



## ЭНТЕРОВИРУСНЫЙ МЕНИНГИТ: особенности течения и диагностики на современном этапе

**Резюме.** Энтеровирусные менингиты занимают ведущее место в этиологической структуре менингитов. В работе представлен анализ 44 историй болезни детей с энтеровирусным менингитом. Выявлены следующие особенности: серозные менингиты энтеровирусной этиологии характеризуются легким или среднетяжелым течением; сохраняется характерная для энтеровирусной инфекции летне-осенняя сезонность. Уровень С-реактивного протеина является надежным рутинным критерием в решении вопроса об эмпирическом применении антибиотиков при энтеровирусном менингите. Надежным и достоверным способом верификации этиологического диагноза энтеровирусного менингита выступает определение РНК вируса в ликворе (полимеразная цепная реакция). У части детей были выявлены изменения на электрокардиограмме, что позволило заподозрить миокардит. В связи с этим целесообразно включить кардиоисследования (определение МВ-фракции креатинфосфокиназы, ультразвуковое исследование сердца, электрокардиография) в обязательный перечень исследований при установлении диагноза энтеровирусной инфекции, в том числе при энтеровирусном менингите. Энтеровирусный менингит у детей протекал в легкой или среднетяжелой форме без летальных исходов и остаточных явлений, с полным клиническим выздоровлением. Лечение ограничивалось непродолжительной патогенетической инфузионной терапией.

**Ключевые слова:** энтеровирусный менингит; дети; алгоритм диагностики и лечения

### Введение

Этиология энтеровирусной инфекции характеризуется многообразием энтеровирусов и их серотипов. Энтеровирусы входят в семейство *Picornaviridae*, род *Enterovirus*. На основании их патогенности или способности вызывать цитопатический эффект в культуре клеток энтеровирусы человека разделили на четыре большие группы: вирусы полиомиелита, вирусы Коксаки А, вирусы Коксаки В и вирусы ЕСНО (Enteric Cytopathic Human Orphans — кишечные цитопатогенные человеческие вирусы-сироты). Кроме того, в состав рода *Enterovirus* по-прежнему входит значительное количество неклассифицированных энтеровирусов [1, 5]. Среди энтеровирусов в качестве возбу-

дителей менингита в последние годы в основном встречаются вирусы ЕСНО (доминирующие серотипы 13 или 30). Имеется два резервуара энтеровирусов: природный (вода, почва, продукты питания) и непосредственно организм человека. Характерным для этой группы вирусов является наличие у человека здорового носительства с длительным, до нескольких недель, выделением возбудителя во внешнюю среду. Характерным для энтеровирусов в нашей стране является летне-осенняя сезонность. Основной механизм передачи инфекции — фекально-оральный, реализующийся пищевым, водным и контактно-бытовым путями. Реже инфекция передается воздушно-капельным путем. Каждые 3–4 года отмечаются эпидемиче-

ские вспышки заболевания, вызванные различными серотипами вирусов. Ежегодно серотипы энтеровирусов меняются. Это может быть связано с мутацией самих вирусов, а также с накоплением критической массы восприимчивых людей. Также энтеровирусная инфекция характеризуется многообразием клинических форм: неспецифическая энтеровирусная лихорадка, герпангина, болезнь «рука-нога-рот», плевродиния, менингит, гастроэнтерит, неспецифическая энтеровирусная экзантема. При этом отсутствует какая-либо связь определенных серотипов вирусов с определенными клиническими формами болезни: любой из энтеровирусов может вызвать любой клинический синдром или их сочетание [2–4].

