

Особенности энтеровирусных менингитов у детей г. Минска

В 2002-2004 г.г. в Республике отмечается рост заболеваемости среди детей и взрослых энтеровирусными (асептическими) менингитами, вызываемыми вирусами ЭКХО и Коксаки. За время подъема заболеваемости в 2003 г. в ЛПУ ГДИКБ госпитализировано 1512 детей с разными формами ЭВИ. Менингит составлял 51,5% (631 человек). В настоящей работе проведен анализ течения и лечения энтеровирусных менингитов у 120 детей, лечившихся в ДИКБ г. Минска в июле - октябре 2003 года.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, эпидемическая заболеваемость, менингиты.

Успешная реализация глобальной программы ликвидации полиомиелита привела к резкому снижению заболеваемости. Однако, энтеровирусная инфекция продолжает оставаться актуальной проблемой современности.

За последние 30 лет описаны новые клинические формы энтеровирусной инфекции - острый геморрагический конъюнктивит, увеиты, хориоретиниты (7), и полиомиелитоподобные заболевания (энтеровирус-71) (1, 2, 3, 9, 13). Описываются в литературе новые типы вируса EV-77, 78 (10).

Широкий тропизм энтеровирусов обуславливает разнообразие вызываемых ими клинических проявлений, с вовлечением практически всех тканей и органов: нервной, сердечно-сосудистой системы, систем желудочно-кишечного и респираторного трактов, почек, глаз. Описано тератогенное воздействие вируса на плод (4). Персистенция вирусов Коксаки обнаружено также у больных инсулинозависимым сахарным диабетом (6, 8, 11, 12). Кроме того, энтеровирусы выделены при ряде других заболеваний, различающихся длительностью течения: миозите, дерматите (2). Обнаружена персистенция вирусов Коксаки А и В у лиц с обострением хронического пиелонефрита или острых инфекций мочевых путей при наличии в анамнезе пиелонефрита и /или нефропатии различной тяжести (1, 5).

В последнее время в республике отмечается рост заболеваемости среди детей и взрослых энтеровирусными (асептическими) менингитами, вызываемыми вирусами ЭКХО и Коксаки. За время подъема заболеваемости в 2003 г. в ДИКБ госпитализировано 1512 детей с разными формами ЭВИ. Менингит составлял 51,5% (631 человек), энцефалит 12,2% (149 человек), герпангина 21,9% (268), гастроэнтерит 6,2% (76), ЭВИ с экзантемой 0,9% (12), ЭВИ не подтвержденной 7,3% (90). Цель исследования — выявить особенности течения энтеровирусных менингитов у детей, лечившихся в ДИКБ г. Минска в июле-октябре 20004 года.

Материалы и методы

В настоящей работе проведен анализ течения и лечения энтеровирусных менингитов у 120 детей, лечившихся в ДИКБ г. Минска в июле - октябре 2003 года. Случаи серозного менингита энтеровирусной этиологии регистрировались во всех возрастных группах. Однако наиболее поражаемыми оказались дети 4-11 лет. Эпидемическими агентами данной вспышки были энтеровирусы трех серотипов: ЭКХО 30, ЭКХО 6, Коксаки В5.

К настоящему времени картина энтеровирусной инфекции, в том числе наиболее часто встречающиеся формы - менингит, достаточно хорошо описаны. Однако

крупные вспышки этой инфекции имеют особенности, знание которых облегчают действия практических врачей.

Первый случай заболевания был зарегистрирован в конце июля 2003 года. Максимальный подъем отмечен в начале сентября 2003 года, когда поступило большая часть всех больных (45%). Вспышка, в общей сложности, была растянута во времени до конца октября.

Диагноз менингита выставлялся на основании данных клинического обследования, результатов люмбальной пункции, изменений в общем анализе крови. Этиология заболевания подтверждалась выявлением РНК-энтеровирусов в ликворе с помощью ПЦР, антител класса Ig M к энтеровирусам (ЭКХО, Коксаки) в ликворе и сыворотке крови, обнаружения антигенов энтеровирусов в кале. Энтеровирусная этиология была подтверждена у всех больных с применением использованных методов.

