диффузии $b=0$, $b=500$, $b=1000$ с/мм² в 32 направлениях, EPI-фактор 45, NSA=2, FOV 224x224 мм, матрица данных 92x90, толщина среза 2,5 мм, количество срезов 48-50, время сбора данных 6 минут 8 секунд). При постпроцессинговой обработке данных DTI осуществлялось построение карт фракционной анизотропии, трактография проводящих путей головного мозга. При выявлении очаговых изменений в веществе головного мозга в ходе постпроцессинговой обработки данных диффузионных последовательностей проводилось измерение значений коэффициентов ADC и FA в очаге поражения и вне очага в контрлатеральном полушарии головного мозга.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью прикладного программного обеспечения: Microsoft Excel, Statistica 10. Учитывая небольшой размер выборки, для оценки разницы между двумя независимыми выборками использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни, уровень значимости принят $p=0,05$.

Все участники подписывали информированное согласие об участии в исследовании, его цель была полностью им объяснена. Работа выполнялась в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ №266 от 19.06.2003 г.

Результаты и обсуждение.

У 11 из 16 пациентов (69%) заболевание проявилось в период с августа по ноябрь, что подтверждает летне-осеннюю сезонность энтеровирусной инфекции. Заболевание чаще развивалось остро – 56%, в остальных наблюдениях – подостро, на протяжении 3-6 суток. У всех детей заболевание манифестировало с инфекционного синдрома, чаще с субфебрильной лихорадкой (63%) и умеренно выраженными симптомами интоксикации. Неврологические проявления выявлялись на 2-4 сутки от развития инфекции. Преобладала очаговая неврологическая симптоматика, имевшая место в остром периоде у 13 из 16 пациентов (81%). Наиболее часто отмечались координаторные нарушения в виде преимущественно туловищной атаксии (63%) и изменения со стороны черепно-мозговых нервов (50%), чаще в виде одностороннего пареза мимической мускулатуры и/или нарушения функции глазодвигательных нервов. У

6 пациентов (38%) имели место парезы, чаще по гемитипу. Общемозговой синдром имел место у 4 больных (25%), из них у 3 отмечалось угнетение сознания до глубокого сопора/комы, что требовало проведения реанимационных мероприятий. У одного из этих пациентов в остром периоде заболевания развились острые симптоматические приступы с формированием в дальнейшем симптоматической (структурной) фармако-резистентной эпилепсии. Менингеальный симптомокомплекс определялся у 7 пациентов (44%) и сопровождался воспалительными изменениями в цереброспинальной жидкости.

В исходе заболевания на 25-35 сутки от манифестации симптомов у 7 пациентов (44%) сохранялась умеренно выраженная очаговая неврологическая симптоматика.

По данным МРТ, в 19% случаев наблюдалось изолированное поражение ствола головного мозга (ГМ), в 37% случаев отмечалось поражение как ствола ГМ, так и других отделов, в 13% случаев выявлено поражение других отделов без вовлечения ствола ГМ, и в 31% случаев по данным МРТ не было выявлено очаговых изменений (рис. 1).

При наличии очагового поражения по данным МРТ форма очагов была диффузной в 90% случаев и в 10% – вытянутой. Все очаги были гиперинтенсивными в T2 и FLAIR режимах, в 55% случаев очаги были гипоинтенсивными в T1-режиме и в 45% – изоинтенсивными (рис. 2). В 27% случаев были выявлены изменения по DWI $b1000$. В 45% случаев отмечалось накопление контрастного вещества. В 27% случаев выявлено изменение спектра лактата по данным МР-спектроскопии.

По результатам статистической обработки не выявлено значимой разницы значений FA при DTI в очаге в сравнении с контрольной группой, а также по результатам МР-спектроскопии соотношение Chol/Cr значимо не различалось.

Выявлено статистически значимое увеличение ADC в очаге в группе с ЭЭ в сравнении с группой контроля ($p=0,03$) (рис. 2). Также отмечается изменение соотношения спектров у детей с ЭЭ в сравнении с контрольной группой – статистически значимое повышение соотношения Chol/NAA ($p=0,01$) и снижение соотношения NAA/Cr ($p=0,01$) (рис. 3, 4).

При повторном исследовании в динамике зарегистрированы изменения показателей FA при DTI с их повышением, соотношение Chol/Cr значимо не различалось, ADC в очаге достоверно уменьшилось; соотноше-



Рис. 1 а (Fig. 1 a)

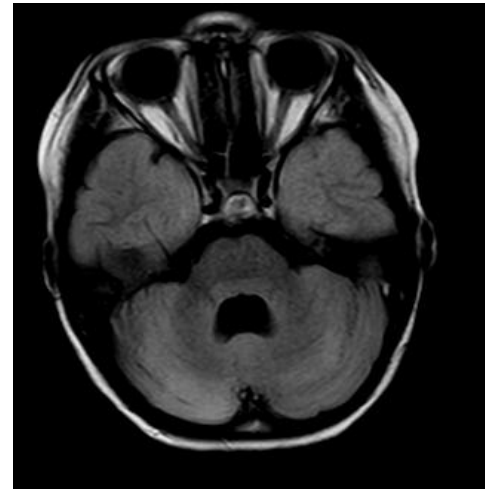


Рис. 1 б (Fig. 1 b)



Рис. 1 в (Fig. 1 c)



Рис. 1 г (Fig. 1 d)