Энтеровирусный менингит — наиболее ургентная клиническая форма энтеровирусной инфекции, обычно требующая госпитализации и проведения интенсивной терапии. Энтеровирусный менингит — острое инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадкой, сильными головными болями, рвотой. Энтеровирусные менингиты могут быть вызваны вирусами Коксаки А и Коксаки В, ЕСНО, энтеровирусами серотипов 68 и 71. Преимущественно заболевают дети в возрасте 5–9 лет. Менингеальный синдром протекает обычно доброкачественно, с быстрым регрессированием в течение нескольких дней. Смерть от энтеровирусных менингитов наблюдается редко. Серозный менингит сопровождается лихорадкой, головными болями, фотофобией и менингеальными симптомами. Клиническая картина энтеровирусного менингита в значительной степени зависит от возраста пациентов. Наблюдаемый у части детей летальный исход связан чаще не с поражением центральной нервной системы, а является результатом острой печеночной недостаточности (вирусы ЕСНО) или миокардита (вирусы Коксаки). Прогноз у детей и взрослых, перенесших энтеровирусный менингит, как правило, благоприятный. Есть, однако, указание, что отдельные дети, переболевшие энтеровирусным менингитом, страдают нарушениями речи и имеют трудности в школьном обучении. У взрослых лиц в течение нескольких недель после перенесенной инфекции могут сохраняться головные боли. Наиболее распространенным методом верификации энтеровирусной этиологии серозных менингитов является определение РНК вирусов в спинномозговой жидкости (СМЖ) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

**Цель работы:** изучить особенности клиники, диагностики, исходов заболевания на основе ретроспективного анализа историй болезни детей с энтеровирусным менингитом.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 44 детей, наблюдавшихся с диагнозом менингита в течение 2015 года. У 11 детей (25 %) диагностирована гнойная форма и у 33 детей (75 %) — серозный энтеровирусный менингит, верифицированный при определении РНК вируса в СМЖ у всех больных. У части больных энтеровирусным менингитом ( $n = 12$ ; 27,3 %) дополнительно определялась РНК энтеровирусов в кале. Возраст заболевших колебался от 3 до 17 лет, преобладали дети 7–12 лет ( $n = 21$ ; 63,6 %). Гендерный состав заболевших был относительно равномерным: мальчиков — 15 (45,4 %), девочек — 18 (54,6 %).

Алгоритм лабораторного обследования включал в себя рутинные методы (общий анализ крови, ликворограмма, общий анализ мочи, определение уровня глюкозы и С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови). У части больных ( $n = 13$ ; 39,4 %) была проведена электрокардиография (ЭКГ). Средний койко-день составил 8,5 (от 5 до 12) сут.

## Результаты

### Особенности клинико-эпидемиологических проявлений заболевания

Отмечалась характерная для энтеровирусной инфекции летне-осенняя сезонность (табл. 1).

Возрастной анализ показал преобладание среди заболевших детей препубертатного и пубертатного возраста — 7–12 лет ( $n = 21$ ; 63,6 %), в отличие от литературных данных [1, 2, 4], которые указывают на регистрацию преимущественно детей раннего возраста среди заболевших энтеровирусным менингитом. У большей части пациентов ( $n = 26$ ; 78,8 %) в течение 2–3 дней отмечался продромальный период с симптомами острой респираторной инфекции (температура, вялость, серозный ринит, покашливание). Необходимо отметить некоторые особенности менингеального синдрома у наблюдаемых детей с энтеровирусным менингитом. Характерной особенностью клинических проявлений менингита у всех больных была диссоциация менингеальных симптомов: отсутствовали симптомы Кернига, Брудзинского. Наиболее постоянным симптомом являлась ригидность мышц затылка ( $n = 26$ ; 80 %). У части больных ( $n = 4$ ; 11 %) менингеальные симптомы при поступлении не определялись, но в клинике заболевания доминировала рвота и умеренная головная боль, что послужило поводом для установления ошибочного первичного диагноза «гастрит». У незначительной части пациентов ( $n = 3$ ; 9 %) при отсутствии менингеальных симптомов единственным проявлением ликворной гипертензии была интенсивная головная боль с рвотой или без нее,

**Таблица 1. Распределение больных энтеровирусным менингитом по месяцам, n (%)**

Месяцы	Июль	Август	Сентябрь	Октябрь	Ноябрь
Количество больных	2 (6)	9 (27,3)	12 (36,4)	9 (27,3)	1 (3)

что позволило врачу предположить менингит и назначить исследование спинномозговой жидкости с диагностической целью.

