

ХАРАКТЕР НАРУШЕНИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПО ЦЕНТРАЛЬНЫМ МОТОРНЫМ ПУТЯМ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ СЕРОЗНЫЙ МЕНИНГИТ

В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко, Н.В. Матюнина, А.В. Климкин

Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Central motor pathways involvement in patients with aseptic meningitis

V.B. Voitenkov, N.V. Skripchenko, N.V. Matyunina, N.V. Klimkin

Science Research Institute of Children's Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: исследование состояния центральных моторных путей в ранний период реконвалесценции после перенесенного серозного менингита.

Материалы и методы: исследовано 65 человек, из них 40 пациентов, перенесших серозный менингит (средний возраст 12 лет, разброс 9–16 лет), и 25 пациентов группы контроля (средний возраст 11 лет, 8–16 лет). Применялась транскраниальная магнитная стимуляция (ТКМС) с оценкой амплитуды, формы и латентности вызванного моторного ответа (ВМО) и времени центрального моторного проведения (ВЦМП).

Результаты: после перенесенного серозного менингита у 69–73 % пациентов наблюдаются изменения диффузного характера, патогномоничные для нарушения возбудимости мотонейронов коры (снижение амплитуд вызванных моторных ответов), которые также могут расцениваться как признаки снижения их количества (диффузная нейродегенерация). Признаки поражения аксонов (значительное удлинение латентностей ВМО) регистрируются у 12–15 % пациентов.

Заключение: при серозном менингите в большинстве случаев преобладают признаки диффузного поражения мотонейронов.

Ключевые слова: серозный менингит, транскраниальная магнитная стимуляция, период реконвалесценции, моторные пути, нейродегенерация.

Введение

Большинство случаев асептических (серозных) менингитов, как считается, обусловлено вирусным поражением ЦНС, причем чаще всего этиологическим агентом являются энтеровирусы [1, 2]. Постановка диагноза серозного менингита в современных условиях требует активного применения дополнительных методик обследования, в частности, нейрофизиологических [3, 4]. Основной и чаще всего применяемой в клинической практике нейрофизиологической методикой является электроэнцефалография (ЭЭГ). Частота изменений ЭЭГ при серозных менингитах, как правило, невысока, у детей они описываются в 20% случаев [5, 6]. Прочие нейрофизиологические методики, в част-

Abstract

Aim of our study was to investigate central motor pathways involvement in children in early recovery period after the aseptic meningitis.

Materials and methods: 65 patients (40 children with average age 12 years with aseptic meningitis and 25 age matched controls) were enrolled. TMS (single-pulse protocol) with MEP shape, latency and amplitude and CMCT averaged and analyzed.

Results: In aseptic meningitis group in 69–73 % of the patients diffuse TMS parameters changes were seen (MEPs amplitudes lowering). These changes may be interpreted as motoneurons diffuse functional activity lowering, but also as a signs of neurodegenerative process of a certain degree. Axonal lesions (MEPs latency lengthening) was registered in 12–15 % of the patients of aseptic meningitis group.

Conclusion. When aseptic meningitis in most cases, signs of diffuse lesion of motoneurons

Key words: aseptic meningitis, transcranial magnetic stimulation, early recovery period, motor pathways, neurodegeneration.

ности, вызванные потенциалы различных модальностей, могут быть также полезны в диагностике поражений ЦНС [7, 8].

Патологические изменения при исследовании акустических вызванных потенциалов (АСВП) обнаружены у 21% пациентов детского возраста с асептическим менингитом [9]. С другой стороны, весьма близкий процент выявления нарушений при проведении АСВП (29%) описывается другими авторами у детей при бактериальном гнойном менингите [10, 11]. Наличие одинаковой частоты проявления нарушения слухового проведения при менингитах разной этиологии, разных по своему патогенезу, заставляет предположить, что изменения АСВП в данном случае могут носить неспе-

цифический характер. Это наблюдение подтверждается данными работы [12], в которой у 30 детей с менингитами различной этиологии проводились ССВП, ЗВП и АСВП. Со стороны соматосенсорных путей отмечались нормальное время центрального сенсорного проведения при изменении амплитуд ССВП в сторону как их повышения, так и снижения; замедление проведения по стволовым слуховым путям с помощью АСВП выявлено в 17% случаев. ЗВП в основном были нормальными, в 14% случаев имели место признаки снижения активности нейронов зрительной коры.

