

Т.В. КОМАРОВА, Е.С. ГАСИЛИНА, Е.А. ПОЗНЯКОВА

Самарский государственный медицинский университет
Городская больница №5, г. Самара

Серозные менингиты энтеровирусной этиологии у детей: клинические особенности, дезинтоксикационная функция ликвора

Комарова Татьяна Владимировна

заочный аспирант кафедры детских инфекций

443029, г. Самара, 6 Дачная просека, ГБ №5, тел.: (846) 994-72-01

В статье показаны особенности течения серозных менингитов энтеровирусной этиологии у детей в Самарской области. Представлен спектр возбудителей и особенности клинического течения в зависимости от возраста. У большинства детей были выделены вирусы типа ECHO, вирусы типа Коксаки (Коксаки B5, Коксаки A9) были идентифицированы в меньшем проценте. В статье показаны морфофункциональные особенности цереброспинальной жидкости у детей с серозными менингитами энтеровирусной этиологии. На основании изучения функционального состояния альбумина сделана попытка рассмотреть клинико-патогенетическое значение дезинтоксикационной функции цереброспинальной жидкости при энтеровирусной инфекции в детском возрасте.

Ключевые слова: дети, серозный менингит, этиология, цереброспинальная жидкость.

T.V. KOMAROVA, E.S. GASILINA, E.A. POZNYAKOVA

Serous meningitises of enterovirus aethiology at children: clinical features, desintoxicational function of cerebrospinal fluid

In article features of current of serous meningitises enterovirus aethiology at children in the Samara area are shown. The spectrum of causative agents and feature of clinical current depending on age is presented. At the majority of children viruses of type ECHO have been allocated, viruses of type Coxsackie (Coxsackie B5, Coxsackie A9) have been identified in smaller percent. In article morphofunctional features of cerebrospinal fluid at children with serous meningitises of enterovirus aethiology are shown. On the basis of studying a functional condition of albumin attempt to consider clinical-pathogenetic value desintoxicational functions of cerebrospinal fluid at enterovirus infections at children's age was made.

Keywords: children, serous meningitis, aethiology, cerebrospinal fluid.

Менингиты продолжают оставаться самыми распространенными формами поражения центральной нервной системы как у взрослых, так и у детей. Соотношение гнойных и серозных менингитов меняется в разные годы и зависит от эпидемиологической региональной обстановки. У детей преимущественно встречаются серозные вирусные менингиты (62%), которые являются не только жизнеугрожающими состояниями, но и имеют важное социальное значение, так

как сказываются на дальнейшем развитии ребенка (Скрипченко Н.В., Сорокина М.Н., Иванова В.В., 2000).

В Самарском регионе в течение 2006-2008 гг. наблюдался эпидемический подъем серозных менингитов энтеровирусной этиологии, когда выявлялись от 177 до 190 случаев в год.

Трудности диагностики вирусных поражений ЦНС, особенно в раннем детском возрасте, ограниченность этио-

тропных средств лечения обуславливают необходимость изыскания методов быстрого клинико-лабораторного распознавания инфекции и представления новых подходов к патогенетической терапии. Среди методов диагностики важное место занимает исследование цереброспинальной жидкости (клеточный и биохимический состав). После развития воспалительного процесса в ЦНС увеличивается проницаемость гематоэнцефалического барьера, что приводит к усиленному поступлению в ЦСЖ высокомолекулярных белковых компонентов из сыворотки крови. Исследование содержания в ЦСЖ и сыворотке крови ряда индивидуальных белков (в частности альбумина) позволяет судить о степени увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера и оценить локальный, внутримозговой иммунный ответ, уточнить вирусную или бактериальную природу заболевания, степень тяжести воспалительного процесса в ЦНС, контролировать его течение и эффективность терапии.

Задачи исследования

Выявить клинико-патогенетические особенности и охарактеризовать морфофункциональное состояние церебро-спинальной жидкости у детей с серозными менингитами энтеровирусной этиологии.