Большинство детей было госпитализировано в первые два дня болезни (78,6%), что свидетельствовало о тяжести состояния больного. ЭВИ протекала как в виде острого серозного менингита, так и других клинических форм. Менингоэнцефалиты развились (14% от числа обследованных больных) в основном у детей от 4 до 10 лет. При проведении сравнительного анализа клинического течения серозного воспаления мозговых оболочек у 129 детей в первую группу вошли 9 детей от года до 3 лет, что составило 6,9% от всех исследованных больных. Вторую группу (4-7 лет) 47 детей (36,4%), третью (8-11 лет) 28 детей (21,7%), четвертая группа (12-15 лет) 16 детей (12,5%) и пятая группа (16-18 лет) 29 человек (22,5%). Доля детей раннего возраста составила 6,9% от всех анализируемых больных. Максимальная заболеваемость оказалась среди детей в возрасте 4-7 лет (36,4%). Мальчики и девочки болели с одинаковой частотой хотя в литературе есть указание на наиболее часто встречающиеся формы ЭВИ у лиц преимущественно мужского пола.

Изолированный менингит перенесли 45,9% больных, остальные 55% больных имели комбинированные формы. (таблица № 1).

Результаты и обсуждение

У большинства больных ЭВИ протекала в среднетяжелой форме. Большинство детей поступали до 1.09. из сельской местности и пригородов Минской области, где поначалу находились на отдыхе. При сборе анамнеза у 15% детей выявлены контакты с больными ЭВИ, ОРИ, кишечными инфекциями.

Таблица 1.

Основные характеристики ЭВИ в зависимости от возраста в %.

ЭВИ Клинические варианты:	Возраст				
	I группа 1 - 3 года n=9	II группа 4-7 лет n=47	III группа 8-11 лет n=28	IV группа 12-15 лет n=16	V группа 16-18 лет n=29
Серозный менингит	4 (3,1%)	23 (16,5%)	8 (6,2%)	4 (3,1%)	13 (10%)
Серозный менингит + кардит	-	3 (2,3%)	5 (3,9%)	1 (0,8%)	-
Серозный менингит + гепатит	-	3 (2,3%)	4 (3,1%)	6 (4,65%)	2 (1,5%)
Серозный менингит + герпангина	-	3 (2,3%)	5 (3,9%)	2 (1,5%)	12 (9,3%)
Серозный менингит + герпангина + экзангема	3 (2,3%)	10 (7,8%)	5 (3,9%)	3 (2,35%)	4 (3,1%)
Энцефалит	2 (1,5%)	5 (3,85%)	1 (0,8%)	-	-
По степени тяжести:					
легкая	-	-	-	-	14 (10,8%)
средняя	5 (3,85%)	43 (33,3%)	24 (18,6%)	16 (12,4%)	15 (11,6%)
тяжелая	4 (3,1%)	4 (3,1%)	4 (3,1%)	-	-

Заболевание начиналось остро у детей всех возрастных групп. Основные проявления ЭВИ в зависимости от возраста представлены в таблице 2, следует отметить что классические проявления поражения оболочек головного мозга в виде лихорадки, головной боли, рвоты и выявленных при осмотре менингеальных симптомов были у большинства (%), но не у всех больных.

Таблица 2.

Клинические симптомы серозного менингита в зависимости от возраста.

ЭВИ Клинические симптомы:	Возраст				
	I группа 1-3 года n=9	II группа 4-7 лет n=47	III группа 8-11 лет n=28	IV группа 12-15 лет n=16	V группа 16-18 лет n=29
Острое начало (%)	100	98	96	98	95,6
Средняя температура тела	38 ± 0,2	39,2±1,1	38,4±0,09	38,2±0,15	37,9±0,06
Повторные температурные волны (%)	.	15	10	18	.
Длительность температуры (дни)	3±1,4	2±1	4±1,1	3±1,1	±
Рвота (%)	100	98	92,8	100	68,9
Менингеальные симптомы (% риг+Кернига)	100	78	82,2	68,2	
Длительность менингеального синдрома (дни)	4,4±0,8	5,1±0,4	5,11±0,6	5,3±0,6	3,2±
Боли в животе (%)	-	10,6	7,14	-	-
Изменения в зеве (%)	-	21,2	10,6	12,5	27,6
Гиперемия лица (%)	33,3	46,8	25,5	6,2	24,1

