

МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
ИНСТИТУТ

*На правах рукописи*

**УДК –616-07.831.9-002.98**

**ХАЯТОВА НАРГИЗА БАТЫРБЕКОВНА**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРОЗНЫХ  
МЕНИНГИТОВ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

Диссертация на соискание академической степени магистра

По специальности 5А 510107–Инфекционные болезни

Научный руководитель: к.м.н. доц.  
Ярмухамедова Наргиза Анваровна

Самарканд-2015

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Современное представление об энтеровирусной инфекции	9
1.2. Клинические особенности течения менингита энтеровирусной этиологии на современном этапе	14
1.3. Современные методы этиологической диагностики энтеровирусной инфекции	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Общая характеристика больных	29
2.2. Методы исследования	36
2.3. Методы статистической обработки	38
ГЛАВА 3. КЛИНИКО - ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕНИНГИТА ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ	
3.1. Клинико-лабораторные особенности энтеровирусного менингита в зависимости от возраста пациентов	39
3.2. Клинико-лабораторные особенности гнойного менингита в зависимости от возраста пациентов	51
3.3. Дифференциально-диагностические особенности энтеровирусных менингитов от гнойных менингитов	55
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	60
ВЫВОДЫ	65
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	66
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	67

## СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АМ	- асептический менингит
ВМ	- вирусный менингит
ВЧД	- внутричерепное давление
ГИБ	-городская инфекционная больница
ГМ	- гнойный менингит
ИТШ	-инфекционно-токсический шок
ИФА	-иммуноферментный анализ
КЭ	-клещевой энцефалит
ЛФ	-лимфоциты
ЛЦ	-лейкоциты
МК	- менингококцемия
ММ	-менингококковый менингит
НФ	-нейтрофилы
ОНГМ	-отек и набухание головного мозга
ОРВИ	- острая респираторная вирусная инфекция
ПЦР	-полимеразная цепная реакция
РНК	-рибонуклеиновая кислота
РСК	- реакция связывания комплемента
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
САР	- сезонный аллергический ринит
СМ	- серозный менингит
СМЖ	- спинномозговая жидкость
СМП	- спинномозговая жидкость
Т°	- температура тела
ЦНС	- центральная нервная система
ЭВ	- энтеровирус
ЭВИ	- энтеровирусные инфекции
ЭВМ	- энтеровирусный менингит

## ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире менингиты продолжают оставаться одной из самых распространенных форм поражения центральной нервной системы (нейроинфекций) у взрослых и у детей. В зависимости от возбудителей, все случаи заболеваний обычно подразделяются на бактериальные (гнойные) и вирусные (серозные) менингиты [5,36].

Длительное время наиболее распространенными являлись бактериальные менингиты, вызываемые в основном менингококками, однако в последние годы резко возросло количество пациентов, в первую очередь детей, с вирусными (серозными) менингитами [19]. В настоящее время соотношение серозных и гнойных менингитов составляет примерно 2:1 [21].

В последние годы во многих странах у детей и реже у людей молодого возраста причиной серозных (асептических) менингитов в большинстве случаев (в 85-90%) являются неполиомиелитные энтеровирусы [58,77].

Энтеровирусный менингит (ЭВМ) характеризуется доброкачественным течением с преобладанием средне-тяжелых форм [35], проявляющийся лихорадкой и менингеальными симптомами с умеренным, преимущественно лимфоцитарным цитозом в спинномозговой жидкости (СМЖ) и отсутствием в ней бактериальных патогенов.

Среди энтеровирусов в качестве возбудителей ВМ встречаются в основном вирусы ЕСНО (доминируют серотипы 13 или 30) или Коксаки [44,59,66].

Энтеровирусные серозные менингиты регистрируют как в виде спорадических заболеваний, так и в виде инфекционных вспышек, чаще связанных с фекально-оральным путем передачи возбудителя. В соответствии с этим вспышки ВМ в основном имеют достаточно выраженную сезонность (лето/осень), а частота заболеваемости ВМ тесно связана с эпидемической ситуацией в конкретном регионе [47,70,76].