Объект, материалы и методы

Клинические наблюдения за больными с серозными менингитами энтеровирусной этиологии были проведены в специализированном отделении нейроинфекций детского инфекционного стационара ГБ №5, в которое в 2008 г. было госпитализировано 180 детей с этим заболеванием, в основном из г. Самары. В соответствии с общепринятой возрастной периодизацией мы разделили пациентов на группы: 1 группа — ранний детский возраст (1-3 года, включая 4-й год) — 27 детей; 2 группа — первое детство (4-7 лет, включая 8-й год) — 47 детей; 3 группа — второе детство (8-12 лет, включая 13-й год) — 48 детей; 4 группа — подростковый возраст (13-16 лет, включая 17-й год) — 58 детей. Обращает на себя внимание, что в данный период повышенной заболеваемости серозными менингитами преобладали пациенты младшего (26,7%) и старшего (32,2%) школьного возраста (рис. 1).

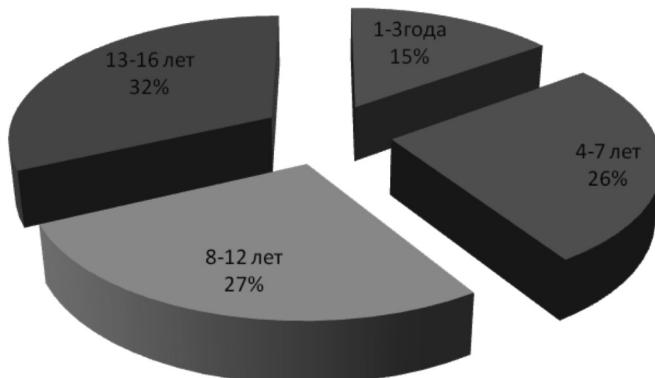


Рисунок 1.
Возрастная структура детей с серозными менингитами энтеровирусной этиологии в 2008 г.

Типирование вируса проводили методом ИФА в парных сыворотках крови. Морфофункциональное состояние ликвора оценивалось у 24 пациентов. Использовались стандартный анализ ликвора и функциональная характеристика альбумина методом флуоресцентных зондов. Определяли общую (ОКА) и эффективную (ЭКА) концентрацию альбумина. Был рассчитан резерв связывания альбумина (РСА) — критерий конформационного состояния альбумина. Индекс токсичности (ИТ), отражающий степень накопления токсичных лигандов, в норме транспортируемых альбумином, а также долю альбумина, связанного с метаболитами.

Формулы для расчета показателей «резерва связывания альбумина» и индекса токсичности:

$$\text{РСА} = (\text{ЭКА} / \text{ОКА}) * 100\%$$

$$\text{ИТ} = (\text{ОКА} / \text{ЭКА}) - 1,$$

где ОКА — общая концентрация альбумина

ЭКА — эффективная концентрация альбумина.

В качестве группы сравнения были выбраны 14 детей, госпитализированных в ГБ №5 с диагнозом «ОРВИ, менингеальный синдром».

Основные результаты и их обсуждение

Большая часть детей (124 или 68,9%) была госпитализирована в первые три дня заболевания, что свидетельствовало о своевременной диагностике инфекции на догоспитальном этапе. С 3-го по 5-й день от начала болезни были госпитализированы 29 детей (16,1%), выше 5-го дня — 27 (15,0%). Поздние сроки госпитализации объяснялись, в основном, несвоевременным обращением к врачу, самолечением и в отдельных случаях отказом от первично предложенной госпитализации.

По полученным результатам исследования материала вирусологическим отделением ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области», у большинства детей были выделены вирусы типа ECHO: ECHO6 — в 44% случаев, ECHO13 — у 12% больных, ECHO30 — у 9%, в меньшем проценте определялись вирусы типа ECHO4, ECHO29 (1%). Вирусы типа Коксаки В выделены у 8% пациентов, Коксаки A9 — 1%. В 24% случаев тип вируса определить не удалось (рис.2).