У 45,4 % ( $n = 15$ ) больных (преимущественно в возрасте от 4 до 12 лет) в качестве сопутствующей патологии регистрировался умеренно выраженный недиабетический кетоацидоз, что потребовало пролонгации (в среднем на 2–3 дня) инфузионной терапии в составе глюкозо-солевых растворов. Тяжесть недиабетического кетоацидоза не коррелировала с частотой рвоты в период разгара менингита и была связана с выраженной гипорексией и отказом от еды.

Температурная реакция у всех пациентов была умеренной (37,5–38–38,5 °C), сохранялась не более 2–3 суток.

Полиморфизм клинических форм энтеровирусной инфекции у наблюдаемых больных, кроме основного синдрома менингита, включал такие дополнительные клинические синдромы, как герпангина ( $n = 5$ ; 15,1 %), гастроэнтерит ( $n = 4$ ; 12 %). У трети лиц ( $n = 10$ ; 30,3 %) были выявлены изменения на электрокардиограмме, характерные для миокардита, при отсутствии клинической манифестации поражения сердца. Этот факт указывает на необходимость более внимательного отношения к диагностике маломанифестных форм миокардита у больных с энтеровирусной инфекцией, что позволяет рекомендовать включение в обязательный алгоритм обследования при данной патологии следующих мероприятий: проведение электрокардиографии и изучение биохимических кардиологических маркеров (определение МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ), уровня тропонина I, аспаратаминотрансферазы (АСАТ), аланинаминотрансферазы (АЛАТ), фракции лактатдегидрогеназы (ЛДГ)).

### **Особенности лабораторного и инструментального сопровождения больных**

**Гемограмма.** При поступлении у большинства пациентов ( $n = 26$ ; 78,7 %) наблюдался незначительный лейкоцитоз (10,6–13,8 Г/л), у остальных пациентов отмечался нормоцитоз; лейкопении не было ни у кого. Нейтрофилез (69–84 %) зарегистрирован практически у всех пациентов. Скорость оседания эритроцитов у 48,5 % ( $n = 16$ ) больных была слегка увеличена (11–16 мм/ч; у одного больного — 30 мм/ч), у остальных не отличалась от нормы.

**Ликворограмма.** Плеоцитоз в первые сутки наблюдения колебался в пределах от 12 до 480 клеток в 1 мкл ( $m_c = 153$ ), только у одного пациента отмечался нехарактерный для серозного энтеровирусного менингита плеоцитоз 1057 кл. в 1 мкл СМЖ. Плеоцитоз характеризовался преобладанием нейтрофилов ( $n = 28$ ; 84,8 %), что оправдывало эмпирическое назначение антибиотика (цефтриаксон) в первые несколько суток заболевания до получения результатов исследования СМЖ на обнаружение РНК энтеровируса.

Биохимические показатели СМЖ (глюкоза, хлориды, протеин) у наблюдаемых больных не отличались от нормы.

**Исследования острофазного биохимического маркера воспаления — СРБ.** Надежным критерием дифференциальной диагностики между вирусным и бактериальным заболеваниями является определение С-реактивного белка. У всех больных, которым был выполнен данный тест, результат был отрицательным. Указанный факт подтверждает важное диагностическое значение этого исследования в решении вопроса о необходимости назначения антибиотика. Характерным было отсутствие корреляции между СРБ и наличием нейтрофилеза и лейкоцитоза в гемограмме и нейтрофильного плеоцитоза в СМЖ, что еще раз подтверждает надежность СРБ в дифференциальной диагностике бактериального и вирусного заболеваний вообще. В некоторых же случаях при энтеровирусном менингите уровень СРБ можно использовать как критерий отказа от первоначального эмпирического применения антибиотиков сразу после получения результатов исследования на СРБ.