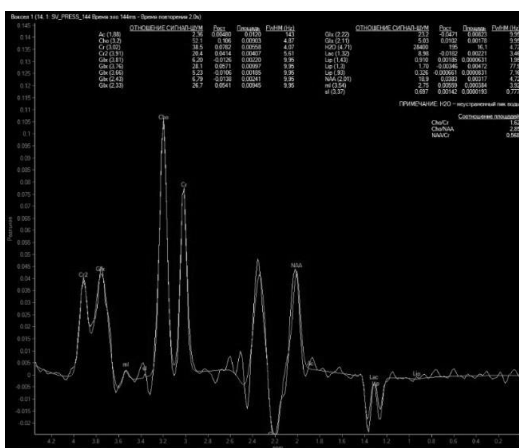


Рис. 1 д (Fig. 1 e)

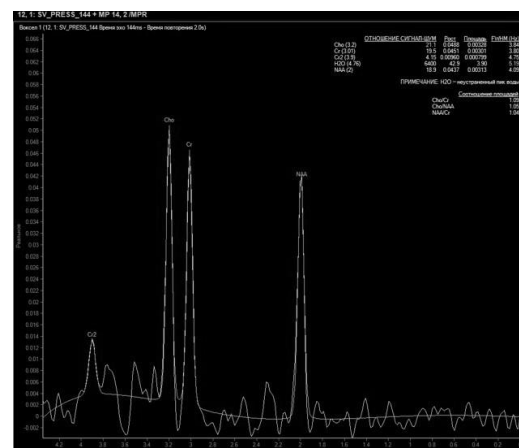


Рис. 1 е (Fig. 1 f)

Рис. 1. МРТ головного мозга. Девочка, 7 лет, диагноз – энтеровирусный энцефалит (а, в, д – острый период заболевания; б, г, е – период ранней реконвалесценции).

а – Flair-ВИ в аксиальной плоскости, исследование в острый период заболевания на 9-й день болезни; визуализируется наличие симметричных зон структурных изменений в гемисферах мозжечка в виде диффузного повышения МР-сигнала;

б – Flair-ВИ в аксиальной плоскости, повторное исследование через 4 недели, частичное нивелирование зон выявленных изменений;

в – ADC-карта, повышение коэффициента диффузии до $1,25 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ в сравнении со значениями в неизменном участке;

г – ADC-карта, повторное исследование через 4 недели, отмечается снижение коэффициента диффузии до $0,95 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$.

д – одновоксельная SV_PRESS_144 МР-спектроскопия, определяется: отношения площадей Cho/Cr=1,62; Cho/NAA=2,85, NAA/Cr=0,568, пик NAA в 2 раза ниже пика Cho по высоте, имеется отрицательный пик лактата;

е – одновоксельная SV_PRESS_144 МР-спектроскопия в динамике, отмечается снижение отношения площадей Cho/Cr=1,09; Cho/NAA=1,05, и повышение соотношения площадей NAA/Cr=1,04; пик NAA повышается, отсутствует отрицательный пик лактата.

Fig. 1. MRI tomograms of the brain. A girl, 7 years old, the diagnosis of enteroviral encephalitis (а, в, д – the acute period of the disease; б, г, е – the period of early convalescence).

а – Flair, in the axial plane, when examining in the acute period of the disease on the 9th day of the disease, the presence of symmetric zones of structural changes in the hemispheres of the cerebellum is visualized in the form of a diffuse increase in the MR signal;

б – Flair in the axial plane, when re-examined after 4 weeks, partial leveling of the zones of detected changes;

с – ADC map, an increase in the diffusion coefficient to $1.25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ in comparison with the values in the unchanged section;

д – ADC map, after repeated examination after 4 weeks, a decrease in the diffusion coefficient to $0.95 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ is noted.

е – when performing single-voxel SV_PRESS_144 MR spectroscopy is determined: the area ratio Cho/Cr=1.62; Cho/NAA=2.85; NAA/Cr=0.568; NAA peak 2 times lower than Cho peak in height; there is a negative peak of lactate;

ф – when performing single-voxel SV_PRESS_144 MR spectroscopy in dynamics, a decrease in the area ratio Cho/Cr=1.09 is noted; Cho/NAA=1.05, and increasing the area ratio NAA/Cr=1.04; peak NAA rises; there is no negative peak lactate.

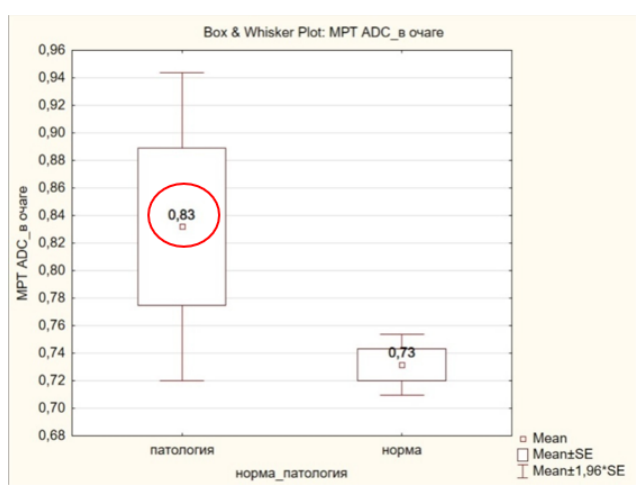


Рис. 2 (Fig. 2)