Начало заболевания в 100% случаев было острым. Все больные, поступившие в стационар, предъявляли жалобы на гипертермию, головную боль, тошноту, рвоту. Состояние при поступлении расценивалось как тяжелое более чем в половине случаев во всех возрастных группах. Повышение температуры до 39,0 °C наблюдалось у 70% пациентов, у 30% детей оставалась на субфебрильных цифрах. Температура держалась в течение 2-3 дней и носила одноволновой характер. У 24% больных отмечалась двухволновая температурная кривая. Катаральный синдром наблюдался у 90% детей.

Менингеальный синдром в большинстве случаев выявлялся в 1-2 день от начала заболевания. Раннее появление менингеального синдрома отмечалось чаще у детей младших возрастных групп (81,4% — в раннем детском возрасте и 68,2% — в периоде первого детства). Проявлялся менингеальный синдром ригидностью мышц затылка в 100% случаев, симптомом Кернига — в 63% случаев, нижним

Таблица 1.

Показатели функционального состояния альбумина в цереброспинальной жидкости

	альбумин, г/л	ЭКА, г/л	РСА, %	ИТ, у.е.
Серозный энтеровирусный менингит	0,363±0,012	0,07±0,003	17,7±0,009	5,6±0,004
Группа сравнения	0,288±0,01	0,11±0,002	37,4±0,01	2,1±0,006

симптомом Брудзинского — в 42% и верхним — в 33% случаев.

Клинический диагноз ставился только после проведения спинно-мозговой пункции, которая проводилась с разрешения родителей. Плеоцитоз в СМЖ в большинстве случаев (69,2%) был трехзначным (100-949 кл/мкл), реже (28,2%) — двузначным (30-51 кл/мкл), в единичных наблюдениях (2,6%) — четырехзначным, носил лимфоцитарный характер, за исключением 9% детей, у которых в начале заболевания отмечался нейтрофильный цитоз от 52% до 75%. Необходимо отметить, что у 5 больных, несмотря на имеющуюся общемозговую симптоматику, положительные менингеальные знаки при диагностической пункции изменений в цереброспинальной жидкости обнаружено не было. У этих детей в течение 2-3 дней отмечалось улучшение состояния, сменившееся резким ухудшением (повышение температуры, головная боль, рвота, положительные менингеальные знаки). При повторной пункции в ликворе был выявлен 2-3 — значный лимфоцитарный цитоз.

Возрастные особенности цереброспинальной жидкости характеризовались увеличением уровня цитоза с возрастом. Цитоз более 100 клеток в мкл имели только 33,3% детей раннего детского возраста, 52,7% пациентов в периоде первого детства и 64,2% в периоде второго детства и подростков.

Та же тенденция прослеживалась при анализе содержания белка. У детей младших возрастных групп в половине случаев уровень белка сохранялся в пределах нормы, в то время как у старших детей он оставался нормальным только в 26,3% и 11,2% случаев соответственно.

На основании изучения функционального состояния альбумина мы сделали попытку рассмотреть клинико-патогенетическое значение дезинтоксикационной функции ЦСЖ при энтеровирусной инфекции в детском возрасте. В работах многих исследователей показано, что функциональное состояние альбумина сыворотки крови — наиболее чувствительный из всех известных на данный момент показателей интоксикации (Чебанов А.С., 2001, Санта-лова Г.В., соавт., 2005, 2008; Чурбакова О.В., 2007). Это послужило основанием для использования его в качестве маркера дезинтоксикационной функции ликвора, которая в определенной степени определяет тяжесть и течение болезни.

В разгар болезни наблюдалось значимое снижение эффективной концентрации альбумина ликвора ($\text{ЭКА} = 0,07 \pm 0,003 \text{ г/л}$), говорящее о снижении его транспортных, дезинтоксикационных и антиокислительных функций. В данном случае можно предположить наличие физиологической реакции альбумина, который активно связывается с токсинами, что приводит к снижению ЭКА. Компенсация этого состояния возможна вследствие обновления популяции молекул альбумина сыворотки за счет мобилизации внутриклеточных резервов или интенсификации синтеза de novo (компенсаторная реакция).