**Верификация этиологического диагноза.** Этиология заболевания подтверждалась 2 способами: определением РНК энтеровируса в СМЖ и в кале. В данном исследовании чувствительность определения РНК энтеровируса в СМЖ (ПЦР) составляет 94,3 %, в кале (ПЦР) — 44,4 %. Таким образом, целесообразно ограничиться оценкой РНК энтеровируса только в СМЖ. Кроме того, считается, что определение маркеров возбудителя в стерильных жидкостях организма является достоверным подтверждением заболевания.

**Электрокардиограмма.** Электрокардиография была проведена у 13 больных (39,4 %). Из них у 10 (30,3 %) на ЭКГ имелись признаки поражения сердца в виде преимущественного поражения проводящей системы: наиболее часто — брадиаритмия ( $n = 21$ ), тахикардия, эктопический правопредсердный ритм, эктопический правожелудочковый ритм, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, миграция водителя ритма, единичные экстрасистолы из области АВ-соединения, удлинение QT и укорочение PQ, нарушения реполяризации желудочков. ЭКГ без патологии наблюдалась у 3 больных (9 %). Данные исследования показывают, что целесообразно расширить обязательный алгоритм исследования больных с энтеровирусным менингитом с включением ЭКГ-обследования и определения кардиологических маркеров некроза (КФК-МВ, тропонин I, АСАТ, АЛАТ, фракции ЛДГ).

### **Выводы**

1. Сохраняются характерные эпидемиологические особенности энтеровирусного менингита: летне-осенняя сезонность и доминирующее место в этиологической структуре менингитов.

2. Характерным является легкое и среднетяжелое течение серозных менингитов энтеровирусной этиологии без летальных исходов и остаточных явлений.

3. Отмечается наиболее высокая заболеваемость энтеровирусным менингитом в возрастной группе детей от 7 до 12 лет.

4. У части больных отсутствует характерный менингеальный синдром. В клинике заболевания доминирует интенсивная головная боль с рвотой или без нее при диссоциации или отсутствии менингеальных симптомов. Целесообразно выработать клиническую настороженность в отношении диагностики клинически маломанифестных («извращенных») форм менингита и расширить показания к проведению люмбальной пункции и исследованию ликвора с диагностической целью.

5. СРБ является надежным рутинным критерием в решении вопроса о применении антибиотиков.

6. Рекомендуются внести дополнительные исследования (кардиомаркеры некроза, ультразвуковое исследование сердца, ЭКГ) в обязательный перечень исследований при установлении диагноза энтеровирусной инфекции.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## Список литературы

1. Overview of Enterovirus Infections Last full review/revision June 2013 by Mary T. Caserta, MD Content last modified August 2013.
2. Clinical features, diagnosis and management of enterovirus / Ooi M.H., Wong S.C., Lewthwaite P. et al. // *Neurol. Lancet.* — 2010. — Vol. 9. — P. 1097.
3. Harvala H. Parechoviruses in children: understanding a new infection / Harvala H., Walters K.C., Simmonds P. // *Curr. Opin. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 23. — P. 224.
4. Davia J.L. Onychomadesis outbreak in Valencia, Spain, associated with hand, foot and mouth disease caused by enterovirus / Davia J.L., Bel P.H., Ninet V.Z // *Pediatr. Dermatol.* — 2011. — Vol. 28. — P. 1.
5. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей / Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. — М.: Медицина, 2004. — 416 с.