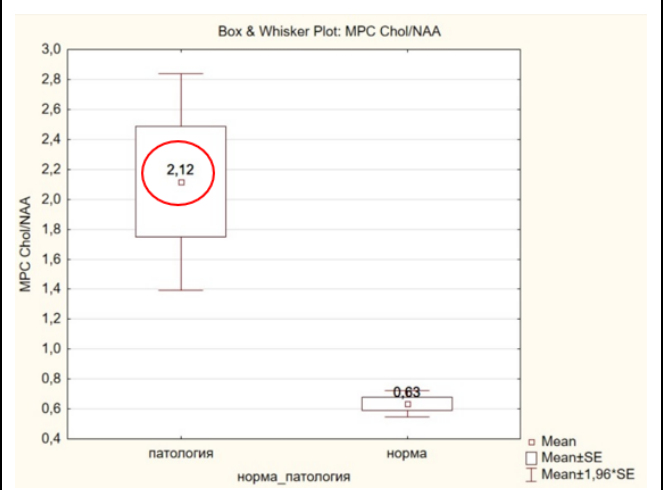


Рис. 3 (Fig. 3)

Рис. 2. Диаграмма распределения коэффициента ADC в очаге у пациентов с ЭЭ.

Увеличение коэффициента ADC в очаге у пациентов с ЭЭ свидетельствующее о развитии вазогенного отека на уровне поражения.

Fig. 2. Diagram of the distribution of the ADC coefficient in the focus in patients with EE.

An increase in the ADC coefficient in the lesion in patients with EE is indicative of the development of vasogenic edema at the level.

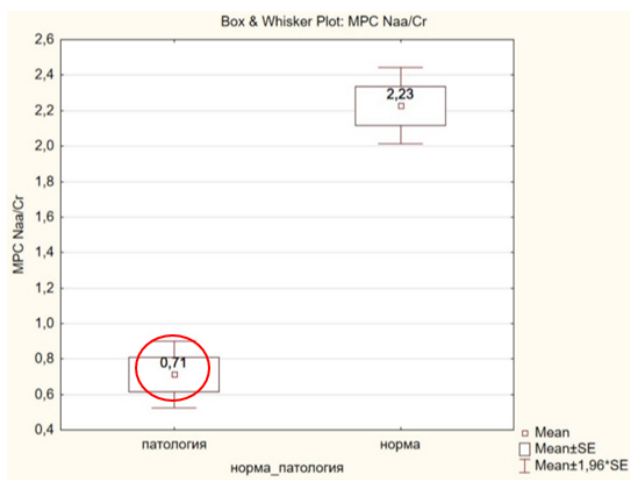


Рис. 4 (Fig. 4)

Рис. 4. Диаграмма распределения соотношений спектров NAA/Cr в группе детей с ЭЭ.

Наблюдается статистически значимое снижение соотношения спектров NAA/Cr в группе детей с ЭЭ, свидетельствующее о снижении нейрональной плотности в очаге поражения головного мозга ребенка.

Fig. 4. Diagram of the distribution of NAA/Cr spectra ratios in the group of children with EE.

There is a statistically significant decrease in the ratio of the NAA/Cr spectra in the group of children with EE, indicating a decrease in neuronal density in the child's brain.

Рис. 3. Диаграмма распределения соотношений Chol/NAA в группе с ЭЭ.

Наблюдается статистически значимое увеличение соотношения Chol/NAA в группе с ЭЭ до 2.12, свидетельствующее о деструкции клеточных мембран в очаге поражения головного мозга ребенка.

Fig. 3. Distribution diagram of Chol/NAA ratios in the EE group.

There is a statistically significant increase in the Chol/NAA ratio in the EE group up to 2.12, indicating the destruction of cell membranes in the child's brain.

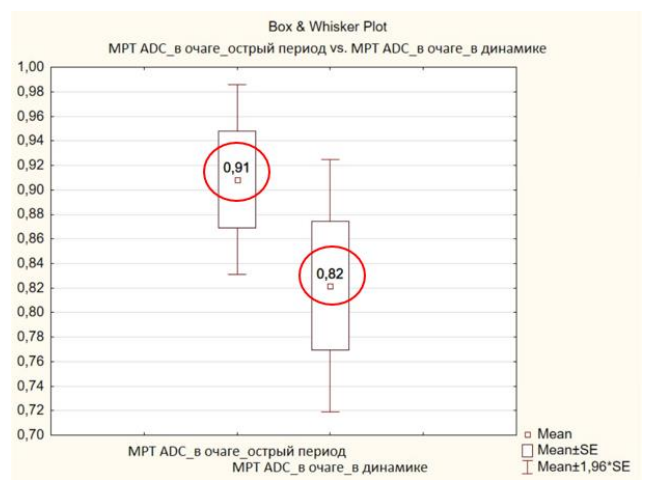


Рис. 5 (Fig. 5)

Рис. 5. Диаграмма распределения коэффициента ADC в очаге поражения мозговой ткани в острый период и период ранней реконвалесценции.

Восстановление коэффициента ADC в очаге поражения мозговой ткани в период ранней реконвалесценции по сравнению острым периодом заболевания.

Fig. 5. Diagram of the distribution of the ADC coefficient in the focus of brain tissue damage in the acute period and the period of early convalescence.

Restoration of the ADC coefficient in the focus of brain tissue damage during early convalescence compared to the acute period of the disease.