У 35% пациентов температура повышалась до 38,5-39,00С, у остальных до 38,50С. Продолжительность лихорадки колебалась от 1 до 4 дней. Повторные температурные волны отмечались у 28% больных на 5-8 сутки и были связаны с вовлечением процесс других органов (кардит, гепатит, энцефалит). При этом страдало самочувствие, появлялась вялость, адинамия (после периода некоторого улучшения).

Головная боль различной интенсивности отмечалась у 94% больных. Поскольку, этот симптом во многом является субъективным, то с возрастом количество детей предъявляющих жалобы на головную боль увеличивалось. Рвота чаще регистрировалась у детей разного возраста (%), у 34% больных была одно- и двухкратной, у 53% была трехкратной, у 13% многократной. Нарушения сознания (вялость, сонливость) чаще наблюдались у детей 4-7 лет. Именно в этой возрастной группе чаще развивались энцефалиты.

Менингеальные симптомы являются одним из самых важных критериев диагностики менингитов. У большинства больных выявлялись отдельные менингеальные симптомы: ригидность затылочных мышц + симптом Кернига или сочетание ригидности мышц затылка с верхним симптомом Брудзинского. Все это подтверждает существующее мнение о диссоциации менингеальных симптомов при энтеровирусных менингитах.

У больных ЭВИ выявлялись также другие симптомы: гиперемия лица, изменения в зеве в виде герпангины, боль в животе, изменения размеров печени, изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушения ритма, ваготония, развитие перимиеокардитов), что подтверждалось ЭКГ, ЭХО-КГ, изменениями в биохимическом анализе крови (повышение КФК, ЛДГ5), что отмечалось у 6,9% детей. Все это свидетельствует о полиорганности поражения энтеровирусом.

Изменения ликвора у больных с серозным энтеровирусным менингитом имеет большое клиническое значение, т.к. этот лабораторный показатель является ключевым

в определении характера воспаления и этиологии менингита. Всем больным с диагнозом ЭВИ (менингит ?), была произведена в первые 4 дня поступления (необходимость получения согласия родителей на люмбальную пункцию) люмбальная пункция. У 98,7% ликвор был прозрачным.

Показатели исследования спинномозговой жидкости больных энтеровирусным менингитом представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Характеристика ликвора у детей, больных серозным менингитом (ЭВИ-этиологии)

	Возраст				
	I группа 1 - 3 года n=9	II группа 4-7 лет n=47	III группа 8-11 лет n=28	IV группа 12-15 лет n=16	V группа 16-18 лет n=29
Цитоз ($10^6/л$)	148±6,1	112±7	110±22,9	87±28,9	84,7±3,4
Лимфоциты (%)	35,5±6	42±2,7	43±3,5	54±5,6	84,4±2,1
Нейтрофилы (%)	64,5±6,6	58±2,7	56,2±3,5	45,9±5,6	15,4±2,1
Белок (г/л)	0,3±0,1	0,26±0,03	0,28±0,04	0,29±0,06	0±0,01
Хлориды (ммоль/л)	114,2±1	114,3±0,4	112,9±0,7	114±0,1	
Глюкоза ликвора (мм/л)	5,46±0,24	5,7±0,14	5,5±0,15	5,87±0,28	3,21±0,1

Максимальный плеоцитоз выявлен у больных I группы, что вызывало в начале сомнения относительно этиологической принадлежности менингита. Однако при динамическом наблюдении и после пробного лечения антибиотиками диагноз серозного менингита не вызывал сомнения.

Анализируя в целом клеточный состав спинно-мозговой жидкости следует отметить, что только у небольшого количества детей плеоцитоз был лимфоцитарным (4 группа 22,4% от всех исследуемых больных). У остальных преимущественно нейтрофильный. Количество белка в ликворе не превышало возрастные показатели у всех детей. Следует обратить внимание на повышение содержания глюкозы в ликворе у детей первых четырех возрастных групп, максимально в 4 группе. (5,87±0,28 мм/л).