Получено 17.12.2016 ■

Шостакович-Корецька Л.Р., Слатвицький В.Г., Будаєва І.В., Чикаренко З.О., Чергинець Л.М., Ульянов В.О., Ляхова О.Ю.  
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

## ЭНТЕРОВИРУСНИЙ МЕНІНГІТ: ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ДІАГНОСТИКИ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

**Резюме.** Энтеровирусні менингіти посідають провідне місце в етіологічній структурі менингітів. У роботі наведено аналіз 44 історій хвороби дітей з ентеровирусним менингітом. Виявлено наступні особливості: серозні менингіти ентеровирусної етіології характеризуються легким або середньотяжким перебігом; зберігається характерна для ентеровирусної інфекції літньо-осіння сезонність. Рівень С-реактивного білка є надійним рутинним критерієм у вирішенні питання про емпіричне застосування антибіотиків при ентеровирусному менингіті. Надійним і вірогідним способом верифікації етіологічного діагнозу ентеровирусного менингіту є визначення РНК вірусу в лікворі (полімеразна ланцюгова реакція). У частки дітей

виявлені зміни на електрокардіограмі, що дозволило запідозрити міокардит. У зв'язку з цим доцільно включити кардіообстеження (визначення МВ-фракції креатинфосфокінази, ультразвукове дослідження серця, електрокардіографія) в обов'язковий перелік досліджень при встановленні діагнозу ентеровирусної інфекції, у тому числі при ентеровирусному менингіті. Энтеровирусний менингіт у дітей перебігав у легкій або середньотяжкій формі без летальних кінців і залишкових явищ, із повним клінічним одужанням. Лікування обмежувалося нетривалою патогенетичною інфузійною терапією.

**Ключові слова:** ентеровирусний менингіт; діти; алгоритм діагностики і лікування

L.R. Shostakovych-Koretskaya, V.G. Slatviysky, I.V. Budayeva, Z.O. Chykarenko, L.M. Cherhinets, V.O. Ulianov, O.Y. Lyahova  
State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipro, Ukraine

## ENTEROVIRAL MENINGITIS: PECULIARITIES OF THE COURSE AND DIAGNOSIS AT THE PRESENT STAGE

**Abstract. Background.** Enteroviral infection is characterized by a variety of clinical forms: non-specific enterovirus fever, herpangina, hand-foot-and-mouth disease, pleurodynia, meningitis, gastroenteritis, nonspecific enteroviral rash. Enteroviral meningitis is the most urgent clinical form of enteroviral infection, usually with a favorable course and mild to moderate severity. **Materials and methods.** A retrospective analysis of case histories of 44 children diagnosed with confirmed enteroviral meningitis was performed in this work. Diagnosis of enteroviral meningitis was verified by detection of viral RNA in cerebro-spinal fluid in all patients with polymerase chain reaction method. Age of patients ranged from 3 to 17 years, males and females distribution was close to equal. In addition to routine examinations, in some patients electrocardiography (ECG) was conducted. **Results.** One-third of patients (n = 10; 30.3 %) showed some changes on ECG, characteristic of myocarditis, in the absence of clinical manifestations of heart disease. This fact points to the need for more careful attention to the diagnosis of mild clinically forms of myocarditis in patients with enteroviral infection that allows recommend the inclusion into the mandatory algorithm of examination of the cardiac pa-

thology with the following activities: conducting ECG studies and research of biochemical cardiac markers (creatin phosphokinase-MB, troponin I, aspartate aminotransferase, alanine transaminase, lactic dehydrogenase fraction). In our study, ECG was performed in 13 patients (39.4 %). Of these, 10 patients (30.3 %) had evidence of heart disease on the ECG with absence of any clinical manifestation suggestive of heart involvement. **Conclusions.** Epidemiology of enteroviral meningitis preserves its typical features of summer-autumn seasonal pattern, dominant position in the etiological structure of meningitis and most common involvement of pre-pubertate age children (7 to 12 years). In all the observed cases, enteroviral serous meningitis developed in mild to moderate clinical form, without any residuals or mortality. C-reactive protein is a reliable routine criterion for decision of antibiotics prescription. It is recommended to include additional studies (cardiac markers of necrosis, heart ultrasound, ECG) into the mandatory list of examinations when establishing the diagnosis of enteroviral infection.

**Keywords:** enteroviral meningitis; children; diagnosis and treatment algorithm