

Клинико-лабораторные особенности энцефалитов и менингоэнцефалитов энтеровирусной этиологии у детей

Энтеровирусная инфекция является довольно распространенной патологией человека. При этом могут поражаться различные органы и системы, в том числе и центральная нервная система. Оценка клинико-лабораторных особенностей ЭВ энцефалитов у детей проводилась на основании анализа 41 истории болезни, подобранных методом случайной выборки. Этиология заболевания была доказана на основании серологических данных и обнаружения РНК вируса с помощью полимеразной цепной реакции. Оказалось, что частота менингоэнцефалитов и энцефалитов составляет около 12% от всех форм энтеровирусной инфекции. Основными симптомами ЭВ менингоэнцефалитов и энцефалитов являются головная боль, рвота, нарушение сознания, менингеальные симптомы, очаговая симптоматика. Из черепных нервов чаще поражаются XII, VII и III пары. Характерно повышение тонуса парасимпатической нервной системы. При энтеровирусных менингоэнцефалитах и энцефалитах на ЭЭГ преобладают диффузные и общемозговые изменения. Специфических изменений со стороны лабораторных анализов не выявлено. На фоне адекватной терапии наступает быстрое улучшение общего состояния детей. Имеющиеся остаточные явления незначительны.

А.А. Корнякова
Л.И. Ясинская
А.П. Кудин

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, энцефалиты, менингоэнцефалиты, дети.

А.А. Корнякова, Л.И. Ясинская, А.П. Кудин
Clinical and laboratory features of the enteroviral encephalitis and meningoencephalitis at children
The enteroviral infection is enough widespread pathology of the men. Thus various bodies and systems, including the central nervous system may be amazed. The estimation of clinical and laboratory features of the enteroviral encephalitis at children was carried out on the basis of the analysis of 41 case records which have been picked up by a method of casual sample. The etiology of diseases it was proved on the basis of the serological data and detection RNA of a virus with the help of the polymerasechain reaction. Appeared, that frequency meningoencephalitis and encephalitis makes about 12 % from all forms of the enteroviral infections. Basic symptoms enteroviral encephalitis and meningoencephalitis are the headache, vomitting, infringement of consciousness, meningeal symptoms, neurological symptoms. From cranial nerves are amazed XII, VII and III pairs more often. Increase of a tone parasympathetic nervous system is typical. At enteroviral encephalitis and meningoencephalitis on the EEG prevail diffuse changes. Specific

changes on the part of laboratory analyses it is not revealed. On a background of adequate therapy there comes fast improvement of the general{*common*} condition of children. The available residual phenomena are insignificant.
Key words: an enteroviral infection, meningoencephalitis, encephalitis, children.

Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) относится к тем заболеваниям, с которыми врач чаще сталкивается, чем ставит этот диагноз. С одной стороны, это связано с пантропизмом энтеровирусов (ЭВ). Следствием этого является манифестация данной инфекции в виде различных клинических вариантов с возможным поражением одного или нескольких органов и систем (респираторная инфекция, гастроэнтерит, экзантема, миокардит, геморрагический конъюнктивит, менингит, энцефалит и т.д.) [6]. С другой стороны, диагностика ЭВИ затруднена, т.к. в настоящее время известно 66 иммунологически различных серотипа ЭВ (что делает сложным процесс серодиагностики), а выделение вирусов на чувствительных культурах клеток процесс очень трудоемкий и длительный (до 21-28 дней) [4].

ЭВ часто являются причиной эпидемий и вспышек, регулярно регистрирующихся в различных странах вне зависимости от их экономического развития и географического положения [7], например, в Германии 1995-1997г.г., в Финляндии 1991-1992г.г., в Польше 1995-1996 [1]. В странах ближнего зарубежья наиболее последние вспышки зарегистрированы в России на Украине [2]. В РБ вспышечная заболеваемость регистрируется середины 60-х гг. [3], а за последние 10 лет крупные вспышки отмечены в Гомеле, Гродно, Минске.

