

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ СЕРОЗНЫХ ЭНТЕРОВИРУСНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

УДК 616.831.9—002.155—053.2/7

Поступила 22.08.2011 г.



С.Н. Ешмолов, аспирант кафедры детских инфекционных болезней;
И.Г. Ситников, д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней;
И.М. Мельникова, д.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии

Ярославская государственная медицинская академия, Ярославль

Цель исследования — анализ клинических проявлений серозного менингита энтеровирусной этиологии у детей в период подъемов заболеваемости и оценка эффективности этиотропных средств в составе комплексной базисной терапии.

Материалы и методы. Исследованы клинико-эпидемиологические особенности энтеровирусных менингитов у 152 детей в возрасте от 3 до 17 лет.

Результаты. Подробно рассмотрены клинические особенности серозного менингита у детей. Для оценки клинической эффективности использования в схемах лечения энтеровирусной инфекции средств этиотропной направленности были выделены три группы больных, сопоставимых по полу, возрасту и степени тяжести заболевания. Разработаны новые лечебные программы с включением в протоколы комплексной базисной терапии противовирусного препарата Арбидол и индуктора интерферонотропности — Амиксина, доказана целесообразность и необходимость их применения.

Ключевые слова: энтеровирусный менингит, дети, клинические особенности, этиотропная терапия.

English

Causal treatment of serous enterovirus meningitis in children

S.N. Eshmolov, Postgraduate, the Department of Children Infectious Diseases;
I.G. Sitnikov, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Children Infectious Diseases;
I.M. Melnikova, D.Med.Sc., Associate Professor, the Department of Hospital Pediatrics

Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl

The aim of the investigation is to analyze clinical presentations of serous meningitis of enterovirus etiology in children in the period of incidence rate increase and assess the efficacy of etiotropic remedies as part of complex baseline therapy

Materials and Methods. There have been studied clinical and epidemiological characteristics of enterovirus meningitis in 152 children aged 3–17 years.

Results. There have been considered in detail clinical characteristics of serous meningitis in children. For assessment and clinical efficacy of etiotropic remedies used in treatment of enterovirus infection patients have been divided into three groups according to sex, age and the severity of the disease. There have been developed new treatment programs included into protocols of complex baseline therapy of antiviral medications — Arbidol and Amixin, interferonogenesis inductor, and the efficiency and necessity of their use have been proved.

Key words: enterovirus meningitis, children, clinical characteristics, causal treatment.

По данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, ежегодно насчитывается до 10 тыс. случаев заболевания энтеровирусной инфекцией (ЭВИ) в более чем 60 субъектах РФ. Среди заболевших 86,8% составляют дети в возрасте до 17 лет [1]. Заметный рост заболеваемости ЭВИ отмечается во всем мире [2], причем в структуре этого заболевания неуклонно растет удельный вес серозного менингита — самого частого клинического варианта, на долю которого приходится более 70% всех инфекционных заболеваний центральной нервной системы у детей [3, 4].

По данным заболеваемости ЭВИ в 2008–2009 гг. в Ярославской области серозный (асептический) менингит

встречался преимущественно в возрасте 7–14 лет (53%), группой риска являлись и дети в возрасте от 3 до 6 лет (31%) [5].

В случае отсутствия оптимальных лечебных программ и должного диспансерного мониторинга отмечается усугубление патогенетических изменений в головном мозге и вследствие этого формирование различной степени выраженности функциональных и органических нарушений со стороны нервной системы в периоде ранней и поздней реконвалесценции [2]. Такое положение обуславливает необходимость оптимизации протоколов базисной терапии энтеровирусных менингитов путем включения средств этиотропной направленности, а также создания

Для контактов: Ешмолов Сергей Николаевич, тел. раб. 8(4852)73-67-69, тел. моб. +7 960-528-57-45; e-mail: doctorsn@mail.ru

условий для активного диспансерного наблюдения реконвалесцентов с целью своевременной коррекции нарушений.

Цель исследования — анализ клинических проявлений серозного менингита энтеровирусной этиологии у детей в период подъемов заболеваемости и оценка эффективности этиотропных средств в составе комплексной базисной терапии.