Рассматривая связывающую способность альбумина, мы выявили снижение резерва связывания ($\text{РСА} = 17,7 \pm 0,009\%$), что позволило нам предположить нарушение структуры (конформацию) альбумина, уменьшение числа свободных участков связывания на молекуле белка. Низкий резерв связыва-

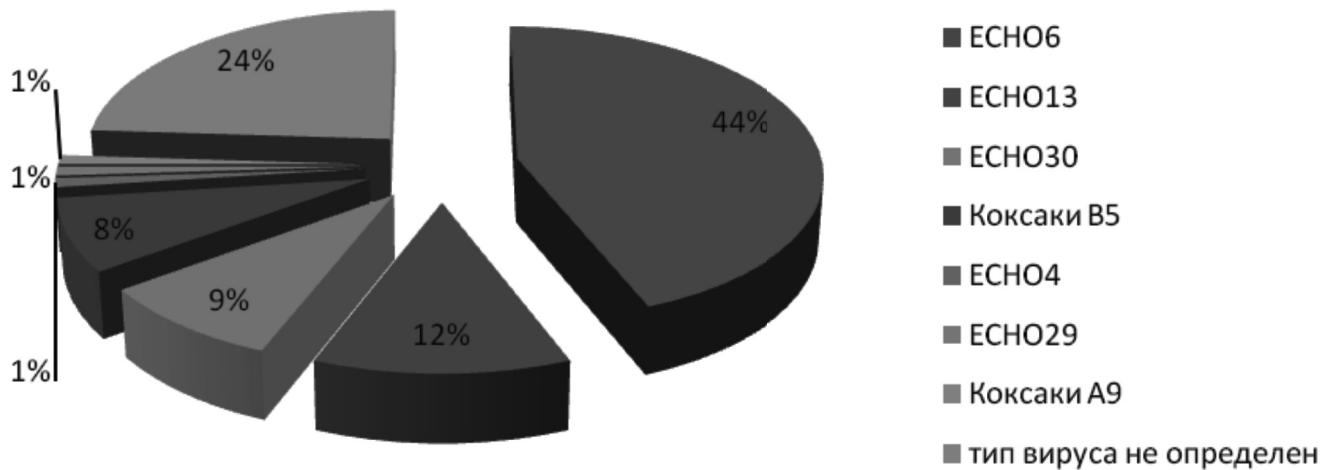


Рисунок 2.

Этиология серозных менингитов у пациентов, наблюдавшихся в ГБ №5 в 2008 г.

ния нарушает реакции связывания гидрофобных лигандов и поддерживает высокий уровень интоксикации.

Анализ уровня индекса токсичности показал значимое увеличение этого показателя ($ИТ=5,6\pm0,004$). Это свидетельствовало о том, что концентрация токсинов в ликворе достигает своего пика, а способность альбумина выполнять дезинтоксикационную функцию значительно снижена.

Нарушения дезинтоксикационной функции ликвора при энтеровирусных менингитах у детей связаны, по всей вероятности, с конформационной перестройкой альбуминовой глобулы в сыворотке крови. Происходит деспирализация молекулы белка при перегрузке различными веществами, образуются дискретные формы (Троицкий Г.В., 1991). Это оказывает влияние как на связывающую, так и на транспортную функцию альбумина, изменяются его физико-химические свойства, дезинтоксикационные, антиокислительные и другие функции. Конформационные изменения белковой глобулы, в свою очередь, связаны с выраженной интоксикацией в условиях острого воспалительного процесса, когда степень модификации молекулы может возрастать многократно и достигать при выраженной патологии 40-70% (Троицкий Г.В., 1991; Ажицкий Г.Ю. с соавт., 1995). Конформированный белок поступает в спинномозговую жидкость, снижая дезинтоксикационные возможности последней. Возможно, концентрация токсических лигандов достигает уровня, при котором наступают нарушения обмена между кровотоком и ЦСЖ, блокируется выход токсических метаболитов из ликвора в кровоток. В результате уровень токсемии перестает нарастать, тогда как количество токсинов в ликворе увеличивается. Таким образом образуется замкнутый круг.