Одним из важных органов-мишеней ЭВ является ЦНС. ЭВ имеет широкий спектр воздействия на последнюю, что проявляется от легких энцефалитических и миелитических синдромов до тяжелых энцефалитов со смертельным исходом. По литературным данным, 12-15% больных энцефалитом различной этиологии детей имеют ЭВ природу поражения мозга (Коксаки А9, В3, ЕСНО 2, 6, 11, 24) [8, 9, 11], а доля энцефалитов и менингоэнцефалитов от всех форм ЭВИ составляет 3,6% [5]. Летальность при некоторых вариантах ЭВ энцефалитов может достигать 10-14% [10, 12].

Ввиду немногочисленности литературных данных, посвященных проблеме поражения головного мозга энтеровирусами, нам показалось интересным попытаться проанализировать клинико-лабораторные особенности ЭВ энцефалитов и менингоэнцефалитов, проследить ближайший катамнез болезни, от которого зависит программа диспансерного наблюдения.

Исследование проводилось на базе ДИКБ г. Минска. Во время вспышки ЭВИ 2003 г. (июнь - ноябрь) энцефалит или менингоэнцефалит были зарегистрированы у 12,15% детей. Оценка клинико-лабораторных особенностей ЭВ энцефалитов проводилась на основании анализа 41 истории болезни, подобранных методом случайной выборки.

У всех детей этиология заболевания верифицирована на основании выделения Аг ЭВ в кале, обнаружения антител (Ig M) к ЭВ в ликворе, крови, выявления РНК ЭВ в ликворе с помощью ПЦР (все тест-системы предоставлены НИИЭМ, РБ). Диагноз энцефалита и менингоэнцефалита выставлялся на основании клинических проявлений, данных исследования ликвора; изменений со стороны головного мозга которые выявлялись с помощью компьютерной (КТ) или ядерно-магнитно-резонансной томографии (ЯМРТ), нарушений биоэлектрической активности головного мозга по данным ЭЭГ. Последняя проводилась с помощью компьютерного 16 канального электроэнцефалографа

“Нейрон-Спектр”. Кроме этого, детям проводились также стандартные обследования: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови.

Распределение детей по возрасту было следующим: до 4 лет - 6 человек (14,6 %), от 4 до 9 лет - 30 детей (73,2%) и старше 9 лет - 5 человек (12,2 %). Длительности пребывания в стационаре колебалась от 10 до 36 дней (в среднем составила $19,3 \pm 1,8$ дня) и зависела от сопутствующего поражения ЭВ других органов и систем. Структура клинических форм ЭВИ представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клинические формы ЭВИ, протекающей с поражением ЦНС

Диагноз	Кол-во человек	% соотношение
Энцефалиты и менингоэнцефалиты без сопутствующего поражения других систем	17	41,5%
Энцефалиты и менингоэнцефалиты + гепатит	3	7,3%
Энцефалиты и менингоэнцефалиты + миокардит	8	19,5%
Энцефалиты и менингоэнцефалиты + миокардит + гепатит	3	7,3%
Энцефалиты и менингоэнцефалиты, сочетающиеся с поражением дыхательных путей и носоглотки (герпангина, ОРИ, фарингит, ларингит)	10	24,4%
Энцефалиты и менингоэнцефалиты + гастроэнтерит	1	2,4%

Большинство детей поступило в стационар на 1-е (11 чел. – 26,8%) или на 2-е сутки (16 чел. – 39,0%) от начала заболевания. Четкое снижение выраженности симптомов интоксикации отмечалось уже на 1-ый день госпитализации у 24 человек (58,5%), во 2-ой день - у 7 человек (17,0%), на 3-4-е сутки у 5 человек (12,2%), а на 7-ой день и позже - у 4 человек (9,7%). Такая тенденция может свидетельствовать о достаточно быстром улучшении на фоне адекватной терапии.

Ещё одним признаком тяжести воспалительного процесса является температурная реакция. Она зарегистрирована у 38 человек (92,7%), держалась от 1 до 21 дня (в среднем $5,7 \pm 1,4$ дня). Структура температурной реакции представлена в таблице 2, а основные признаки заболевания - в таблице 3.