Материалы и методы. Изучены клинические особенности серозных менингитов энтеровирусной этиологии в 2008–2010 гг. у больных, поступивших на лечение в Инфекционную клиническую больницу №1 г. Ярославля. Проанализировано 152 случая серозного менингита у детей в возрасте от 3 до 17 лет, госпитализированных в период сезонного подъема заболеваемости ЭВИ — с июля по ноябрь месяцы. Из них были сформированы три группы, сопоставимые по полу, возрасту и степени тяжести инфекционного процесса: в 1-ю группу вошли 55 пациентов, получавших традиционное патогенетическое и симптоматическое лечение; больным 2-й группы (52 ребенка) наряду с базисной терапией назначался препарат Арбидол; 3-ю группу составили 45 детей, которым в качестве этиотропной терапии наряду с традиционными препаратами назначался отечественный индуктор интерферона — Амиксин.

Всем больным проводился комплекс исследований, включавший анализ клинических проявлений в динамике, общий анализ крови и мочи, исследование спинномозговой жидкости по стандартным методикам с выделением РНК энтеровируса методом ПЦР, определение уровня альфа-амилазы в моче, анализ кала на энтеровирусы, УЗИ органов брюшной полости и ЭКГ (по показаниям). Все дети осматривались неврологом, окулистом и оториноларингологом. Результаты исследований статистически обработаны с использованием программ Microsoft Office Excel 2007, Biostat 4.0 и Statistica 6.0. Математическая обработка выполнялась по стандартным статистическим алгоритмам.

Результаты и обсуждение. Анализ полученных данных позволил выделить клинические особенности серозного менингита у наблюдавшихся детей. В возрастной структуре заболевших дети от 7 до 14 лет составили 75 человек (49,3%), от 3 до 6 лет — 58 (38,2%), от 15 до 17 лет — 19 (12,5%). Мальчиков было статистически значительно больше, чем девочек: 95 (62,5%) и 57 (37,5%) соответственно, $p < 0,05$. Ведущим путем заражения ЭВИ являлся водный (91,4%). Энтеровирусная этиология менингита была подтверждена в 70,6% случаев выявлением РНК энтеровируса в ликворе методом ПЦР. В анализах кала на энтеровирусы у 4,6% больных определялись серогруппы ЕСНО 5, у 12,5% — ЕСНО 6, у 11,8% — ЕСНО 30, у 3,9% — Коксаки В тип 3. Серозный менингит у 94,7% больных характеризовался средней степенью тяжести. Заболевание во всех случаях протекало доброкачественно.

Начало болезни характеризовалось клиническими проявлениями остро возникающего гипертензионно-гидроцефального синдрома (интенсивная головная боль распирающего характера с преимущественной локализацией в лобно-височных областях, повторная рвота) с умеренно выраженными общемозговыми симптомами (табл. 1) и повышением температуры тела. Субфебрильная температура регистрировалась у 69 пациентов (45,4%), феб-

Таблица 1

Характеристика гипертензионного синдрома и общемозговой симптоматики у обследованных детей (n=152)

Клинический признак	Количество детей	
	Абс. число	%
Головная боль	152	100
Рвота:	135	88,8
однократная	28	20,7
до 5 раз в сутки	79	58,6
6–10 раз в сутки	27	20
более 10 раз в сутки	1	0,7
Тошнота	71	46,7
Головокружение	12	7,9
Светобоязнь	72	47,4
Боли при движении глазных яблок	51	33,5
Гиперестезия	5	3,3
Гипервозбудимость	10	6,6
Нарушение сна	8	5,3
Кошмарные сновидения	4	2,6

рильная — у 60 (39,5%) и гектическая лихорадка — у 18 (11,8%). У 5 детей (3,3%) повышения температуры тела не отмечено. В 98% случаях серозный менингит имел обновленное течение. Рвота как общемозговой симптом, обусловленная ликворной гипертензией, не связанная с употреблением пищи и не приносящая облегчения, наблюдалась у 135 пациентов (88,8%).

