

АКУСТИЧЕСКИЕ СТВОЛОВЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НАРУШЕННЫХ ФУНКЦИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА У ДЕТЕЙ

В.Б. Войтенков, А.А. Вильниц, Н.В. Скрипченко, С.Г. Григорьев, А.В. Климкин, А.И. Аксенова
Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

Brainstem auditory evoked potentials as the prognostic tool of the functional recovery in children after acute bacterial meningitis

V.B. Voitenkov, A.A. Vilnits, N.V. Skripchenko, S.G. Grigoriev, A.V. Klimkin, A.I. Aksenova
Science Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Целью работы явилось изучение значимости акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) для прогнозирования течения реконвалесценции после перенесенного бактериального гнойного менингита у детей.

Материалы и методы. В 2010–2016 гг. в ОРИТ НИИДИ обследованы с помощью акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) 65 пациентов детского возраста (средний возраст 3 года) на 2–3-е сутки течения острого бактериального менингита и 20 неврологически здоровых детей. АСВП проводилось по стандартной методике с оценкой межпиковых интервалов I–III, III–V, I–V и амплитуды III, V пиков и соотношения I/III и III/V. Впоследствии осуществлялось катамнестическое наблюдение в течение 1–6 лет с оценкой характера течения периода восстановления. Выраженная атаксия, развитие двигательного дефицита (парезы), симптоматическая эпилепсия, интеллектуально-мнестические и речевые нарушения в периоде восстановления расценивались как признаки наличия психоневрологического дефицита.

Результаты. Группы достоверно отличались по показателям продолжительности интервала I–V и по амплитуде III и V пиков. По данным ROC-анализа выявлено, что удлинение интервала I–III и интервала I–V, снижение амплитуды III и V пиков обладало достаточной чувствительностью и специфичностью в прогнозировании неблагоприятного течения периода реконвалесценции после перенесенного острого гнойного менингита. Выявление у детей в остром периоде бактериального менингита этих признаков может указывать на развитие психоневрологических нарушений в периоде восстановления.

Ключевые слова: акустические стволовые вызванные потенциалы, бактериальный менингит, дети, прогнозирование.

Abstract

Aim of our work was to evaluate the prognostic value of brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) for the recovery period outcomes in children with acute bacterial meningitis.

Methods. 65 patients with acute bacterial meningitis (average age 3 years, range 3 months-17 years) and 20 healthy controls of comparable age were evaluated with BAEPs. I-V and III-V intervals, amplitudes of the III and V peaks were registered and analyzed. During the recovery period prolonged neurologic observation was performed for the period of 1-6 years. Severe ataxia, pareses, symptomatic epilepsy, speech disturbances and intellectual impairments were regarded as signs of psycho neurologic deficit. ROC-analysis was performed to evaluate sensitivity and specificity of BAEPs parameters in predicting the occurrence of these signs.

Results. There were statistically significant difference between the groups on the parameters of I-V interpeak interval and amplitudes of III and V peaks. ROC-analysis revealed that I-III, I-V interpeak intervals and amplitudes of III and V peaks were sensitive and specific in the predicting of the psycho neurologic deficit in the recovery period. Thus, these parameters may be used as a prognostic tool for predicting of such outcomes in acute meningitis in children.

Key words: Brainstem auditory evoked potentials, bacterial meningitis, children, prognostic tools

Введение

Неинвазивная оценка состояния проводящих путей ЦНС является важным компонентом обследования пациентов с гнойными менингитами, позволяющим определять тактику лечения [1].

Чаще всего в клинической практике применяется электроэнцефалография (ЭЭГ). При ее проведении могут регистрироваться общие неспецифические нарушения биоэлектрической активности головного мозга, а также очаговые изменения, носящие органический или эпилептиформный характер. Этой методике присущи определенные недостатки: так, затруднительна трактовка результатов ЭЭГ у пациентов, находящихся в медикаментозной коме. Кроме того, при ее анализе оценивается суммарная активность головного мозга, а исследование проведения по отдельным проводящим путям с ее помощью невозможно [2].