Таблица 2

Температурная реакция при ЭВ энцефалитах и менингоэнцефалитах

Число температурных волн	Число пациентов	Средняя температура, °С
1 волна	19 (50,0%)	$38,2 \pm 0,2$
2 волны	11 (28,9%)	$38,1 \pm 0,3$
3 волны	6 (15,8%)	$37,4 \pm 0,3$
4 волны	2 (5,3%)	$37,4 \pm 0,3$

Таблица 3

Основные симптомы заболевания

Симптомы		Число пациентов
Менингеальные симптомы	выраженные	19 (46,34%)
	сомнительные	17 (41,15%)
	отрицательные	5 (12,20%)
Нарушение сознания	всего	40 (97,56%)
	вялость, сонливость	37 (90,24%)
	заторможенность	1 (2,45%)
	сопор	1 (2,45%)
	потеря сознания	1 (2,45%)
Головная боль		37 (90,24%)
Рвота		37 (90,24%)
Очаговая симптоматика		41 (100%)

В случае выраженных менингеальных знаков положительный симптом Кернига наблюдался в 8 случаях (42,0%), нижний симптом Брудзинского – в 3 случаях (15,8%), ригидность затылочных мышц выявлена у 9 человек (47,4%). Диссоциация менингеальных знаков отмечена в 30 случаях (83,3% от всех положительных либо сомнительных случаев).

Рассматривая структуру неврологической симптоматики, следует отметить поражение XII, VII, III, VIII, V и VI пар черепных нервов, которое проявлялось в острый период симптомами, представленными в таблице 4.

Таблица 4

Структура очаговой симптоматики при ЭВ энцефалитах

Симптомы	Число пациентов
Рефлексы орального автоматизма	19 (46,3%)
Девияция языка	15 (36,6%)
Неустойчивость в позе Ромберга	9 (21,95%)
Сглаженность носогубной складки	15 (36,59%)
Асимметрия глазных щелей	9 (22,0%)
Асимметрия оскала	6 (14,6%)
Нарушения конвергенции	8 (19,5%)
Нистагм	6 (14,6%)

Значительно реже наблюдались: диплопия, болезненность в точках выхода I и II ветви тройничного нерва, спазм аккомодации, анизокория, спонтанное сужение и/или расширение зрачка, светобоязнь, снижение слуха, головокружение, нарушение координаторных проб, дизартрия.

Кроме этого, вышеуказанная симптоматика сочеталась с наличием патологических рефлексов: рефлекс Бабинского отмечался у 9 человек (22,0%), Якобсона-Ласке – у 2 детей (4,9%). Снижение или отсутствие брюшных рефлексов зарегистрировано у 16 человек (39,0%), их асимметрия – у 11 пациентов (26,8%), мышечная гипотония – у 9 (22,0%), дистония – также у 9 (22,0%), асимметрией сухожильно-периостальных рефлексов – у 10 детей (24,4%), расширение рефлексогенных зон – у 2 (4,9%).

Более чем у 2/3 пациентов (29 человек – 70,7%) в течение болезни отмечался стойкий красный дермографизм, что говорит о повышении тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Очень важными для постановки правильного диагноза, выбора тактики лечения и её оценки являются данные лабораторных и инструментальных методов обследования

Из инструментальных методов следует прежде всего упомянуть об определении биоэлектрической активности головного мозга, которое проводилось всем детям с подозрением на поражение вещества головного мозга в острый период заболевания и в периоде ранней реконвалесценции. После курса стандартной терапии (диуретики, глюкокортикостероидные гормоны, актовегин, церебролизин, неуробекс, милдронат) отмечалась положительная динамика. Результаты ЭЭГ-обследований представлены в таблице 5.

Таблица 5
Изменения на ЭЭГ при ЭВ энцефалитах

Тип нарушений ЭЭГ	До лечения	После лечения
	Число пациентов	Число пациентов
Общемозговые нарушения	14 (34,2%)	3 (7,3%)
Диффузные изменения	23 (56,1%)	2 (4,9%)
Зантересованность стволовых структур	9 (22,0 %)	4 (9,8%)
Очаговые изменения	2 (4,9%)	0 (0)
Дезорганизация коркового ритма	2 (4,9%)	2 (4,9%)
МППМ асимметрия	5 (12,2%)	1 (2,4%)
Пароксизмальная готовность	1 (2,4%)	2 (4,9%)
Дизритмический тип ЭЭГ	0 (0)	11 (26,8%)

В некоторых случаях ЭЭГ дополнялась ЯМРТ-ей и КТ-ей головного мозга. Полученные с их помощью данные дали возможность представить наиболее полную картину структурных изменений в веществе головного мозга. ЯМРТ проводилась у 5 детей, а КТ - у 13. Результаты указанных исследований представлены в таблице 6.