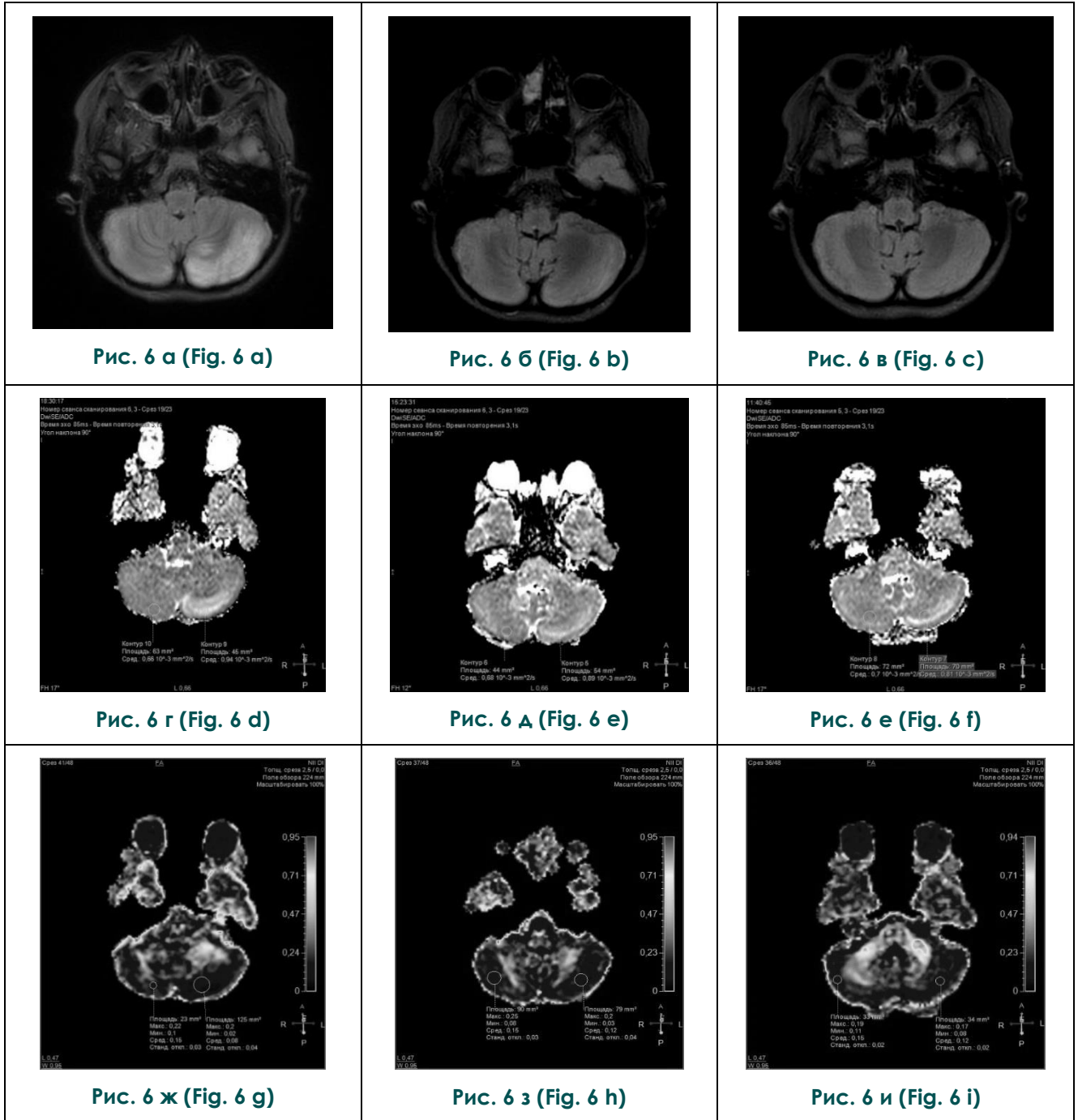


Рис. 6. МРТ головного мозга. Девочка, 8 лет, диагноз – энтеровирусный энцефалит (а, г, ж – острый период заболевания; б, д, е – период ранней реконвалесценции; в, е, и – период поздней реконвалесценции).

а – Flair-ВИ в аксиальной плоскости, острый период заболевания на 7-й день болезни; визуализируется наличие зон структурных изменений в гемисферах мозжечка, с преимущественным поражением слева, в виде повышения МР-сигнала;

г – ADC-карта, коэффициент диффузии повышен до $0,94 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$;

ж –DTI МР-трактография, в участке поражения отмечается снижение показателей фракционной анизотропии до 0,08;

б, в – Flair-ВИ в аксиальной плоскости, исследование в динамике через 3 недели и 4 месяца соответственно; прослеживается нивелирование ранее выявленных структурных изменений в виде снижения интенсивности сигнала;

д, е –ADC-карта, исследование в динамике через 3 недели и 4 месяца; коэффициент диффузии снижается до $0,89 \times 10^{-3}$ мм²/с и $0,81 \times 10^{-3}$ мм²/с соответственно;

з, и –DTI МР-трактография в динамике через 3 недели и 4 месяца; отмечается повышение значений фракционной анизотропии до 0,12.

Fig. 6. MRI tomograms of the brain. A girl, 8 years old, diagnosed with enterovirus encephalitis (a, d, g – acute period of the disease; b, e, f – period of an early recovery; c, f, i – period of late recovery).

a – Flair in the axial plane during examination in the acute period of the disease on the 7th day of the disease, the presence of zones of structural changes in the cerebellar hemispheres with primary lesion on the left as an increase in the MR signal is visualized;

d – ADC map, the diffusion coefficient is increased to 0.94×10^{-3} мм²/с;

g – when performing DTI MR tractography at the site of the lesion, a decrease in fractional anisotropy is observed to 0.08;

b, c –Flair in the axial plane, when viewed in dynamics after 3 weeks and 4 months, respectively, the leveling of previously identified structural changes in the form of a decrease in signal intensity is observed;

e, f –ADC map, when the study is in dynamics after 3 weeks and 4 months, the diffusion coefficient decreases to 0.89×10^{-3} мм²/с and 0.81×10^{-3} мм²/с, respectively;

h, i – when conducting MRI tractography in dynamics after 3 weeks and 4 months, an increase in the values of fractional anisotropy to 0.12 is noted. .