Изменения периферической крови также представляют интерес (Таблица 4).

Таблица 4.

Изменение периферической крови у детей с серозным менингитом в зависимости от возраста.

	Возраст				
	I группа 1 - 3 года n=9	II группа 4-7 лет n=47	III группа 8-11 лет n=28	IV группа 12-15 лет n=16	V группа 16-18 лет n=29
Эритроциты ($10^9/л$)	4,2±0,1	4,11±0,04	4,4±0,07	4,2±0,12	4,9±0,1
Гемоглобин (г/л)	125±6,6	128±1,2	134±1,77	130,7±2,21	146±2,7
Тромбоциты ($10^6/л$)	272±9,8	272±0,4	262,6±8,9	259±16,5	262,6±8
Гематокрит (%)	39,5±9,1	45,3±7,5	41±0,8	40±1,3	43,2±1,2
Лейкоциты ($10^6/л$)	13,3±1	11,9±0,5	11,8±0,9	10,2±1,2	8±0,4
Эозинофилы (%)	1,6±0,3	1,5±0,32	1,7±0,4	1,6±0,2	2,8±0,9
Палочкоядерные (%)	7,8±2,5	6,75±0,8	6,14±1,2	6±1,3	10,2±1,1
Сегментоядерные (%)	64,2±2,8	70,3±1,2	70,1±2,4	62,7±3,6	56,7±2,7
Лимфоциты (%)	24,1±2,4	19±1,3	18,9±1,7	25,8±3,6	29,8±2,3
Моноциты (%)	3,2±0,8	4±0,5	3,7±0,4	4,1±0,7	3,3±0,5
СОЭ (мм/ч)	15,6±2,8	13,6±1	12,8±1,3	13,6±2,5	7,1±1,1

При сравнении гемограмм в зависимости от возраста у детей отмечался умеренный лейкоцитоз нейтрофильного характера несколько ускоренным СОЭ в первых трех возрастных группах. Такая картина периферической крови в сочетании с преимущественно нейтрофильным цитозом ликвора может затруднять своевременную диагностику энтеровирусного менингита. Параллельно проводилось обследование всех детей с ЭВИ на менингиты бактериальной природы. Результаты оказались отрицательными.

Изменения биохимических показателей крови при поступлении у больных с ЭВИ менингитом представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Биохимические показатели крови при поступлении у детей с ЭВИ менингитом.

Показатели	Возраст				
	I группа 1 - 3 года n=9	II группа 4-7 лет n=47	III группа 8-11 лет n=28	IV группа 12-15 лет n=16	V группа 16-18 лет n=29
Калий (ммоль/л)	4,3±0,6	4,2±0,5	4,15±0,06	4,06±0,03	4,5±0,2
Натрий (ммоль/л)	140±1,05	140,1±0,6	139±1,04	140±1,04	140,3±1,2
Серомукоиды (ед.)	0,17±0,01	0,12±0,01	0,22±0,01	0,28±0,03	-
СРБ	6,75±0,75	10±1,2	9,8±1,6	11±3,6	-
АЛТ	18,2±1,9	18,3±0,9	25,4±2,2	29±6,7	
АСТ	20,6±3,8	21,7±1,7	26,7±2	22,5±2,9	
Билирубин (ммоль/л)	10±0,25	11±0,7	12±3,5	10,4±1,4	16,5±2,1
Общий белок (г/л)	72±4	71,5±1	73,5±2	70,9±2,7	86±0,01
Глюкоза (ммоль/л)	6,82±0,1	6,37±0,33	5,69±0,4	6,58±0,2	-
Тимоловая (ед.)	2,11±0,3	1,91±0,1	1,7±0,2	1,8±0,3	0,8±0,12

Обращает на себя внимание повышение содержания СРБ особенно у детей во 2 и 4 возрастных группах (норма меньше 6 единиц) и глюкозы крови.