Таблица 6
Изменения вещества головного мозга, выявленные на ЯМР и КТ

Структурные изменения в головном мозге	ЯМРТ	КТ
	Число пациентов	Число пациентов
Расширение желудочковой системы	2 (40,0%)	2 (15,48%)
Признаки гидроцефалии	2 (40,0%)	0 (0%)
Расширение субарахноидального пространства	4 (80,0%)	3 (61,5%)
Воспалительные изменения	0 (0%)	1 (7,7%)
Расширение боковых желудочков	0 (0%)	3 (23,1%)
Норма	0 (0%)	4 (9,8%)

Одному ребёнку было выполнено УЗИ головного мозга, на котором выявлено расширение субарахноидального пространства.

Из лабораторных методов обследования важнейшим является анализ ликвора. Цитоз был повышен в 32 случаях (78,1%) и колебался от 12 до 2013 клеток в 1 мкл, в среднем составил при его повышении $313,9 \pm 188,4$ клеток. Клеточный состав цереброспинальной жидкости при ЭВ менингоэнцефалитах представлен в таблице 7.

Таблица 7
Клеточный состав ликвора при ЭВ менингоэнцефалитах

Соотношение клеток ликвора	Число пациентов
Нейтрофилы > лимфоциты (1-я группа)	23 (56,1%)
Нейтрофилы < лимфоциты (2-я группа)	14 (34,2%)
Нейтрофилы = лимфоциты	4 (9,8%)

Средний уровень нейтрофилов в первой группе составил $72,4 \pm 5,5\%$ и лимфоцитов во второй – $72,2 \pm 7,6\%$.

Повышение белка в цереброспинальной жидкости отмечено в 6 случаях (14,6%) и

его средний уровень у этих детей составил $1,0 \pm 0,3$ г/л. У 32 пациентов (78,1%) был повышен уровень глюкозы (в среднем до $5,3 \pm 0,3$ ммоль/л). Количество ионов хлора в таком же проценте случаев было снижено; их средний уровень составил $112,9 \pm 1,1$ ммоль/л.

Изменения в общем анализе крови зависят от дня заболевания и аналогичны тому, что имеет место при большинстве вирусных инфекций. В первые дни отмечался лейкоцитоз за счёт нейтрофилёза с незначительным палочкоядерным сдвигом лейкоцитарной формулы влево, лимфопения, умеренное ускорение СОЭ. В последующем анализ нормализовался.

Изменения в биохимическом анализе крови представлены в таблице 8.

Таблица 8

Изменения в биохимическом анализе крови

Показатель	Число пациентов
Гипопротеинемия	4 (9,8%)
Диспротеинемия (увеличение α -глобулинов, снижение альбумина)	30 (73,2%)
Повышение уровня СРБ	8 (19,5%)
Повышение АсАТ	4 (9,8%)
Повышение АлАТ	10 (24,4%)

Все дети после перенесенных энтеровирусного энцефалита и менингоэнцефалита были поставлены на диспансерный учёт, однако ближайший катамнез (через 1-2 месяца после острого периода энцефалита) удалось проследить лишь у 12 человек. При исследовании биоэлектрической активности головного мозга у этих были выявлены следующие изменения (таблица 9).

Таблица 9

Изменения на ЭЭГ у детей после ЭВ энцефалитов при ближайшем катамнезе

Тип нарушений ЭЭГ	Число пациентов
Общемозговые нарушения	1 (8,3%)
Очаговые изменения	1 (8,3%)
Дезорганизация коркового ритма	3 (25,0%)
МПКМ асимметрия	1 (8,3%)
Пароксизмальная готовность	2 (16,7%)
Дизритмический тип ЭЭГ	4 (33,3%)

При осмотре этих детей выставлены следующие диагнозы: ранний восстановительный период с органическим поражением ЦНС в 4 случаях (33,3%), ранний восстановительный период без органического поражения ЦНС в 5 случаях (41,7%), церебрастенический синдром в 2 случаях (16,7%), астенический синдром у 1 ребёнка (8,3%).