ние Chol/NAA нормализовалось, повысилось соотношение NAA/Cr (рис. 1 - 4).

На момент сбора данных, в связи с малой статистической выборкой, устойчивого снижения по результатам статистической обработки значений FA при DTI в очаге не выявлено, но в отдельных случаях отмечается следующая тенденция, в которой FA снижена в острый период течения заболевания в очаге поражения и может свидетельствовать о дезорганизации и разобщении волокон проводящих путей в белом веществе головного мозга. Такие особенности были отмечены нами в 3-х случаях и требуют более детального изучения. Имеется устойчивая тенденция в динамике восстановления мозговой ткани в виде снижения коэффициента ADC в очаге поражения с признаками наличия вазогенного отека, что может свидетельствовать о тенденции к быстрому регрессу изменений, меньшему повреждению тканей и, соответственно, благоприятному исходу заболевания (рис. 5, 6).

Обсуждение.

Полученные клинические результаты указывают на то, что в современных условиях энтеровирусные энцефалиты преимущественно встречаются у детей дошкольного и школьного возраста (4 – 17 лет) и не харак-

терны для детей раннего возраста. В клинической картине ЭЭ преобладают очаговые формы заболевания с симптоматикой поражения структур задней черепной ямки – ствола головного мозга, мозжечка и их связей. Почти в половине наблюдений ЭЭ развиваются подостро в течение 3-6 суток на фоне умеренно выраженных общинфекционных проявлений.

Адекватная ранняя диагностика ЭЭ и применявшаяся комплексная терапия позволила добиться полного клинического выздоровления уже на момент выписки из стационара более чем у половины пациентов (56%).

Полученные данные МРТ показывают, что режимы DWI являются достоверно более значимыми для выявления и оценки очагового поражения головного мозга у детей с ЭЭ на раннем этапе развития патологического процесса. При этапной оценке состояния ЦНС в периоде ранней реконвалесценции (на 30-е сутки развития заболевания) целесообразно исследование по протоколам ADC (рис. 7, 8, 9).

Энцефалит – сложный, многоэтапный процесс, в ходе которого наблюдается многоуровневое поражение различных отделов ЦНС [3, 11]. При поражении такого рода происходит нарушение различного рода свя-

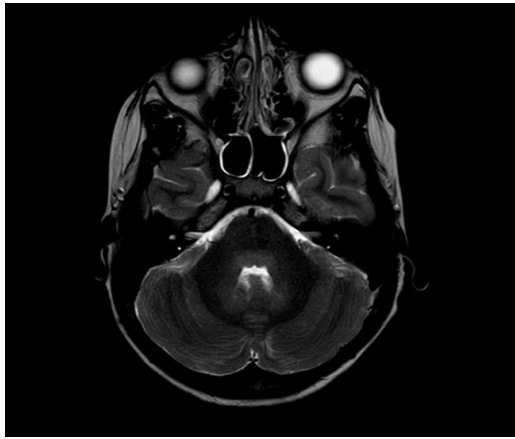


Рис. 7 а (Fig. 7 a)

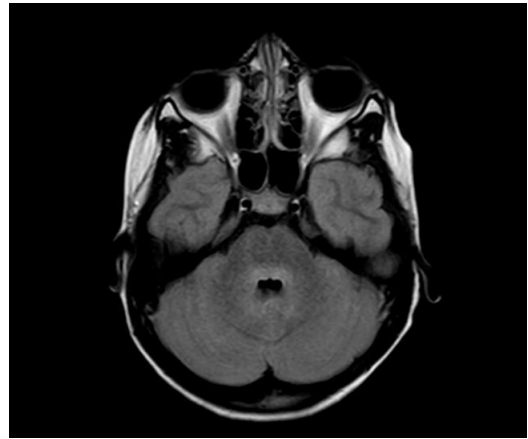


Рис. 7 б (Fig. 7 b)

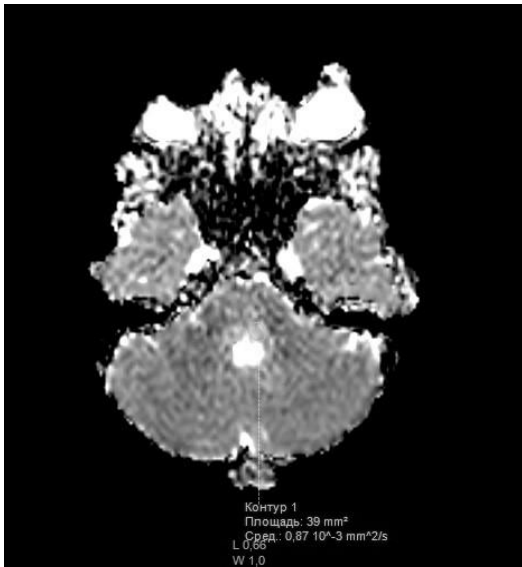


Рис. 7 в (Fig. 7 c)