Методиками, позволяющими получить информацию о проведении импульса по конкретным путям ЦНС, являются вызванные потенциалы. Чаще всего в клинике применяются акустические стволовые вызванные потенциалы (АСВП), зрительные вызванные потенциалы (ЗВП), соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП). Эти методы, а также методика диагностической транскраниальной магнитной стимуляции используются при различных формах воспалительного поражения центральной нервной системы у детей [3].

На практике при нейроинфекциях у детей АСВП чаще всего используются при гнойных менингитах как метод объективной оценки слуха [4]. Так, повышение порогов появления пиков АСВП, а также отсутствие пиков у пациентов с менингитом достоверно коррелируют с развитием сенсоневральной тугоухости [5]. При проведении АСВП у пациентов с бактериальным гнойным менингитом, не имеющих нарушения слуха, в 20–29% случаев описываются нарушения — снижение амплитуд основных пиков и удлинение интервала I–V [6]. Другие авторы находят отклонения со стороны АСВП у 34% детей с бактериальным менингитом [7]. АСВП при гнойных менингитах является ценной методикой контроля функционального состояния стволовых структур мозга. Так, показано, что в динамике инфекционного процесса происходит улучшение их параметров. Это может свидетельствовать о том, что возникающие нарушения проводимости по стволу мозга носят преходящий характер [2]. В доступной нам литературе мы не обнаружили указаний на то, что АСВП применялись в качестве инструмента прогнозирования развития неврологического дефицита после перенесенного гнойного менингита у детей.

Цель исследования — явилось изучение значимости акустических стволовых вызванных по-

тенциалов (АСВП) для прогнозирования течения реконвалесценции после перенесенного бактериального гнойного менингита у детей.

Материалы и методы

За период наблюдений 2010–2016 гг. в ОРИТ ФГБУ НИИДИ ФМБА России АСВП проводилось 65 пациентам с бактериальными менингитами: менингококковыми — $n=30(46,2\%)$, гемофильными — $n=18(27,7\%)$, пневмококковыми — $n=4(6,1\%)$, неуточненной этиологии — $n=13(20,0\%)$. Обследовались пациенты от 3 месяцев до 17 лет, средний возраст составил $3,18\pm 3,64$; 36 девочек, 29 мальчиков). Сроки проведения исследования составляли 2–3-е сутки после поступления в стационар. Группу сравнения составили неврологически здоровые дети, проходившие скрининговое обследование, средний возраст $3,25\pm 3,71$, 20 детей — 12 девочек и 8 мальчиков.

По тяжести состояния на момент поступления все больные с БГМ госпитализировались в ОРИТ. У всех пациентов общеинфекционные проявления сочетались с общемозговой симптоматикой, в 60% случаев четко выявлялись менингеальные симптомы. Нарушения сознания от легкого оглушения (13–14 б ШКГ) до глубокой комы (6–9б) диагностировались в 92,2% случаев, в 7,7% — общемозговая симптоматика выражалась в психомоторном возбуждении (все — в случаях смешанной формы менингококковой инфекции, осложненной развитием септического шока). Тяжесть состояния у 20 детей (30,8%) была обусловлена развитием отека головного мозга, сопровождавшегося судорожным статусом у 5 детей (25% от числа пациентов с ОГМ; 7,7% от общего числа обследованных). В 6 случаях (9,2%) у пациентов с менингококковой инфекцией на момент поступления в клинику критическое состояние было обусловлено развитием септического шока, ДВС синдрома. В 60% случаев ($n=39$) дети госпитализировались для интенсивного наблюдения с сочетанной клиникой общеинфекционного синдрома, проявлениями синдрома системного воспаления, внутричерепной гипертензии. Очаговая неврологическая симптоматика в дебюте заболевания в виде различной степени выраженности парезов, симптомов со стороны черепных нервов отмечалась у трети пациентов ($n=23$), однако у большинства из них она носила преходящий характер. Все больные получали терапию в полном объеме в зависимости от этиологии менингита и ведущего патологического синдрома. В 40% случаев при ОГМ, декомпенсированном септическом шоке — с поступления в ОРИТ дети переводились на ИВЛ до стабилизации состояния.

Всем пациентам проводилось исследование АСВП по стандартной методике с оценкой наиболее устойчивой и поддающейся точной интерпре-

тации величины — межпиковых интервалов I—III, III—V, I—V. Также оценивались амплитуды III, V пиков и соотношения амплитуд I/III и III/V [8].