Наряду с гипертензионным синдромом в начальный период болезни практически у всех больных наблюдалась интоксикация различной степени выраженности. Среди симптомов преобладали слабость — у 148 человек (97,4%) и снижение аппетита — у 138 (90,8%). У детей младшего возраста ведущими клиническими признаками были недомогание — у 92 (60,5%), сонливость — у 58 (38,1%), капризность — у 25 (16,4%), полный отказ от еды — у 12 (7,9%), а также бледность кожных покровов — у 74 (48,7%) и периорбитальные тени — у 23 (15,1%).

Катаральный синдром был представлен умеренно выраженной симптоматикой. Так, в 100% случаев выявлена разлитая гиперемия и зернистость задней стенки глотки, у 38 человек (25%) наблюдались явления ринита со скудным слизисто-серозным отделяемым, у 18 (11,8%) — малопродуктивный кашель, у 6 детей (3,9%) — белесоватые налеты в зеве, у 11 (7,2%) — боли в горле, у 5 (3,3%) — инъекция сосудов склер, у 6 (3,9%) — конъюнктивит, чаще односторонний.

Сочетание менингита с другими клиническими формами представлено в незначительной степени (25%): эпидемическая миалгия, характеризовавшаяся болями в мышцах шеи, верхних и нижних конечностей, а также в мышцах передней брюшной стенки, наблюдалась у 22 детей (14,5%); артралгия, проявлявшаяся болями в коленных и локтевых суставах, — у 6 (3,9%); энтеровирусная экзантема в виде полиморфной сыпи — у 7 (4,6%); кишечная форма, протекавшая с поражением тонкого кишечника, — у 14 (9,2%); герпетическая ангина — у 6 (3,9%). У 38 детей (25%) мы наблюдали изменения со стороны поджелудочной железы в виде реактивного панкреатита, подтвержденного повышенным содержанием альфа-ами-

лазы в моче и УЗИ органа. Активность альфа-амилазы у этих пациентов составила от 520 до 1950 ЕД/л при норме до 500 ЕД/л. У всех детей с реактивным панкреатитом этиология заболевания подтверждена при исследованиях спинномозговой жидкости методом ПЦР.

Менингеальные тонические знаки определялись у 137 детей (90,1%), из них у 43 (28,3%) отмечался полный и отчетливо выраженный симптомокомплекс. В остальных 61,8% случаев преобладал диссоциированный (один или два симптома в различной комбинации) комплекс.

В 86,2% случаев клеточный состав ликвора характеризовался умеренным лимфоцитарным плеоцитозом (от 20 до 300 в 1 мкл), в 13,8% случаев цитоз был более 300 клеток в 1 мкл. У 5 человек (3,3%) уровень клеток превышал 900 в 1 мкл, указывая на выраженные воспалительные изменения с повышенной гиперпродукцией ликвора. У 21 ребенка (13,8%) в 1-е сутки болезни имел место нейтрофильный плеоцитоз, при повторной люмбальной пункции на 3-и сутки менявшийся на лимфоцитарный. Осадочные пробы Панди и Нонне-Апельта были слабо положительными, уровень белка, хлоридов и глюкозы практически не отличался от нормальных значений.

Всем наблюдавшимся пациентам назначалась комплек-

сная базисная терапия, представленная патогенетическими и симптоматическими средствами. Больным 1-й группы (52 человека) помимо базисной терапии назначался препарат Арбидол, больным 2-й группы (45 человек) — индуктор интерфероногенеза Амиксин. Этиотропные препараты назначались в возрастных дозировках, длительность курса составила 21 день (лечебные схемы представлены в табл. 2 и 3).

При анализе динамики клинических проявлений отмечены следующие эффекты (табл. 4): нормализация температуры тела во 2-й группе ($2,6 \pm 1,3$ дня) происходила быстрее, чем в группе сравнения ($3,4 \pm 1,7$ дня; $p < 0,05$). Интоксикационный синдром во 2-й и 3-й группах имел меньшую продолжительность по отношению к группе сравнения, но достоверные отличия получены лишь в 3-й группе ($p < 0,05$). Катаральный синдром во 2-й и 3-й группах купировался статистически значимо быстрее по сравнению с группой, получавшей лишь базисную терапию ($p < 0,05$). Сокращение длительности гипертензионного синдрома и общемозговой симптоматики в опытных группах выявлено в более ранние сроки, но различия с группой сравнения статистически не значимы ($p > 0,05$). Исчезновение менингеальной симптоматики в этих груп-