В настоящее время ранняя этиологическая диагностика ВМ у детей

является одной из актуальных проблем в области детских инфекционных заболеваний, поскольку во многих случаях помогает избежать проведения различных необоснованных диагностических исследований и, соответственно, нерациональной, неэффективной при вирусных инфекциях антибиотикотерапии. Кроме того, ранняя этиологическая диагностика ВМ приводит также к сокращению сроков пребывания больного ребенка в стационаре и принятию адекватных эпидемиологических мер в отношении контактных лиц, в первую очередь, всех родственников заболевшего ребенка [54,77].

Учитывая также то, что в настоящее время у детей довольно часто менингит энтеровирусной и бактериальной этиологии имеет сходную клиническую картину, дифференцировка бактериальной и вирусной этиологии заболевания в наиболее ранние сроки (в течение первых суток с момента поступления больного в стационар) имеет исключительно важное значение в практике врача [63,72].

Все вышеизложенное определило необходимость настоящего исследования, позволило сформулировать его цель и задачи.

**Цель исследования:**

Изучить клинико-лабораторную характеристику серозных менингитов энтеровирусной этиологии.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клинические особенности серозного менингита энтеровирусной этиологии.
2. Провести сопоставление клинических проявлений энтеровирусных и гнойных менингитов.
3. Оценить ликворологические изменения при энтеровирусных менингитах.

**Объект и предмет исследования:** Обследовано 60 больных с серозным менингитом и 16 больных с бактериальными менингитами. Материалами исследования являются – ликвор, кровь, моча, фекалии.

**Методы исследования:** В работе были использованы анамнестические, клинические, общелабораторные, молекулярно-генетические методы исследования.

**Научная новизна:**

Впервые описаны клинические особенности серозного менингита энтеровирусной этиологии в Самаркандской области. В работе проведено сопоставление клинических проявлений серозных и гнойных менингитов по материалам архивных историй болезней городской клинической инфекционной больницы города Самарканда (ныне Областная клиническая инфекционная больница).

С учетом полученных результатов на основе определения отдельных биохимических показателей ликвора дана оценка ликворологическим изменениям и впервые определена достаточно высокая чувствительность и специфичность ПЦР для ранней диагностики и этиологической расшифровки серозных менингитов.

**Практическая значимость работы:**

1. Подробно клинически и лабораторно охарактеризован энтеровирусный менингит у детей в период сезонного подъема заболеваемости в г. Самарканде и Самаркандской области.

2. План обследования у больных с серозным менингитом должен быть ориентирован на выявление вируса методом ПЦР, что позволит значительно улучшить качество диагностики менингитов.

3. Результаты работы используются в работе инфекционных отделений, в процессе обучения студентов медицинских ВУЗов и практических врачей-инфекционистов.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Клиническое течение энтеровирусного менингита у детей зависит от возраста пациентов.

2. Для ранней этиологической расшифровки энтеровирусного менингита целесообразно использовать ПЦР ликвора. Применение

современных высокотехнологических методов диагностики дает возможность диагностировать болезнь на ранних этапах и назначить этиопатогенетическую терапию для предупреждения нежелательных исходов.

3. Этиология возбудителя менингита определяет клинико-лабораторные особенности течения заболевания у детей.

#### **Внедрение результатов в практику:**

Результаты работы внедрены в практику областной клинической инфекционной больницы города Самарканда.

Результаты настоящего исследования используются в лекционном материале и практических занятиях на кафедре инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии СамМИ, в процессе обучения студентом педиатрического, лечебного, медико-педагогических факультетов СамМИ и врачей-курсантов по специальности инфекционные болезни на курсе ФУВ инфекционных заболеваний СамМИ.

#### **Основные положения диссертации доложены и обсуждены:**

Материалы исследования доложены и обсуждены на международных студенческих конференциях «10-й Буковинский Международный медицинский конгресс для студентов и молодых ученых» (Буковина, 2014); «68 научной конференции студентов-медиков с международным участием» (Самарканд 2014), Доклад награжден дипломом III степени; на научно-практической конференции с международным участием «Современные вопросы медицинской паразитологии и инфекционных заболеваний», (Самарканд 2014). Работа апробирована на межкафедральном научном семинаре кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии и курса инфекционных болезней ФУВ СамМИ.

#### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Применение современных высокотехнологических методов диагностики дает возможность диагностировать болезнь на ранних этапах и

назначить этиопатогенетическую терапию для предупреждения нежелательных исходов.

**Публикации:** По материалам диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 1 статья, 4 тезиса и 1 учебно-методическая рекомендация.

**Объем и структура диссертации:**

Диссертация изложена на 77 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием объекта и методов исследования, трех глав, содержащих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Библиография содержит 81 источник, из них 42 отечественных и 39 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 2 рисунками.



## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Этиология и эпидемиология серозных менингитов

В структуре инфекционных заболеваний у детей менингиты являются самыми распространенными формами поражения центральной нервной системы (ЦНС), составляя до 70% [20,35]. Среди них на долю серозных менингитов (СМ) приходится более половины. Частота СМ среди детей составляет около 65% [9,21]. Этиологическая структура СМ различна. По данным большинства исследователей, в 50-60% случаев этиологическими причинами являются энтеровирусы, среди которых ЕСНО30 - самый распространенный серотип, вызывающий СМ в Европе и США. Значимое место в этиологии СМ занимают вирусы паротита - до 15-30%, клещевого энцефалита (КЭ) - до 10%, лимфоцитарного хориоменингита - до 5%, герпесвирусы - 0,5-3%. Описано развитие СМ, вызванных вирусами гриппа, парагриппа, аденовирусами, тогавирусами, буньявирусами, реовирусами, вирусами иммунодефицита человека, лихорадки Западного Нила, комариного энцефалита, Сант Луис энцефалита и др. [14,51,52,55]. Заболеваемость менингитами и менингоэнцефалитами в Узбекистане является актуальной проблемой. В связи с развитием высоких технологий, с внедрением молекулярной диагностики возможности этиологической расшифровки возросли, и соответственно возросли возможности диагностики и лечения. [28]. В нашей стране изучению менингитов в 70-80-х годах прошлого столетия были посвящены труды Ходжаева Ш.Х., Соколовой И.А. и другие. Работами Исхаковой Х.И. и Шадмановой И.А. изучены этиологическая структура менингитов, носоглоточное носительство, биологические свойства и антибиотикорезистентность возбудителей ГБМ. Но клиническая и лабораторная картина серозных менингитов энтеровирусной этиологии в Узбекистане на протяжении ряда лет остается мало изученной [15].

В течение последних лет резко возросло количество пациентов, в первую очередь детей, с асептическим (серозным) менингитом [8,52]. В последние годы соотношение серозных и гнойных менингитов составляет

примерно 2:1 [21,30].

АМ может возникать как заболевание, вызываемое негноеродными бактериями – *Mycobacterium tuberculosis*, *Leptospira*, *Treponema pallidum*, *Borrelia*, *Nocardia*, *Brucella*, и небактериальными агентами – *Aspergillus species*, *Blastomyces dermatitidis*, *Amoebae*, *Toxoplasma*, и атипичными микроорганизмами как *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Mycoplasma* [21,39,51,63].

Наиболее часто АМ оценивается как инфекционное заболевание вирусной этиологии, среди его небактериальных возбудителей выявляются различные вирусы - герпесвирусы (Эпштейн-Барра, герпесвирус человека типов 6 и 7, *Varicellazoster*), цитомегаловирусы, парамиксовирусы (эпидемического паротита, парагриппа, респираторно-синцитиальный), ротавирусы, аденовирусы (тип 3 и 7), арбовирусы (клещевого энцефалита) [47]. ВМ часто развивается как осложнение основного или сопутствующего заболевания. Так, например, это происходит при реактивации *Varicellazoster* или других герпетических инфекциях при иммунодефицитных состояниях у взрослых и детей, или возникает на 7-10 сутки после перенесенного эпидемического паротита, или 3-21 день после респираторной инфекции, вызванной *Mycoplasma pneumoniae* [51].