Поражения моторной системы у пациентов с серозными менингитами, как правило, выражены слабо. Тем не менее, предпринятое еще в 1960-е гг. подробное исследование моторных дефектов у пациентов с энтеровирусным менингитом показало наличие у них в периоде реконвалесценции таких нарушений, как ограничение пассивного движения, мышечное напряжение, снижение координации движений [13]. Изучение центральных моторных путей с помощью транскраниальной магнитной стимуляции (ТКМС) при туберкулезном менингите показало, что появление нарушений, выявляемых при использовании этой методики, является плохим прогностическим признаком [14]. Работ, оценивавших изменения моторных путей при серозных менингитах с помощью ТКМС, в доступном объеме литературы обнаружить не удалось.

Цель исследования — изучение состояния центральных моторных путей у детей, перенесших серозный менингит, в периоде ранней реконвалесценции.

Материалы и методы

Исследовано 65 человек, из них 40 пациентов, перенесших серозный менингит (средний возраст 12 лет, разброс 9 — 16 лет; 14 девочек, 26 мальчиков), и 25 пациентов группы контроля (средний возраст 11 лет, 8 — 16 лет; 13 девочек, 12 мальчиков).

Этиологически группа пациентов, перенесших серозный менингит, распределилась следующим образом: энтеровирусные менингиты — 20 чело-

век, клещевой энцефалит, менингеальная форма — 1 ребенок, серозный менингит неуточненной этиологии — 19 детей.

Всем пациентам проводилась транскраниальная магнитная стимуляция по стандартной методике [15]. Использовался транскраниальный магнитный стимулятор Нейро-МСД (фирма «Нейрософт», Россия), стандартный кольцевой койл 90 мм в диаметре. Для регистрации применялся миограф Нейро-МВП 4 (фирма «Нейрософт», Россия), чашечковые поверхностные электроды. Регистрировались вызванные моторные ответы (ВМО) с рук (*m. Abductor pollicis brevis*) и ног (*m. Abductor hallucis*). Регистрировались порог, латентность, амплитуда и форма ВМО, рассчитывалось время центрального моторного проведения (ВЦМП). Оценивалась асимметрия ВЦМП между сторонами с рук и ног.

ТКМС проводилось на 4 — 5-й неделе после выписки пациента из стационара (выписка происходила по наступлении санации ликвора, исчезновении температуры, общемозговой симптоматики и интоксикации). Таким образом, исследование происходило в период ранней реконвалесценции.

Статистический анализ и обработка полученных данных проводились с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics, 22 версия. Уровень значимости *p*-значения был принят $<0,05$. По каждой группе просчитывались среднее арифметическое значение, стандартное отклонение, достоверность различия между группами непараметрическим *U*-критерием Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение

Все пациенты удовлетворительно перенесли исследование. Жалоб на болевые ощущения, изменения настроения и состояния, отказов от продолжения исследования вследствие нежелательных явлений не было.

Полученные данные по латентностям и амплитудам ВМО в группах представлены в таблице 1.

В ходе проведенного исследования выявлено, что в группе серозных менингитов наблюдалась устойчивая тенденция к более медленному цен-

Таблица 1

Показатели латентности и амплитуды ВМО у пациентов групп контроля и серозных менингитов

Группа	Лат ВМОк med. D, мс±SD	Лат ВМОк med. S, мс±SD	Лат ВМОк per. D, мс±SD	Лат ВМОк. Per. S, мс±SD	Ампл. ВМОк med. D, мВ±SD	Ампл. ВМОк med. S, мВ±SD	Ампл. ВМОк per. D, мВ±SD	Ампл. ВМОк. Per. S, мВ±SD
Серозные менингиты, n = 40	20,58±1,58	19,68±2,1	37,83±2,71	38,39±3,8	1,89±1,55	1,63±1,40	0,59±0,34	0,99±0,72
Контроль, n = 25	20,86±1,41	20,7±1,39	35,47±3,56	35,57±3,57	3,08±2,23	2,67±2,15	1,44±1,56	1,24±1,1

ВМОк med — вызванный моторный ответ кортикальный с *m. Abductor pollicis brevis*, ВМОк per — вызванный моторный ответ кортикальный с *m. Abductor Hallucis*.

тральному проведению при регистрации с ног (в среднем латентность ВМО была большей на 2–3 мс), а также к меньшей амплитуде ВМО как с рук, так и с ног. По амплитудным показателям ВМО параметры группы серозных менингитов (при усредненной их оценке) находились на нижней границе нормы.