Впоследствии за пациентами осуществлялось катamnестическое наблюдение в течение 1—6 лет с оценкой характера течения периода восстановления. Выраженная атаксия, развитие двигательного дефицита (парезы), симптоматическая эпилепсия, интеллектуально-мнестические и речевые нарушения в периоде восстановления расценивались как признаки наличия психоневрологического дефицита.

Полученные результаты сравнивались между группами. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ STATISTICA для Windows. Для оценки демографических показателей групп использовались описательные статистические методики. Т-критерий Стьюдента применялся для нормально распределенных параметров. Величина $p < 0,05$ расценивалась как статистически достоверная. Для оценки чувствительности и специфичности исследовавшихся параметров АСВП применялся ROC-анализ на основе модели бинарной логистической регрессии.

Результаты и обсуждение

Наблюдение за 65 детьми, перенесшими БГМ, показало, что к моменту выписки из стационара в половине случаев ($n=32$) выявлялись различные проявления психо-неврологического дефицита. Наиболее часто — в 30,8% случаев ($n=20$) двигательные нарушения проявлялись атактическим синдромом (в форме лобно-мозжечковой атаксии либо связанной с вестибулярными нарушениями); легкий гемипарез выявлялся у 12,4% ($n=8$) детей; грубый двигательный дефицит, связанный с развитием спастических парезов, в 6,2% ($n=4$), симптоматическая эпилепсия — в 3,1% ($n=2$) случаев.

Катamnестическое наблюдение, осуществлявшееся в течение 1—6 лет после перенесенного заболевания, выявило, что атактический синдром регрессировал полностью у всех пациентов в течение первого года после менингита. Значимых двигательных нарушений у детей с легкими гемипарезами не сформировалось, отмечалась легкая асимметрия мышечного тонуса с незначительной анизорефлексией.

Наиболее часто в рассматриваемой группе детей выявлялись проблемы развития речи от темповой задержки (43,1%) и общего недоразвития до тяжелой сенсо-моторной алалии.

У 20 детей (30,1%) отмечался дефицит внимания, сочетающийся у 5 (9,2%) с гиперактивностью.

В случаях пациентов с грубыми спастическими парезами на фоне курсов реабилитации отмечалась положительная динамика, нарастание объема выполняемых движений без полного восстановления двигательных функций к моменту написания работы.

По данным АСВП выявлено, что в группе пациентов с бактериальными менингитами по сравнению с контрольной наблюдались достоверные ($p < 0,01$) отличия по показателю продолжительности интервала I—V (4,34—4,37 и 3,89—3,91 мс соответственно). Продолжительность интервала I—III составила в среднем 2,34 мс, III—V — 2,16 мс (отличия недостоверны). Показатели АСВП в группе пациентов с бактериальными гнойными менингитами представлены в таблице 1.

Пример замедления проведения по стволовым слуховым путям без признаков нарушения функции периферического участка слухового анализатора отражен на рисунке 1.

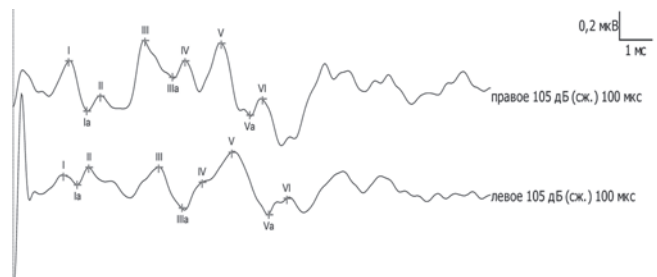


Рис. 1. Признаки замедления проведения по слуховым путям без существенного снижения функциональной активности нейронов стволовых слуховых путей у мальчика 6 лет с острым гнойным менингитом

По показателям амплитуды основных пиков в группах детей с острым гнойным менингитом и детей группы сравнения наблюдались изменения, представленные в таблице 2.

Таблица 1

Показатели проведения по слуховым путям у пациентов с острым гнойным менингитом и детей группы сравнения

Группа	Интервал I—V, мс, слева	Интервал I—V, мс, справа	Интервал I—III, мс, слева	Интервал I—III, мс, справа	Интервал III—V, мс, слева	Интервал III—V, мс, справа
Контроль	3,91±0,17	3,89±0,18	1,9±0,19	1,9±0,11	2,1±0,14	1,8±0,19
Гнойный менингит	4,34±0,31*	4,37±0,32*	2,41±0,35	2,44±0,32	2,19±0,45	2,21±0,31

* — различие достоверно по сравнению с группой контроля, $p < 0,01$.