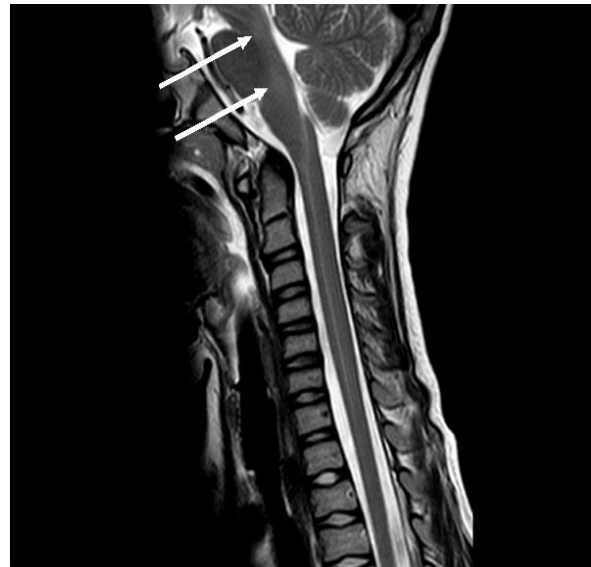


Рис. 7 г (Fig. 7 d)

Рис. 7. МРТ головного мозга. Мальчик, 12 лет 11 месяцев, диагноз – энцефалит смешанной этиологии (ВЭБ+энтеровирус), на 4-й день заболевания.

а, б – T2-ВИ и Flair-ВИ в аксиальной плоскости; визуализируется зона умеренно повышенного сигнала в задних отделах среднего мозга, Варолиева моста и продолговатого мозга за счет диффузного умеренного отека;

в – ADC-карта; коэффициент диффузии в зоне поражения $0,87 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$;

г – T2-ВИ в сагиттальной плоскости; спинной мозга умеренно равномерно утолщен (отмечается гладженность шейного утолщения), структура его умеренно неоднородная, МР-сигнал диффузно тотально на уровне С1-С7 изменен идентично изменениям в стволе мозга.

Fig. 7. MRI tomograms of the brain. A boy, 12 years old, 11 months. Diagnosis: encephalitis of mixed etiology (EBV + enterovirus), on the 4th day of the disease.

a, b – T2-WI and Flair in the axial plane, the zone of moderately increased signal is visualized in the hind midbrain, Varoliev's bridge and medulla oblongata due to diffuse moderate edema;

c – ADC map, the diffusion coefficient in the affected area is $0.87 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$;

d – T2-WI in the sagittal plane of the spinal cord is moderately uniformly thickened, its structure is moderately heterogeneous, the MR signal is diffusely totally altered at the level of C1-C7 identical to changes in the brain stem.

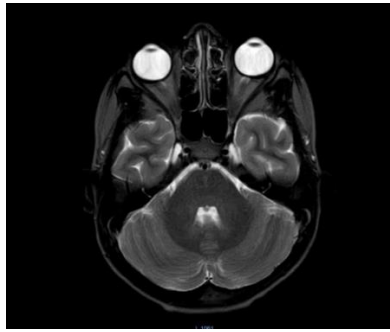


Рис. 8 а (Fig. 8 а)

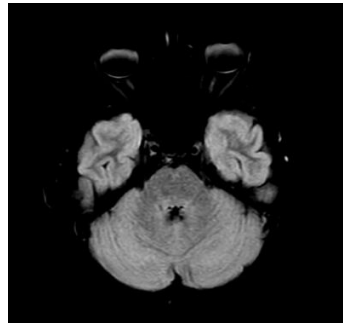


Рис. 8 б (Fig. 8 б)

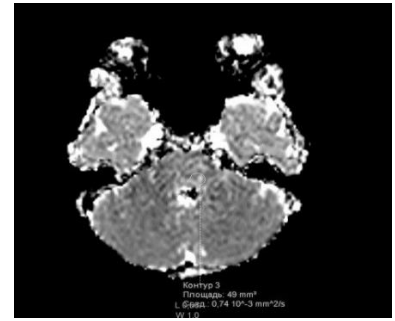


Рис. 8 в (Fig. 8 с)

Рис. 8. МРТ головного мозга. Мальчик, 12 лет 11 месяцев, диагноз – энцефалит смешанной этиологии (ВЭБ+энтеровирус), в сравнении с изображениями первичной МРТ через 1 месяц.

а, б – T2-ВИ и Flair-ВИ в аксиальной плоскости; отмечается нивелирование ранее визуализируемого диффузного повышения МР-сигнала в среднем мозге, в заднем отделе моста мозга, в продолговатом мозге – положительная динамика;

в – ADC-карта; отмечается снижение коэффициента диффузии в зоне поражения $0,74 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ и выравнивание значений с неизменными ранее участками ствола мозга.

Fig. 8. MRI tomograms of the brain. A boy, 12 years old 11 months. Diagnosis: encephalitis of mixed etiology (EBV + enterovirus), compared with images of primary MRI after 1 month.

a, b – on T2-WI and Flair in the axial plane there is a leveling of the previously visualized diffuse increase in the MR signal in the midbrain, in the posterior part of the brain bridge, in the medulla oblongata – positive dynamics;

c – ADC map, a decrease in the diffusion coefficient in the affected area of $0.74 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and alignment of values with previously unchanged sections of the brain stem are noted.



Рис. 9 а (Fig. 9 а)



Рис. 9 б (Fig. 9 б)

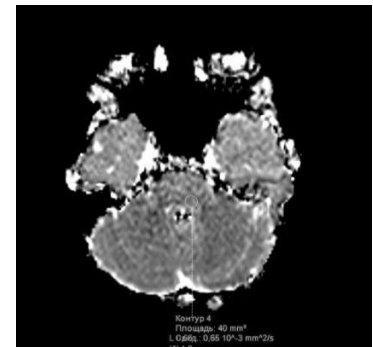


Рис. 9 в (Fig. 9 с)

Рис. 9. Мальчик, 12 лет 11 месяцев, диагноз – энцефалит смешанной этиологии (ВЭБ+энтеровирус), данные МР-исследования (через 1 год 6 месяцев).