Таблица 2

Назначаемая лечебная схема препарата Арбидол

Период приема препарата	Возраст детей, лет		
	3–6	7–12	Старше 12
1–7-й день	По 50 мг 4 раза в день	По 100 мг 4 раза в день	По 200 мг 4 раза в день
8–14-й день	По 50 мг 1 раз в день	По 100 мг 1 раз в день	По 200 мг 1 раз в день
15–21-й день	По 50 мг 2 раза в неделю	По 100 мг 2 раза в неделю	По 200 мг 2 раза в неделю

Таблица 3

Назначаемая лечебная схема препарата Амиксин

Период приема препарата	Возраст детей, лет	
	7–12	Старше 12
1–7-й день	По 60 мг 1 раз в день	По 125 мг 1 раз в день
8–21-й день	По 60 мг через день	По 125 мг через день

Таблица 4

Динамика клинических проявлений у детей с энтеровирусным менингитом на фоне проводимой терапии, дней

Группа больных	Клинические признаки				
	Лихорадка	Интоксикационный синдром	Катаральный синдром	Гипертензионный синдром и общемозговая симптоматика	Менингеальная симптоматика
1-я группа (традиционное лечение), n=55	3,4±1,7	4,2±2,2	6,3±1,2	4,7±1,9	4,2±1,6
2-я группа (Арбидол), n=52	2,6±1,3*	3,8±1,6	3,9±2,7*	4,0±2,1	3,2±1,8*
3-я группа (Амиксин), n=45	2,9±2,1	3,4±1,7*	4,8±1,9*	4,3±1,4	3,7±2,1

* — статистически значимые различия показателей с группой сравнения, получавшей только традиционную базисную терапию, $p < 0,05$.

пах происходило быстрее, чем в группе сравнения, однако достоверные различия получены лишь во 2-й группе ($p < 0,05$).

Заключение. Проведенные исследования выявили, что основную группу заболевших менингитом энтеровирусной этиологии составляют дети в возрасте 7–14 лет (49,3%), значительный удельный вес имеет также возрастная группа 3–6 лет (38,2%). Подтверждена летне-осенняя сезонность менингита с ведущей ролью водного пути в развитии подъемов заболеваемости. Наибольшую эпидемическую значимость имеют энтеровирусы серогрупп ЕСНО 5, 6, 30 и Коксаки В тип 3. У детей, больных серозными менингитами, преобладают среднетяжелые формы заболевания, ведущим в клинике остается гипертензионно-гидроцефальный синдром. Сочетание менингита с другими клиническими формами энтеровирусной инфекции представлено в незначительной степени.

Применение Арбидола и Амиксина у детей, больных энтеровирусным менингитом, способствует более быстрой положительной динамике основных клинических синдромов, что обосновывает преимущество и целесообразность

включения данных препаратов в состав комплексной терапии.

References

1. *O sanitarno-epidemiologicheskoy obstanovke v Rossiyskoy Federatsii v 2009 godu. Gosudarstvennyy doklad* [About sanitary and epidemiologic situation in Russian Federation in 2009. Government report]. Moscow: Federal'nyy tsentr gigieny i epidemiologii Rospotrebnadzora; 2010; 456 p.
2. Kuprina N.P., Zemskov A.M., Kokoreva S.P., Panina O.A. *Det Infekc* 2005; 4(1): 57–61.
3. Sorokina M.N., Skripchenko N.V. *Virusnye entsefalit i meningity u detey* [Viral encephalites and meningitis in children]. Moscow: OAO «Izdatel'stvo «Meditsina»; 2004; 416 p.
4. Archim-baut C. et al. Impact of rapid enterovirus molecular diagnosis on the management of infants, children and adults with aseptic meningitis. *J Med Virol* 2009; 81(1): 42–48.
5. *O sanitarno-epidemiologicheskoy obstanovke v Yaroslavskoy oblasti v 2010 godu. Materialy k gosudarstvennomu dokladu* [About sanitary and epidemiologic situation in Yaroslavl region in 2010. Materials for government report]. Yaroslavl; 2011; 223 p.