Данные по времени центрального моторного проведения и его асимметрии между сторонами по группам представлены в таблице 2.

Как можно видеть из представленных в таблице 2 данных, у пациентов с последствиями серозного менингита наблюдалась тенденция к большему ВЦМП и большей асимметрии ВЦМП между сторонами, в особенности с ног. Достоверных отличий между группами при оценке усредненных значений выявлено не было.

При анализе каждого отдельного случая по показателям формы, латентности и амплитуды ВМО, ВЦМП и ее асимметрии выявлено, что в группе серозных менингитов дисперсность корковых ВМО наблюдалась в 53% случаев (21 из 40), в группе контроля — в 40% случаев (10 из 25). Снижение амплитуды корковых ВМО с рук ниже 2 мВ наблюдалось в группе контроля в 28% случаев (7 из 25), в группе серозных менингитов — в 70% случаев (28 из 40) ($p < 0,05$); с ног ниже 1 мВ в группе контроля в 48% случаев (12 из 25), в группе серозных менингитов — в 70% случаев (28 из 40). Удлинение латентности корковых ВМО более 40 мс с ног в группе контроля имело место в 1 случае (4%), в группе серозных менингитов — в 21% случаев (8 из 40). ВЦМП с ног превышала 20 мс в группе серозных менингитов в 18% случаев (7 из 40), в группе контроля ни в одном случае. Асимметрия ВЦМП более 2 мс зарегистрирована в 3 случаях в группе серозных менингитов (7%), в группе контроля — ни в одном случае.

Порог возникновения ВМО был повышен более 90% в 50% случаев в группе контроля (13 из 25) и в 70% случаев в группе серозных менингитов (28 из 40).

На основании проведенного исследования установлено, что в группе серозных менингитов по сравнению с группой контроля отмечалась тенденция к более низкой амплитуде коркового

ВМО, удлинению латентности корковых ВМО с ног; большей разнице ВЦМП при измерении с ног. При анализе каждого конкретного случая выявлено, что в группе серозных менингитов чаще регистрировалось выраженное снижение амплитуд ВМО, повышение их порога выше 90%, удлинение латентностей. Дисперсность ВМО в группах контроля и менингитов была сравнимой.

Следует отметить, что снижение амплитуд корковых ВМО в группах носило различный характер в зависимости от уровня регистрации: если с рук наблюдалось значительное отличие между группами контроля (28%) и менингита (70%), то с ног показатели снижения были сравнимыми (48% и 70% соответственно). Учитывая, что на амплитуду коркового ВМО с ног оказывает влияние функциональная активность мотонейронов поясничного утолщения спинного мозга [15], данная находка может отражать свойственные серозному менингиту изменения на уровне верхнего мотонейрона.

Следует отметить, что грубых нарушений проведения, отражающих выраженное поражение моторных путей, ни в одном случае выявлено не было. Отсутствие в большинстве случаев выраженной асимметрии проведения, значимого удлинения латентности ВМО указывает на преимущественно диффузное поражение моторных путей, без отдельного крупного очага.

Падение амплитуд ВМО патофизиологически может отражать два состояния мотонейронов: снижение их функциональной активности и уменьшение общего количества (нейродегенерацию). Нейрофизиологически различить эти два процесса практически невозможно, в обоих случаях наблюдается снижение амплитуды ВМО и повышение порога, т.е. явления, регистрировавшиеся в группе серозных менингитов в 69% случаев (при регистрации с рук). Если повышение порога ВМО вообще характерно для детей [16], то снижение амплитуд более 1 мВ с рук в большинстве случаев объяснить только возрастными причинами не представляется возможным.

Неспецифичность нарушения проведения по слуховым, зрительным и моторным путям, имею-

Таблица 2

Показатели ВЦМП и его асимметрии по сторонам у пациентов групп контроля и серозных менингитов

Группы	ВЦМП руки D, мс	ВЦМП руки S, мс	ВЦМП ноги D, мс	ВЦМП ноги S, мс	Разница Руки, мс	Разница Ноги, мс
Серозные менингиты, n = 40	9,82±1,87	9,16±1,71	17,58±2,26	17,73±2,31	0,82±0,81	1,08±0,90
Контроль, n = 25	9,1±1,75	9,21±2,29	16,34±1,59	16,12±1,74	0,65±0,54	0,54±0,51

ВЦМП — время центрального моторного проведения.