Таблица 2

Показатели амплитуды основных пиков акустических стволовых вызванных потенциалов у пациентов с острым гнойным менингитом и детей группы сравнения

Группа	Амплитуда III пика, мкВ	Амплитуда V пика, мкВ	Соотношение I – III	Соотношение I – V
Контроль	0,35±0,14	0,71±0,23	1,32±0,87	0,66±0,34
Гнойный менингит	0,21±0,11*	0,44±0,21*	2,38±0,65*	0,57±0,42

* - $p < 0,01$.

Как можно видеть, амплитуды III и V пиков АСВП у пациентов с острым гнойным менингитом были достоверно ниже, чем у детей группы сравнения.

При анализе каждого конкретного случая выявлено, что у 43,5% больных показатели АСВП не отличались от нормы. Снижение амплитуды, исчезновение I пика или повышение его латентности более 2 мс указывали на поражение периферического отдела слухового анализатора, что предполагало наличие невropатии слухового нерва или поражение рецепторного аппарата (Кортиева органа). Эти больные составили также 43,5%. Пациенты с признаками поражения периферического отдела слухового анализатора не включались в группу оценки нарушения проведения по стволовым слуховым путям и оценивались отдельно.

Для оценки чувствительности и специфичности параметров АСВП в прогнозировании неблагоприятного течения периода реконвалесценции после перенесенных бактериальных менингитов применялся ROC-анализ.

Выявлено, что удлинение интервала I – III (проведение на медулло-понтинном уровне) и интервала I – V (общее время проведения по стволовым слуховым путям), снижение амплитуды III и V пиков АСВП обладало достаточной чувствительностью и специфичностью в прогнозировании неблагоприятного течения периода реконвалесценции после перенесенного острого гнойного менингита.

Данные ROC-анализа представлены в таблице 3 и на рисунке 2.

Таблица 3

Данные ROC-анализа у пациентов в остром периоде гнойного менингита

Параметр	AUC	95% ДИ
Ампл. 3 п	0,650	0,386 - 0,860
Ампл. 5 п	0,736	0,471 - 0,915
I – III	0,721	0,456 - 0,907
I – V	0,736	0,471 - 0,915

AUC – область под кривой, ампл. 3 п – амплитуда III пика АСВП, ампл. 5 п – амплитуда V пика АСВП, I – III – продолжительность интервала I – III, I – V – продолжительность интервала I – V.

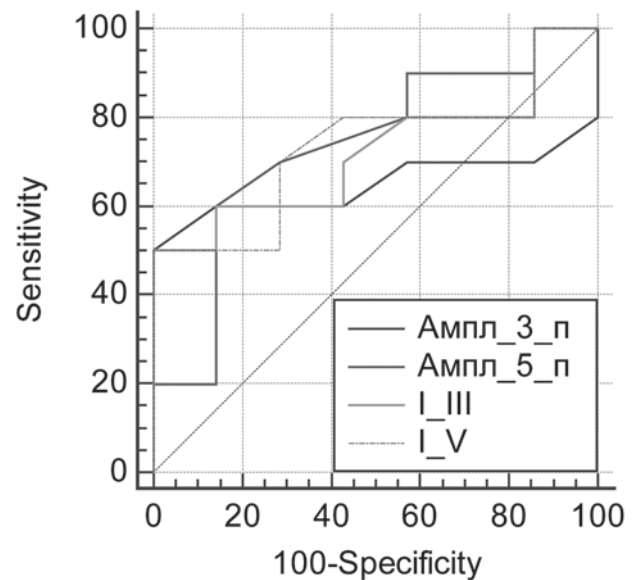


Рис. 2. Данные ROC-анализа параметров АСВП у пациентов в остром периоде гнойного менингита. Ампл. 3 п – амплитуда III пика АСВП, ампл. 5 п. – амплитуда V пика АСВП, I – III – продолжительность интервала I – III, I – V – продолжительность интервала I – V.