а, б – T2-ВИ и Flair-ВИ в аксиальной плоскости; участков патологического изменения интенсивности МР-сигнала в белом и сером веществе головного мозга не выявлено;

в – данные ADC; отмечается снижение коэффициента диффузии в зоне поражения $0,65 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$.

Fig. 9. MRI tomograms of the brain. A boy, 12 years old 11 months. Diagnosis: encephalitis of mixed etiology (EBV + enterovirus), MRI data (after 1 year 6 months).

a, b – on T2-WI and Flair in the axial plane of the areas of pathological changes in the intensity of the MR signal in the white and gray matter of the brain were not detected;

c – ADC map, a decrease in the diffusion coefficient in the affected area of $0.65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ is noted.

зей, ухудшается проведение сигналов и функционирование проводящих путей и систем [12]. Адекватная диагностика на раннем этапе и на этапе реконвалесценции энтеровирусного энцефалита существенно улучшает ведение пациента, позволяет добиваться положительных клинических результатов и объективно контролировать состояние нервной системы.

Заключение.

Магнитно-резонансная томография является чувствительным и информативным методом нейровизуализации очагового поражения вещества головного мозга при остром энцефалите, в частности энтеровирусной этиологии. Структурная МРТ (T2-ВИ, T1-ВИ, Flair) позволяет оценить общую картину очагового поражения вещества головного мозга, уточнить локализацию и размеры очагов, при этом не давая важных сведений о наличии острой ишемии, повреждении аксональных трактов белого вещества, патологических изменениях нейронального метаболизма (деструкция клеточных мембран, анаэробный гликолиз вследствие гипоксии) [11].

Применение DWI позволяет уточнить наличие острой ишемии, её динамику на фоне терапии, провести дифференциальную диагностику цитотоксического и вазогенного отеков вещества мозга в очаге поражения. При положительном эффекте проводимой терапии острого энцефалита уже в периоде ранней реконвалесценции наблюдается восстановление коэффициента ADC в очаге поражения мозговой ткани (рис. 5). Применение протокола DTI позволяет на ранней стадии выявить острую ишемию в очаге поражения за счёт большей чувствительности карты коэффициента FA к ограничению свободной диффузии нейрональных клеточных компартментов. По данным DTI выявлено снижение значений FA в очагах поражения, что в совокупности с наличием очаговой неврологической симптоматики свидетельствует о поражении проводящих путей головного мозга. Данные изменения невозможно выявить с помощью структурных импульсных последовательностей при стандартной методике выполнения МРТ [13, 14], но возможно при выполнении диффузион-

ных последовательностей. По данным МР-спектроскопии выявлено статистически значимое увеличение соотношения Chol/NAA и соотношения спектров NAA/Cr, появление пика Lac в группе пациентов с энтеровирусным энцефалитом по сравнению с контрольной группой детей, что является признаком воспалительной деструкции клеточных мембран нейронов, гипоксии с запуском компенсаторных механизмов анаэробного гликолиза в участках поражения мозговой ткани. Применение мультипараметрической МРТ с обязательным включением диффузионных методик DWI и DTI, а также МР-спектроскопии по водороду позволяют оценить текущие изменения в острый период заболевания с оценкой нейрональной плотности, наличия анаэробного гликолиза и признаков цитотоксического и вазогенного отека в очаге.

При этапной оценке состояния ЦНС в периоде ранней реконвалесценции (на 28-30-е сутки развития заболевания) целесообразно исследование по протоколам с построением карт ADC и FA. Получение цифровых значений измеряемого коэффициента диффузии характеризует регресс отечных изменений и восстановление функции проводящих систем мозга, а применение МР-спектроскопии свидетельствует о достоверном восстановлении клеточного метаболизма.

Применение предлагаемой авторами методики мультипараметрической МРТ позволит эффективно провести точную нейровизуализационную диагностику очагового поражения головного мозга при энтеровирусном энцефалите у детей, позволит проводить мониторинг изменений вещества мозга на фоне лечения, что даст возможность своевременно корректировать терапию и, тем самым, будет способствовать минимизации неврологического дефицита и развитию инвалидизирующих осложнений заболевания.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Мурина Е.А., Скрипченко Н.В., Голева О.В., Мукомолова А.А., Осипова З.А. Нейроинфекционные заболевания у детей и их этиологическая связь с энтеровирусами. *Журнал инфектологии.* 2019; 11 (1): 86-87.
2. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Rogozина Н.В., Иванова

Г.П. и др. *Менингоэнцефалиты у детей раннего возраста. Учебное пособие.* СПб., Тактик-Студио, 2018. 136 с.
3. Абабков В.А., Авакян Г.Н., Авдюнина И.А., Алехин А.В. и др. *Неврология: национальное руководство. Том 1 (2-е издание, переработанное и дополненное).* М., 2018, 880 с.

4. Бехтерева М.К., Скрипченко Н.В. Энтеровирусные инфекции у новорожденных. В книге: Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С., Алешина Е.И., и др. Руководство по перинатологии. В двух томах. Санкт-Петербург, 2019, С.1089-1093.

5. Li J., Chen F., Liu T., Wang L. MRI findings of neurological complications in hand-foot-mouth disease by enterovirus 71 infection. *Int J Neurosci.* 2012; 122 (7): 338-344.

6. Zeng H., Huang W., Wen F., Wang Y. MRI signal intensity differentiation of brainstem encephalitis induced by Enterovirus 71: a classification approach for acute and convalescence stages. *BioMed Eng OnLine.* 2016; 15: 25. DOI: 10.1186/s12938-016-0136-7.