В последние годы во многих странах у детей и реже у людей молодого возраста причиной серозных (асептических) менингитов в большинстве случаев (в 85-90%) являются неполиомиелитные энтеровирусы [58,76].

Энтеровирусы входят в семейство *Picornoviridae*, род *Enterovirus*. Семейство пикорнавирусов (pico-маленький, RNA-РНК) включает в себя наиболее просто организованные вирусы, многие из которых патогенны для человека. Они имеют ряд общих признаков: мелкие размеры (около 28 нм), положительный РНК-содержащий геном, функционирующий в качестве г<sup>+</sup>РНК и обладающий инфекционным началом; отсутствие внешней (липидной) оболочки; кубический тип симметрии капсида и сходные механизмы репродукции; устойчивость к обработке эфиром [26,37].

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 Cytopathogenic Human Orphan-кишечные цитопатогенные человеческие сироты).

В настоящее время классификация энтеровирусов основана на генетической структуре и филогенетических взаимоотношениях представителей рода Enterovirus и включает полиовирусы (отдельный вид) и 4 вида неполиомиелитных ЭВ человека (А, В, С, D) с входящими в них серотипами. Кроме того, в состав рода Enterovirus по-прежнему входит значительное количество неклассифицированных энтеровирусов [37,43].

Среди энтеровирусов в качестве возбудителей ВМ в последние годы в основном встречаются вирусы ЕСНО(доминирующие серотипы 13 или 30) или Коксаки группы В [18,23,44,53,59].

ЭВ высокоустойчивы к воздействиям различных физико-химических факторов, поэтому их относят к распространенным инфекционным патогенам, широко циркулирующим как в человеческой популяции, так и в окружающей среде.

ЭВМ является антропонозной инфекцией, поэтому источником инфекции могут быть только больные люди и вирусоносители. Вирусоносительство при ЭВИ широко распространено среди многих практически здоровых детей (особенно в летне-осенний период). ЭВИ относятся к кишечным инфекциям, с присущим для них фекально-оральным (водный) путем передачи инфекции, хотя очень часто вероятен и воздушно-капельный путь передачи [1,12].

Энтеровирусные серозные менингиты регистрируют как в виде спорадических заболеваний, так и в виде инфекционных вспышек, напрямую связанных с фекально-оральным путем передачи возбудителя. Подъем заболеваемости ЭВМ имеет в основном выраженную сезонность (лето/осень) [77] с пиком в июне-августе для стран с умеренным климатом и круглогодичную - в тропических странах. Кроме того, частота

заболеваемости ЭВМ тесно связана с эпидемической ситуацией в конкретном регионе [47,70,76]. Anderson и R.A. Parker (1986), анализируя вспышки инфекций неполиомиелитной энтеровирусной этиологии 1970-1983 годов в США, также указывают на более высокую частоту заболеваемости в период июль-декабрь (59%), чем в период март-май, при этом возможность выделения одних и тех же видов возбудителей из года в год составляет всего 15-20%. Тогда как в Узбекистане, в гг. Ташкент в 1978-1979 г. и Самарканд в 1980 г. была выявлена вспышка ЭВИ, вызванные энтеровирусами Коксаки А2 и В5, ЕСНО5 и ЕСНО7, которой были посвящены работы по изучению серозного менингита[15].

Хотя для ЭВМ не наблюдается ярко выраженной взаимосвязи с половой принадлежностью больных, некоторые исследователи указывают на более частую встречаемость ЭВМ у мальчиков (60,5% - Lee et al., 2006, 66% - Hensel et al., 1992), иногда значительно - 2:1 превышающую заболеваемость среди девочек, как было отмечено у 2201 южнокорейских детей [61].