Таким образом, подводя итог всему выше сказанному, можно сделать следующие выводы:

1. Частота менингоэнцефалитов и энцефалитов составляет около 12% от всех форм ЭВИ, что оказалось выше, чем указано в соответствующей литературе.

2. Длительность заболевания ЭВ менингоэнцефалитами и энцефалитами выше при комбинированном поражении различных органов и систем. Однако, несмотря на увеличение сроков заболевания, сочетанное поражение ЦНС и других органов не сопровождается усилением тяжести течения болезни.

3. На фоне адекватной терапии наступает быстрое улучшение общего состояния детей.

4. Характерна достаточно продолжительная температурная реакция, которая, как правило, имеет несколько волн с тенденцией к снижению средней температуры в каждую последующую волну.

5. Основными симптомами ЭВ менингоэнцефалитов и энцефалитов являются головная боль, рвота, нарушение сознания, менингеальные симптомы, очаговая симптоматика. Однако сомнительные и слабopоложительные симптомы преобладают над выраженными, в большинстве случаев характерна диссоциация менингеальных знаков. Структура очаговой симптоматики состоит из поражения практически всех пар черепных нервов, однако чаще поражаются XII, VII и III пары, реже – VIII, V и VI пары.

6. Характерно поражение вегетативной нервной системы с преобладанием тонуса ее парасимпатического отдела.

7. При ЭВ менингоэнцефалитах и энцефалитах на ЭЭГ преобладают диффузные и общемозговые изменения. На фоне терапии наблюдается положительная динамика.

8. На КТ и ЯМРТ головного мозга преобладают признаки расширения субарахноидального пространства.

9. Специфических изменений со стороны лабораторных анализов не выявлено.

10. Имеющиеся остаточные явления незначительны, но требуют диспансерного наблюдения и восстановительного лечения, что важно для сохранения качества жизни детей.

Литература

1. Амвросьева Т. В. и др. Молекулярно-эпидемиологические характеристики штаммов вируса ЕСНО-30, циркулировавших в Европе в 1975-1998 гг. // Инфекция и иммунитет. Материалы республиканской научно-практической конференции, посвященной 75-летию БелНИИЭМ. – Мн., 1999. – с. 303-307.

2. Амвросьева Т. В. Современное состояние проблемы энтеровирусных инфекций человека // Медицина. – 2001. – №2. – с. 39 – 41.

3. Зубрицкий П.К., Астапов А.А. Энтеровирусная инфекция: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, реабилитация и диспансеризация. – Мн., 1998.

4. Казинец О.Н., Амвросьева Т.В., Богуш З.Ф., Поклонская Н.В. Серологическая диагностика энтеровирусных инфекций иммунохимическими методами // - Медицинские новости. – 2004. - № 2. – с. 74-75.

5. Лещинская Е. В., Мартыненко И. Н. Острые вирусные энцефалиты у детей. – М. Медицина, 1990. – 256с.

6. Поклонская Н.В. и др. Персистенция энтеровирусов как медико-биологическая проблема. // Роль антропогенных и природных патогенов в формировании инфекционных и неинфекционных болезней человека. Медико-экологические аспекты проблемы Материалы международной конференции. – Мн., 2002. – с. 120-129.

7. Спыну К.Н. Энтеровирусы в окружающей среде и их эпидемиологическая значимость. – Кишинев: Штиница, 1991 – 284с.

8. Цукер М.Б. Менингиты и энцефалиты у детей. – М.: Медицина, 1975. – 344с.

9. Chambon M., Archimbaud C., Bailly J.L. et al. Circulation of enteroviruses and persistence of meningitis cases in the winter of 1999-2000 // - J. Med. Virol. – 2001. – Vol. 65, № 2. – p. 340-347.

10. Huang C.C., Liu C.C., Chang Y.C. et al. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection // - N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341, № 13. – p. 936-942.

11. Koskiniemi M., Rantalaiho T., Piiparinen H. et al. Infections of central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland // - J. Neurovirol. – 2001. - Vol. 7, № 5. – p. 400-408.

12. Li C.C., Yang M.Y., Chen R.F. et al. Clinical manifestations and laboratory assessment in an enterovirus 71 outbreak in southern Taiwan // - Scand. J. infect. Dis. – 2002. - Vol. 34, № 2. – p. 104-109