

## **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<br>Клинические<br>варианты:                  | Возраст                       |                              |                                |                                |                               |
|--|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
|  | I группа<br>1 - 3 года<br>n=9 | II группа<br>4-7 лет<br>n=47 | III группа<br>8-11 лет<br>n=28 | IV группа<br>12-15 лет<br>n=16 | V группа<br>16-18 лет<br>n=29 |
| Серозный менингит                                | 4 (3,1%)                      | 23 (16,5%)                   | 8 (6,2%)                       | 4 (3,1%)                       | 13 (10%)                      |
| Серозный менингит<br>+ кардит                    | -                             | 3 (2,3%)                     | 5 (3,9%)                       | 1 (0,8%)                       | -                             |
| Серозный менингит<br>+ гепатит                   | -                             | 3 (2,3%)                     | 4 (3,1%)                       | 6 (4,65%)                      | 2 (1,5%)                      |
| Серозный менингит<br>+ герпангина                | -                             | 3 (2,3%)                     | 5 (3,9%)                       | 2 (1,5%)                       | 12 (9,3%)                     |
| Серозный менингит<br>+ герпангина +<br>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<br>Клинические<br>симптомы:            | Возраст                     |                              |                                |                                |                               |
|--|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
|  | I группа<br>1-3 года<br>n=9 | II группа<br>4-7 лет<br>n=47 | III группа<br>8-11 лет<br>n=28 | IV группа<br>12-15 лет<br>n=16 | V группа<br>16-18 лет<br>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 (%<br>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<br>1 - 3 года<br>n=9 | II группа<br>4-7 лет<br>n=47 | III группа<br>8-11 лет<br>n=28 | IV группа<br>12-15 лет<br>n=16 | V группа<br>16-18 лет<br>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<br>1 - 3 года<br>n=9 | II группа<br>4-7 лет<br>n=47 | III группа<br>8-11 лет<br>n=28 | IV группа<br>12-15 лет<br>n=16 | V группа<br>16-18 лет<br>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<br>1 - 3 года<br>n=9 | II группа<br>4-7 лет<br>n=47 | III группа<br>8-11 лет<br>n=28 | IV группа<br>12-15 лет<br>n=16 | V группа<br>16-18 лет<br>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<br>(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 (перимиокардит 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. Tuszkień-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