Диагноз ЭВИ подтвердился методом ПЦР в ликворе у 67,4% больных. Остальные случаи подтверждались обнаружением методом ИФА иммуноглобулинов класса М в ликворе и сыворотке крови больных. У 90% больных отмечалось выделение энтеровирусных антигенов с фекалиями. Параллельное обнаружение энтеровирусов методом ПЦР и ИФА было зарегистрировано у 42,9% больных.

Для стартового лечения использовался левомецетин (учитывая нейтрофиллез в общем анализе крови, преобладание нейтрофилов в ликворе) внутривенно у 78,5% детей в дозе 75-100 мг/кг в сутки в течение 1-3 дней, у остальных клафоран, амикин, пенициллин коротким курсом, дексаметазон внутривенно 0,5-1,0 мг/кг в сутки с последующим снижением дозы на 2-е сутки до 5 дней, инфузионная терапия с целью дезинтоксикации и дегидратации 1-3 дня, диакарб в возрастной дозировке 4-8 дней до исчезновения менингеального синдрома, а также неуробекс, лидаза, алое, актовегин внутривенно, церебролизин, биопрепараты. Для лечения миокардитов применяли милдронат возрастной дозировке, рибоксин, эссенциале, преднизолон 0,8 мг/кг в сутки (до выписки).

Больные выписывались по клиническому выздоровлению (контрольная люмбальная пункция не проводилась) под наблюдение участкового педиатра, невропатолога, сурдолога, кардиолога с повторным осмотром в ДИКБ через 1 месяц.

Выводы

1. ЭВИ менингитом страдают дети всех возрастов. Наиболее часто изолированный менингит встречается в возрастной группе 4-7 лет.
2. Клиническим проявлением ЭВИ, обуславливающих госпитализацию больных во время вспышки является серьезный менингит, протекающий в средне-тяжелой форме.

3. В начале заболевания менингитом у больных выявлен преимущественно нейтрофильный цитоз и лейкоцитоз нейтрофильного характера с ускоренной СОЭ в периферической крови.

4. Отмечалось частое вовлечение других органов и систем (перимииокардит у 6,9% детей преимущественно 8-11 лет), гепатит у 4,67% детей 12-15 лет.

5. Поражение ЦНС в виде нарушения сознания (вялость, сонливость) чаще наблюдалось у детей 4-7 лет. Именно у этой возрастной группы наиболее чаще развивались энцефалиты.

Литература.

1. Антонов Е.Б. Клиническое значение вирусных инфекций в развитии туб.интерстиц нефритов у детей/ Автореф.дис.на соиск.к.м.н.. 1995. Хабаровск.
2. Залесский Г.Д. // Сб.тр. Новосиб. Мед.ин-та, Т. 47. - Новосибирск, 1966, 13-65
3. Когут Е.П. // Автореф.дисс.....канд.мед.наук, Хабаровск, 1970
4. Лозовская Л.С. и др. // Тез.докл. Акушерство и гинекология, 1995; 2: 26-30.
Лозовская Л.С. и др. / Тез. докл.об и пр.кол.дет.ак ЛССР, Рига, 1986, 141-3
5. Buch G.E., Hiramoto Y.// J. Urol. 1974. 112 (6): 714-22
6. Foulis A.K. et al. // Diabetol. 1990 May, 133(5), 290-8.
7. V. A. Lashkevich, G. A. Koroleva, A. N. Lukashev et al/Enterovirus uveitis// Rev Med Virol 2004; 14 (4): 241-254.
8. Lonrot M., Korpela K., Knip M. et al. // Diabetes, 2000 Aug; 49 (8): 1314-8.
9. Ng D.K., Lau A.K., Chenk S.W. // Hong Kong Med. J. 2001. Jun; 7 (2): 193 -6.
10. Norder H., Bjerregard L., Magnus L. // Infection Mar; 31 (2): 70-4.
11. Tuszkieńich-Misztase // Kind. Prax. 1991 May 59 (3)^ 88-91
12. Vaarala O., Klementti P., Suhela S. // Diabetol. 2002 Apr., 45 (4): 531-4.
13. Wu J.M. Wang J.N. et al. // Pediatrics. 2002. Feb.; 109