Как показало наше исследование, выявленное замедление проведения по стволовым структурам головного мозга в условиях нашего исследования, таким образом, носило диффузный и неспецифический характер. При выявлении нарушения проведения на периферическом участке слухового пути (до I пика АСВП) можно предполагать наличие слуховых нарушений. Тем не менее, необходимо применение в таких случаях также методик отоакустической эмиссии и прочих методов оценки слуха [9], специализированное обследование аудиологом.

О развитии психоневрологических осложнений в периоде восстановления после перенесенного бактериального менингита у детей известно из ряда публикаций. В частности, непосредственно после выписки у детей первого года, перенесших бактериальный менингит, неврологические нарушения регистрировались в 36% случаев [10]. В периоде последующего восстановления у детей сообщается о достоверно более высокой частоте развития когнитивных, депрессивных и тревожных расстройств,

поведенческих и психотических нарушений [11]. Катамнестическое наблюдение, проведенное нами за 142 детьми, перенесшими БГМ в младенческом возрасте, показало, что к моменту поступления в школу (6–7 лет) различные проблемы психоневрологического профиля отмечались в 21,1% случаев у детей, перенесших БГМ в возрасте от 1 до 3 лет, и в 38,5% случаев при заболевании на 1-м году жизни. Тяжелые речевые расстройства диагностировались в 2,1%, превышая в 20 раз их частоту в общей популяции детей 5–7 лет (0,1%) [1]. Раннее прогнозирование возможных осложнений позволяет выделять группы диспансерного наблюдения среди переболевших БГМ для своевременного проведения реабилитационных и коррекционных мероприятий, уменьшающих выраженность психоневрологического дефицита, речевых нарушений, способствуя улучшению социальной адаптации детей [1].

Проведенное нами исследование установило, что замедление проведения по стволовым слуховым путям и падение функциональной активности нейронов ядер этого пути в остром периоде гнойного менингита обладает достаточной чувствительностью и специфичностью при прогнозировании развития психоневрологических нарушений у детей. Можно предполагать, что эти нарушения в остром периоде являются индикатором выраженности поражения ЦНС при бактериальном менингите. Снижение амплитуды III и V пиков АСВП, согласно традиционным представлениям, может отражать угнетение активности верхнего оливарного комплекса и нижнего бугра четверохолмия соответственно [8]. Таким образом, выраженность этого угнетения может служить прогностическим критерием развития психоневрологических осложнений у детей с острым гнойным менингитом.

Заключение

Выявление замедления проведения по стволовым слуховым путям с удлинением продолжительности интервала I–III и I–V и снижение функциональной активности нейронов ядер стволового пути со снижением амплитуд III и V пиков при исследовании АСВП может применяться для прогнозирования характера течения периода восстановления у детей после перенесенного острого гнойного менингита.

Литература

1. Скрипченко, Н.В. Нейроинфекции у детей / Н.В. Скрипченко [и др.]. — СПб.: Тактик-Студио, 2016. — 856 с.
2. 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.
3. Войтенков, В.Б. Состояние центральных моторных путей при рассеянном склерозе у детей / В.Б. Войтенков [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2013. — № 11. — С. 34–37.
4. Baley, J. E. Gonzalez B. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Philadelphia, Saunders. 2015. 833 p.
5. Martínez-Cruz CF, Poblano A, Fernández-Carrocera LA. Risk factors associated with sensorineural hearing loss in infants at the neonatal intensive care unit: 15-year experience at the National Institute of Perinatology (Mexico City). Arch Med Res. 2008 Oct;39(7):686-94.
6. Ferber-Viart C., Duclaux R., Dubreuil C., Sevin F., Collet L., Berthier J.C. Otoacoustic emissions and brainstem auditory evoked potentials in children with neurological afflictions. Brain Dev. 1994; 16(3):213-8.
7. Bao X., Wong V. Brainstem auditory-evoked potential evaluation in children with meningitis // Pediatr. Neurol. — 1998; 19(2); 109-112.
8. Гнездицкий, В.В. Нейрофизиология комы и нарушения сознания / В.В. Гнездицкий, М.А. Пирадов. — Иваново: ПресСтО, 2015. — 528 с.
9. Núñez-Batalla F., Trinidad-Ramos G., Sequí-Canet J.M., Alzina De Aguilar V., Jáudenes-Casaubón C. Risk Factors for Sensorineural Hearing Loss in Children. Acta Otorrinolaringológica Española, 2012; 63(5): 382-390.
10. Chu SM, Hsu JF, Lee CW, Lien R, Huang HR, Chiang MC, Fu RH, Tsai MH. Neurological complications after neonatal bacteremia: the clinical characteristics, risk factors, and outcomes. PLoS One. 2014;9(11):e105294.
11. Khandaker GM, Stochl J, Zammit S, Lewis G, Jones PB. A population-based prospective birth cohort study of childhood neurocognitive and psychological functioning in healthy survivors of early life meningitis. Ann Epidemiol. 2015;25(4):236-42.