Энтеровирусный менингит принято считать в основном детским инфекционным заболеванием, поскольку чаще описывается в дошкольном и школьном возрасте -  $7,3 \pm 5,4$  лет [62], 69% пациентов старше пяти лет, 4-7 лет - 44,1% случаев [61]. Дети до 3-х месячного возраста практически ЭВМ не болеют в связи с имеющимся у них трансплацентарным иммунитетом, а старшеклассники и взрослые болеют редко, что объясняется наличием у них иммунитета, приобретаемого на протяжении жизни в результате перенесения бессимптомной инфекции [38]. После перенесенного заболевания (или иннаппарантной инфекции) у детей развивается приобретенный активный постинфекционный типоспецифический иммунитет только к тому вирусу, которым был вызван данный конкретный случай заболевания. В ряде случаев отмечены также перекрестные иммунологические реакции к некоторым ЭВ [31].

В соответствии с конкретным путем инфицирования, вирусы проникают в организм человека через слизистую оболочку респираторного

или пищеварительного трактов. После попадания в организм, энтеровирусы колонизируют назофарингеальные или орофарингеальные слизистые оболочки дыхательных путей или слизистые оболочки ЖКТ. Инфекционный процесс не развивается до тех пор, пока не пройдет колонизация на месте проникновения. В дальнейшем происходит пенетрация (проникновение) энтеровирусов в подслизистый слой (внедрение в лимфоидную ткань) носоглотки или тонкого кишечника, где и начинается его размножение. В зависимости от механизма передачи инфекции возникают фарингит, диарея и другие клинические проявления. Многообразие клинических форм энтеровирусной инфекции специалисты объясняют как мутацией капсидных антигенов, так и тропностью вируса различных генотипов возбудителя к отдельным тканям [13].

Способность энтеровирусов к размножению в экстраневральных тканях - один из важнейших факторов в патогенезе нейроинфекций. Интенсивность репродукции вирусных частиц в экстраневральных тканях на ранних этапах патологического процесса определяет его дальнейшее развитие, обуславливает высокий уровень виремии, способствует, тем самым, инвазии вируса в нервную систему. Затем вирусы попадают в региональные лимфатические узлы, лимфоток, где продолжают размножаться. Это соответствует инкубационной стадии заболевания [12], которая часто длится 3 дня, хотя может составлять от двух до семи дней, реже 10 дней.

В конце инкубационного периода, после накопления в процессе репликации в первичном очаге и попадания в лимфу больного, вирусы попадают в кровоток, где происходит их размножение (первичная вирусемия). Избегая воздействия защитных иммунных механизмов организма-хозяина, энтеровирусы способны с током крови разноситься по организму: в различные внутренние органы, поражая мышцы, нервную ткань, эпителиальные клетки кожи и ткани других органов - и, кроме того, проникать через гематоэнцефалический барьер. При этом механизм, с помощью которого циркулирующие в крови вирусы проникают через

гематоэнцефалический барьер и вызывают воспаление мозговых оболочек (менингит), остается до конца не изученным [32,63].

Размножение вирусов в местах вторичного оседания приводит к развитию вторичной вирусемии и возникновению клинических симптомов заболевания, проявления которых могут быть различными - от легких до крайне тяжелых со смертельным исходом. При этом вовлечение в процесс ЦНС может происходить одновременно с поражением других органов или несколько запаздывать по времени, или происходить без поражения других органов (только с клиникой менингита) [73].

Основными компонентами патологического процесса, который инициируется возбудителем, являются развитие воспалительного процесса в оболочках и веществе головного и спинного мозга, дистрофические и некротические повреждения нейроцитов и глиальных клеток, сосудистые расстройства, нарушения ликвородинамики, вследствие чего развивается острый отек-набухание головного мозга [5]. Проникнув в центральную нервную систему и воздействуя на сосудистые сплетения головного мозга, вирус инициирует избыточную выработку спинномозговой жидкости с развитием гипертензионно-гидроцефального синдрома, раздражением ядер блуждающего нерва и рвотного центра [13]. Повышение давления ликвора приводит к нарушению метаболической функции ликвора, повышению венозного давления в полости черепа (внутричерепная венозная гипертензия), что в свою очередь приводит к расширению диплоических вен и вен глазного дна, определяемому при офтальмоскопии [8]. У детей, умерших от энтеровирусного менингита, обнаруживают изменения не только в нервной системе, но и во внутренних органах: мозг и его оболочки отечны, полнокровны, наблюдаются рассеянные мелкоточечные кровоизлияния. Отмечаются также явления миокардита, воспалительные изменения, некрозы в поперечно-полосатых мышцах, печени и легких [2].