щая относительно обратимую природу, может объясняться не только функциональными нарушениями. Имеются сведения о выявляемых после перенесенного бактериального менингита у человека изменений серого вещества мозга: билатеральной атрофии вещества гиппокампа, таламуса, цингулярной извилины и прочих структур лимбической системы, а также височной доли [17]. Ранее сходные изменения описывались в ветеринарной практике у собак [18]. Возможно, при серозном менингите также имеются изменения серого вещества мозга, регистрируемые с помощью нейрофизиологических методик как неспецифическое билатеральное нарушение проведения.

Для определения того, являются ли выявленные нами изменения органическими либо функциональными, необходимо дальнейшее исследование с оценкой состояния центральных моторных путей в дальнейшем периоде реконвалесценции (6–12 мес).

Заключение

После перенесенного серозного менингита у большей части пациентов (69–73%) наблюдаются изменения диффузного характера, характерные для нарушения возбудимости мотонейронов коры (снижение амплитуд вызванных моторных ответов), которые также могут расцениваться как признаки снижения их количества. Признаки поражения аксонов (значительное удлинение латентностей ВМО) регистрируются у 12–15% пациентов. Полученные данные являются научным обоснованием для активного диспансерного мониторинга реконвалесцентов серозных менингитов и включения в реабилитационную программу нейрометаболических препаратов. ТКМС можно рекомендовать как неинвазивный метод для мониторинга восстановительных процессов и определения сроков диспансеризации.

Литература

1. Сорокина, М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. Руководство для врачей / М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2004. — 416 с.
2. Winn, H.R. Youmans Neurological Surgery, Sixth Edition / H.R. Winn. — Philadelphia: Saunders, 2011. — 505 p.
3. Справочник по инфекционным болезням у детей / Ю.В. Лобзин [и др.]. — СПб.: СпецЛит, 2013. — 591 с.
4. Команцев, В.Н. Возможности нейрофизиологических методов в оценке локализации поражения нервной системы при нейроинфекциях у детей / В.Н. Команцев, Н.В. Скрипченко, М.В. Савина // Журнал инфектологии. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 40–44.
5. Конев, К.И. Исходы серозных менингитов / К.И. Конев [и др.] // Детские инфекции. — 2004. — № 3. — С. 11–15.
6. Kieslich, M. Diagnostik und Klinischer Verlauf neurotroper Enterovirusinfektionen im Kindesalter / M. Kieslich [et al.] // Klin Padiatr. — 2002. — V. 214, № 6. — P. 327–331.
7. Войтенков, В.Б. Вызванные потенциалы в оценке характера и степени поражения центральной нервной системы при критических состояниях / В.Б. Войтенков, В.Н. Команцев // Медицина критических состояний. — 2013. — № 2. — С. 44–50.
8. Войтенков, В.Б. Состояние центральных моторных путей при рассеянном склерозе у детей / В.Б. Войтенков [и др.] // Вестник РАМН. — 2013. — № 11. — С. 34–37.
9. Bao, X. Brainstem auditory-evoked potential evaluation in children with meningitis / X. Bao, V. Wong // Pediatr. Neurol. — 2009. — V. 19, № 2. — P. 109–112.
10. Duclaux, R. Brainstem auditory evoked potentials following meningitis in children / R. Duclaux [et al.] // Brain Dev. — 1994. — V. 15, № 5. — P. 340–345.
11. Jiang Z.D. Outcome of brain stem auditory electrophysiology in children who survive purulent meningitis / Z.D. Jiang // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. — 1999. — V. 108, № 5. — P. 429–434.
12. Команцев, В.Н. Вызванные потенциалы головного мозга при нейроинфекциях у детей / В.Н. Команцев [и др.] // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 55–62.
13. Lepow, M.L. A clinical, epidemiologic and laboratory investigation of aseptic meningitis during the four-year period, 1955-1958. II. The clinical disease and its sequelae / M.L. Lepow [et al.] // N Engl J Med — 1962. — V. 266. — P. 1188–1193.
14. Misra, U. Role of clinical, radiological, and neurophysiological changes in predicting the outcome of tuberculous meningitis: a multivariable analysis / U. Misra [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. — 2000. — V. 68, № 3. — P. 300–303.
15. Никитин, С.С. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы / С.С. Никитин, А.А. Куренков. — М.: Сашко, 2003. — 738 с.
16. Aminoff, M.J. Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology, Sixth Edition / M.J. Aminoff. — Philadelphia: Saunders, 2012. — 348 p.
17. Focke, N.K. Distributed, Limbic Gray Matter Atrophy in Patients after Bacterial Meningitis / N.K. Focke [et al.] // AJNR Am J Neuroradiol. — 2013. — V. 34, № 6. — P. 1164–1167.
18. Salvadori, C. Magnetic resonance imaging and pathological findings in a case of canine idiopathic eosinophilic meningoencephalitis / C. Salvadori [et al.] // J Small Anim Pract. — 2007. — V. 48, № 8. — P. 466–469.