Основным критерием купирования воспалительного процесса в мягких мозговых оболочках головного мозга явилась санация ликвора, которая выявлялась после контрольной люмбальной пункции, проводившейся через 19-20 дней от начала лечения. Рассматривая сроки санации ликвора, можно обратить внимание, что у детей младших возрастных групп чаще наблюдалась более ранняя санация ликвора (у 43,1-48,1% на 10-15 день), в то время как среди подростков таких детей только 24,9%. В то же время у детей раннего возраста чаще встречались случаи с затяжной санацией — 11,2% (в других возрастных группах 4,3-6,1%).

В анализах крови у детей с серозным энтеровирусным менингитом определяли абсолютный и относительный лимфоцитоз, эозинофилию, повышение СОЭ. Нормализация анализа крови происходила, по нашим наблюдениям, на 16-20 сутки заболевания.

Заболевание протекало в большинстве случаев в среднетяжелой форме (175 детей — 92,7%), в тяжелой форме — у 5 больных (2,8%). В ряде случаев нами наблюдалось затяжное течение болезни. В основном это были пациенты раннего (11%) и старшего возраста (9,7%). По нашему мнению, полученные данные связаны с особенностями иммунитета (у детей раннего возраста) и социальными факторами (у старших детей). Осложнения не наблюдались.

Анализ исходов болезни показал, что основная масса детей (176 — 97,7%) были выписаны с выздоровлением, с улучшением — 4 детей (2,3%). С улучшением выписывались дети, у которых на фоне проводимого лечения отмечалась стойкая положительная динамика, удовлетворительное самочувствие. Матери этих детей отказались от продолжения лечения в стационаре и проведения контрольной спинномозговой пункции, забрав своих детей на амбулаторное долечивание. Остаточные явления в виде гипертензионно-гидроцефального синдрома отмечались у двух детей.

Выводы

1. Среди типированных возбудителей у детей с серозным менингитом энтеровирусной этиологии преобладали вирусы типа ЕСНО6.

2. Клиническое течение серозных менингитов энтеровирусной этиологии у детей характеризовалось преобладанием среднетяжелой формы, наличием двухволнового течения в 24% случаев, диссоциированным менингеальным синдромом, в ряде случаев (9,7-11,0%) затяжным течением, благоприятными исходами.

3. Изменения ЦСЖ у большинства детей были представлены лимфоцитарным трехзначным цитозом.

4. Возрастные особенности цереброспинальной жидкости характеризовались увеличением уровня цитоза с возрастом. Цитоз более 100 клеток в мкл имели только 33,3% детей раннего детского возраста, 52,7% пациентов в периоде первого детства и 64,2% в периоде второго детства и подростков.

5. При серозных менингитах энтеровирусной этиологии наблюдалось значительное снижение функционального состояния альбумина ликвора в виде снижения ЭКА, РСА и повышение ИТ, что говорит о снижении его транспортных, дезинтоксикационных и антиокислительных функций и определяет нарушение дезинтоксикационных возможностей СМЖ.

Список сокращений.

ИТ — индекс токсичности

ОКА — общая концентрация альбумина

РСА — резерв связывания альбумина

ЦНС — центральная нервная система

ЦСЖ — цереброспинальная жидкость

ЭКА — эффективная концентрация альбумина

ЛИТЕРАТУРА

1. Ажицкий Г.Ю., Багдасарьян С.Н. О возможности выделения мономерного, иммунохимически чистого альбумина. Лабораторное дело 1975; 712-714.

2. Скрипченко Н.В., Сорокина М.Н., Иванова В.В. Серозные менингиты энтеровирусной этиологии. Санкт-Петербург, 2000. С. 4.

3. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. М.: Медицина, 2004. 254-256 с.

4. Троицкий Г.В. Дефектные белки: постсинтетическая модификация. К.: Наук. Думка, 1991. 232 с.

5. Чурбакова О.В. Клинико-патогенетическое значение эндогенной интоксикации при хронических гепатитах В, С, В+С у детей: автореф. дис... канд. мед. наук. Самара, 2008. 21 с.