## **1.2. Клинические особенности течения менингита энтеровирусной**

### **этиологии на современном этапе**

Клиническая картина при серозных менингитах энтеровирусной этиологии складывается из общеинфекционного синдрома, симптомов, свойственных данной нозологической форме, и синдромам поражения ЦНС (менингеальный, общемозговой и др.) [5,70].

Начало заболевания, как правило, острое, характеризующееся лихорадочной реакцией (у большинства больных не превышает 6-7 дней), часты случаи снижения температуры на 3-4 день. В некоторых случаях возможна вторая волна лихорадки [31]. Реже начало заболевания может быть постепенным или невыраженным, т.е. впервые проявиться сразу менингеальными симптомами. Клиническими симптомами ЭВМ наиболее часто являются головная боль, напряженность (ригидность) шеи (затылочных мышц), светобоязнь, анорексия, тошнота, рвота (часто многократная) [21]. К неспецифическим проявлениям можно отнести такие симптомы, как: фарингит, конъюнктивит, головокружение, беспокойство, иногда боль в суставах, в мышцах спины, ног, слабость, сонливость, бред и судороги [38,39,51,73].

Весьма характерен внешний вид больного: гиперемированное пастозное лицо с бледным носогубным треугольником, выраженным конъюнктивитом и инъекциями сосудов склер. На подошвах ног, ладонях или слизистых оболочках у больного может появляться эритематозная, макулопапулезная и везикулярная сыпь [38]. Менингеальная симптоматика может появиться в течение нескольких часов или нескольких суток от начала болезни. Нередко при энтеровирусных нейроинфекциях она развивается достаточно бурно и внезапно на фоне стихания симптомов болезни или после кратковременной ремиссии на второй волне заболевания [5]. Наиболее часто наблюдается менингеальный синдром, обусловленный поражением мягкой и паутинной оболочек головного мозга и развивающийся в результате повышенной продукции спинномозговой жидкости и нарушением ее всасывания [2,5,51].

Для менингеального синдрома характерны:

- общемозговые симптомы: головная боль, рвота, нарушения сознания и некоторые психические расстройства;
- оболочечные симптомы, в основе которых лежит раздражение рецепторов сосудов оболочек, хориоидальных сплетений, чувствительных окончаний тройничного, блуждающего нервов, симпатических волокон: общая гиперестезия, реактивные болевые феномены (болезненность при перкуссии черепа, скуловой дуги, при надавливании на глазные яблоки), мышечнотонические (ригидность мышц затылка, симптомы Кернига, Брудзинского, Лессажа).

Среди общемозговых симптомов основным, а иногда и единственным проявлением воспаления мозговых оболочек при вирусных менингитах может быть головная боль. Она проявляется у больных в первый день болезни, чаще бывает интенсивной, распирающей, диффузной, но может иметь преимущественную локализацию в области лба или затылка при субфебрильной температурной реакции ( $37,5-38,5^{\circ}\text{C}$ ) и невыраженной интоксикации [5,38]. симптоматике ЭВМ наблюдаются различные виды гиперестезии: общая кожная гиперестезия, гиперракузия и светобоязнь [12]. Дети обнаруживают нетерпимость к осмотру, раздражаются при прикосновении к ним, капризничают, отворачиваются при ярком свете. [2,5].

У больных ЭВМ уже с первых дней болезни на фоне головной боли возникает рвота, часто повторная или многократная, не связанная с приемом пищи или лекарств, что говорит о ее центральном характере происхождения. У детей рвота может быть настолько интенсивная, что сопровождается развитием обезвоживания [5,35]. Головная боль и рвота у больных ЭВМ, с одной стороны, выступают как признаки повышения внутричерепного давления, чем объясняется временное улучшение состояние больного (уменьшаются головная боль, тошнота) после обезвоживающего эффекта рвоты, с другой стороны, как результат раздражения чувствительных окончаний тройничного нерва, а также парасимпатических (блуждающий



нерв) и симпатических волокон, иннервирующих оболочки спинного мозга (головная боль) и/или непосредственного раздражения волокон и ядер блуждающего нерва (рвота) [38].