7. Марченко Н.В., Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Курзанцева О.О. Магнитно-резонансная томография как инструмент прогнозирования при энцефалитах у детей. *Клиническая практика.* 2019; 10 (3): 55-60.

8. Jang S., Suh S.I., Ha S.M., Byeon J.H., Eun B.L., Lee Y.H. et al. Enterovirus 71-related encephalomyelitis: usual and unusual magnetic resonance imaging findings. *Neuroradiology.* 2012; 54 (3): 239-245.

9. Дамулин И.В., Екушева Е.В. Восстановление после инсульта и процессы нейропластичности. *Медицинский*

совет. 2014; 18: 12-19.

10. Труфанов Г.Е., Тютин Л.А. Магнитно-резонансная спектроскопия. СПб., ЭЛБИ-СПб, 2008, 239 с.

11. Екушева Е.В., Данилов А.Б. Наследственная спастическая парализация. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2002; 8: 44.

12. Марченко Н.В., Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Бедова М.А., Курзанцева О.О. Магнитно-резонансная томография как инструмент дифференциальной диагностики при поражении ствола головного мозга у детей. *Клиническая практика.* 2020; 11 (1): 81-91. DOI: 10.17816/clinpract16531.

13. Екушева Е.В. Сенсомоторная интеграция при поражении центральной нервной системы: клинические и патогенетические аспекты: Автореф. докт. дисс. М., 2016, 48 с.

14. Ceccarelli A., Rocca M.A., Falini A., Tortorella P., Pagani E., Rodegher M. et al. Normal-appearing white and grey matter damage in MS: a volumetric and diffusion tensor MRI study at 3.0 Tesla. *J. Neurol.* 2007; 254 (4): 513-518.

15. Jones D. K. Studying connections in the living human brain with diffusion MRI. *Cortex.* 2008; 44 (8): 936-952.

References:

1. Murina E.A., Skripchenko N.V., Goleva O.V., Mukomolova A.L., Osipova Z.A. Neuroinfectious diseases in children and their etiological relationship with enteroviruses. *Journal of Infectology.* 2019; 11 (1): 86-87 (in Russian).

2. Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Rogozina N.V., Ivanova G.P. et al. Meningoencephalitis in young children. *Tutorial. Saint Petersburg, Taktik-Studio, 2018. 136 p. (in Russian).*

3. Ababkov V.A., Avakyan G.N., Avdyunina I.A., Alekhin A.V. et al. *Neurology: a national guide. Vol. 1 (2nd edition, revised and enlarged).* Moscow, 2018, 880 p. (in Russian).

4. Bekhtereva M.K., Skripchenko N.V. Enterovirus infections in newborns. In the book: *Ivanov D.O., Avrelkina E.V., Aleksandrovich Yu.S., Aleshina E.I. et al. Guide to Perinatology. In two volumes. St. Petersburg, 2019, PP. 1089-1093 (in Russian).*

5. Li J., Chen F., Liu T., Wang L. MRI findings of neurological complications in hand-foot-mouth disease by enterovirus 71 infection. *Int J Neurosci.* 2012; 122 (7): 338-344.

6. Zeng H., Huang W., Wen F., Wang Y. MRI signal intensity differentiation of brainstem encephalitis induced by Enterovirus 71: a classification approach for acute and convalescence stages. *BioMed Eng OnLine.* 2016; 15: 25. DOI: 10.1186/s12938-016-0136-7.

7. Marchenko N.V., Voitenkov V.B., Skripchenko N.V., Kurzantseva O.O. Magnetic resonance imaging as a predictive tool for encephalitis in children. *Clinical practice.* 2019; 10 (3): 55-60 (in Russian).

8. Jang S., Suh S.I., Ha S.M., Byeon J.H., Eun B.L., Lee Y.H. et al. Enterovirus 71-related encephalomyelitis: usual and unusual magnetic resonance imaging findings. *Neuroradiology.* 2012; 54 (3): 239-245.

9. Damulin I.V., Ekusheva E.V. Stroke recovery and neuroplasticity processes. *Medical advice.* 2014; 18: 12-19 (in Russian).

10. Trufanov G.E., Tyutin L.A. Magnetic resonance spectroscopy. *SPb, ELBI-SPb, 2008, 239 p. (in Russian).*

11. Ekusheva E.V., Danilov A.B. Hereditary spastic paraplegia. *Journal of Neurology and Psychiatry.* S.S. Korsakov. 2002; 8: 44 (in Russian).

12. Marchenko N.V., Voitenkov V.B., Skripchenko N.V., Bedova M.A., Kurzantseva O.O. Magnetic Resonance Imaging as a Tool of Differential Diagnostic in the Brainstem Damage in Children. *Journal of Clinical Practice.* 2020; 11 (1): 81-91. DOI: 10.17816/clinpract16531 (in Russian).

13. Ekusheva E.V. Sensomotor integration in central nervous system damage: clinical and pathogenetic aspects. *dissertation abstract.* Moscow, 2016, 48 p. (in Russian).

14. Ceccarelli A., Rocca M.A., Falini A., Tortorella P., Pagani E., Rodegher M. et al. Normal-appearing white and grey matter damage in MS: a volumetric and diffusion tensor MRI study at 3.0 Tesla. *J. Neurol.* 2007; 254 (4): 513-518.

15. Jones D.K. Studying connections in the living human brain with diffusion MRI. *Cortex.* 2008; 44 (8): 936-952.