References

1. Sorokina MN, NV Skripchenko. Viral encephalitis and meningitis in children: Guide for Physicians. Moscow (Russia): Medicine; c 2004. 416 p.
2. Winn HR. Youmans Neurological Surgery. 6th Edition. Philadelphia: Saunders; c2011. 505 p.
3. Lobzin YuV, editor. Handbook of Infectious Diseases in Children. Saint-Petersburg (Russia): SpetsLit; c2013. 591p.
4. Komantsev VN, Skripchenko NV, Savina MV. Jurnal infektologii. 2010; 2(2): 40-4.
5. Konev KI, Skripchenko NV, Rosin YuA, et al. Detskiye infektsii. 2004; (3): 11-5.
6. Kieslich M, Acconci D, Berger A, et al. Diagnostik und Klinischer Verlauf neurotroper Enterovirusinfektionen im Kindesalter. Klin Padiatr. 2002; 214(6): 327-31.
7. Voytenkov VB, Komantsev VN. Meditsina kriticheskikh sostoyaniy. 2013; 2: 44-50.
8. Voytenkov VB, Komantsev VN, Skripchenko NV, et al. Vestnik RAMN. 2013; 11: 34-7.
9. Bao X, Wong V. Brainstem auditory-evoked potential evaluation in children with meningitis. Pediatr. Neurol. 2009; 19(2): 109-12.

10. Duclaux R, Sevin F, Ferber C, et al. Brainstem auditory evoked potentials following meningitis in children. *Brain Dev.* 1994; 15(5): 340-5.
11. Jiang ZD. Outcome of brain stem auditory electrophysiology in children who survive purulent meningitis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1999; 108(5): 429-34.
12. Voytenkov VB, Komantsev VN, Skripchenko NV, et al. *Jurnal infektologii.* 2013; 5(2): 55-62.
13. Lepow ML, Coyne N, Thompson LB, et al. A clinical, epidemiologic and laboratory investigation of aseptic meningitis during the four-year period, 1955-1958. II. The clinical disease and its sequelae. *N Engl J Med.* 1962; 266:1188-93.
14. Misra U, Kalita J, Roy A, et al. **Role of clinical, radiological, and neurophysiological changes in predicting the outcome of tuberculous meningitis: a multivariable analysis.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 68(3): 300-3.
15. Nikitin SS, Kurenkov AL. *Magnetic stimulation in the diagnosis and treatment of diseases of the nervous system.* Moscow (Russia): Sashko; c2003. 738 p.
16. Aminoff MJ. **Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology.** 6th Edition. Philadelphia: Saunders; c2012. 348 p.
17. Focke NK, Kallenberg K, Mohr A, et al. Distributed, Limbic Gray Matter Atrophy in Patients after Bacterial Meningitis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013; 34(6): 1164-7.
18. Salvadori C, Baroni M, Arispici M, Cantile C. Magnetic resonance imaging and pathological findings in a case of canine idiopathic eosinophilic meningoencephalitis. *J Small Anim Pract.* 2007; 48(8): 466-9.

Авторский коллектив:

Войтенков Владислав Борисович — заведующий отделением функциональных методов диагностики, и.о. руководителя отдела функциональных и лучевых методов диагностики НИИ детских инфекций ФМБА России, к.м.н.; тел.: 8(812)234-38-23, e-mail: vlad203@inbox.ru

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе НИИ детских инфекций ФМБА России, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-38-23, e-mail: snv@niidi.ru

Матюнина Наталья Викторовна — аспирант отдела нейроинфекций и органического поражения ЦНС НИИ детских инфекций ФМБА России; тел.: 8(812)234-38-23, e-mail: natali-doctor@mail.ru

Климкин Андрей Васильевич — младший научный сотрудник отдела функциональных и лучевых методов диагностики НИИ детских инфекций ФМБА России; тел.: 8(812)234-38-23, e-mail: klinkinpark@mail.ru