References

1. Skripchenko N.V. et al. Neuroinfections in children. Saint-Petersburg, 2016. Taktik-studio. 856 p. [In Russian].
2. Komantsev V.N., Skripchenko N.V., Voitenkov V.B., Savina M.V., Ivanova G.P. Evoked potentials in neuroinfections in children. Zhurnal Infektologii. 2013; 5(2): 55-62. [In Russian].
3. Voitenkov VB, Komantsev VN, Skripchenko NV, Ivanova GP, Surovtseva AV, Klimkin AV. Central motor pathways in children with multiple sclerosis. Vestn Ross Akad Med Nauk. 2013;(11):34-7. [In Russian].
4. Baley, J. E. Gonzalez B. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Philadelphia, Saunders. 2015. 833 p.
5. Martínez-Cruz CF, Poblano A, Fernández-Carrocera LA. Risk factors associated with sensorineural hearing loss in infants at the neonatal intensive care unit: 15-year experience at the National Institute of Perinatology (Mexico City). Arch Med Res. 2008 Oct;39(7):686-94.
6. Ferber-Viart C., Duclaux R., Dubreuil C., Sevin F., Collet L., Berthier J.C. Otoacoustic emissions and brainstem auditory evoked potentials in children with neurological afflictions. Brain Dev. 1994; 16(3):213-8.
7. Bao X., Wong V. Brainstem auditory-evoked potential evaluation in children with meningitis // Pediatr. Neurol. — 1998; 19(2); 109-112.
8. Gnezdicky V.V., Piradov M.A. Neurophysiology of coma and consciousness disturbances. Ivanovo: PresSto. 528 p. [In Russian].
9. Núñez-Batalla F., Trinidad-Ramos G., Sequí-Canet J.M., Alzina De Aguilar V., Jáudenes-Casaubón C. Risk Factors for Sensorineural Hearing Loss in Children. Acta Otorrinolaringológica Española, 2012; 63(5): 382-390.
10. Chu SM, Hsu JF, Lee CW, Lien R, Huang HR, Chiang MC, Fu RH, Tsai MH. Neurological complications after neonatal bacteremia: the clinical characteristics, risk factors, and outcomes. PLoS One. 2014;9(11):e105294.
11. Khandaker GM, Stochl J, Zammit S, Lewis G, Jones PB. A population-based prospective birth cohort study of childhood neurocognitive and psychological functioning in healthy survivors of early life meningitis. Ann Epidemiol. 2015;25(4):236-42.

Авторский коллектив:

Войтенков Владислав Борисович — заведующий отделением функциональных методов диагностики, и.о. руководителя отдела функциональных и лучевых методов диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: 8(812)234-38-22, e-mail: vlad203@inbox.ru

Вильниц Алла Ароновна — старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органического поражения ЦНС Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: 8(812)234-38-22, e-mail: vilnitz@mail.ru

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)234-38-22, e-mail: snv@niidi.ru

Григорьев Степан Григорьевич — старший научный сотрудник научно-организационного отдела Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., профессор; тел.: +7-904-644-14-00, e-mail: gsg_rj@mail.ru

Климкин Андрей Васильевич — младший научный сотрудник отдела функциональных и лучевых методов диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций, тел.: 8(812)234-38-22, e-mail: klinkinpark@mail.ru

Аксенова Анастасия Игоревна — лаборант-исследователь отдела функциональных и лучевых методов диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций; тел.: 8(812)234-38-22, e-mail: ofd@niidi.ru