Одними из ведущих клинических проявлений при менингите являются симптомы раздражения мозговых оболочек - тоническое напряжение некоторых групп скелетных мышц: мышц-разгибателей шейного отдела позвоночника и мышц-сгибателей тазобедренных и коленных суставов, представляющие собой рефлекторную защитную реакцию, уменьшающие натяжение задних корешков, ослабляющие боль [40]. При тяжелых формах менингита стойкое тоническое сокращение перечисленных групп мышц приводит к образованию своеобразной, так называемой, «менингеальной» позы больного (поза «легавой собаки» «взведенного курка») - голова запрокинута, туловище вытянуто, «ладьевидный» втянутый живот, прижатые к груди руки, подтянутые к животу ноги. «Менингеальная» поза не является произвольной или анталгической. Иногда тоническое напряжение распространяется и на мышцы, разгибающие позвоночник (опистотонус) с формированием другой характерной позы больного. В результате проявления тонического рефлекса при воспалительном процессе мозговых оболочек у больных возникают другие менингеальные симптомы: ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, Брудзинского, Гиллена, Лессажа, Бехтерева [2,5,35].

Наиболее постоянными менингеальными симптомами является сочетание головной боли, рвоты, гиперестезии с ригидностью затылочных мышц, симптомом Кернига и нижним симптомом Брудзинского, чаще всего появляющиеся на 2-3-й день заболевания. И лишь у некоторых больных они отмечаются с первого дня болезни. Симптомы выражены умеренно, кратковременны, диссоциированы, держатся 2-5 дней на высоте температурной реакции. Таким образом, симптомы болезни проявляются не все сразу: у большинства больных отмечается 1-2, реже - 3 менингеальных симптома [2,38].

Клиническая картина ЭВМ такова: остро возникающий синдром повышения внутричерепного давления с воспалительными изменениями в СМЖ [51], симптомы менингита менее выражены, чем изменения в спинномозговой жидкости. В научной литературе описаны асимптомные менингиты, когда диагноз в очаге ставится только на основании лихорадочного состояния и воспалительных изменений в ликворе при отсутствии головной боли, рвоты и других менингеальных симптомов [35]. В детском возрасте (особенно до трех лет) «полный» менингеальный синдром наблюдается редко, даже при гнойных менингитах, поэтому важна своевременная оценка у детей оболочечного генеза головной боли, рвоты при минимально выраженной ригидности затылочных мышц и симптоме Кернига [2,38]. У части детей с ЭВМ отмечаются рассеянные, легкие и быстро проходящие симптомы органического поражения нервной системы: неравномерность сухожильных рефлексов, клоноид стопы с одной или обеих сторон, симптом Бабинского, легкие центральные парезы VII пары нерва (реже XII), горизонтальный нистагмоид (реже нистагм), явления мозжечковой атаксии, чаще локомоторной (неуверенность и неточность при выполнении пальценосовой и коленопяточной проб, легкая интенция в конце движения), редко положительный симптом Ромберга. Достаточно часто отмечается повышение сухожильных рефлексов, особенно коленных, и расширение их зоны. Все эти органические симптомы выражены мало, отличаются нестойкостью и у большинства больных проходят через несколько дней. Основой этих рассеянных и нестойких симптомов является, по всей видимости, отек вещества головного мозга [38]. Иногда у детей может развиваться ряд серьезных неврологических осложнений энтеровирусной инфекции - полиомиелитоподобный периферический (атонический атрофический, вялый) паралич, ромбоэнцефалит (воспаление ромбовидного отдела головного мозга). Подобный случай описан в 1999 году на Тайване при вспышке ЭВИ (энтеровирус 71) [49,80].

При ЭВМ у пациентов могут нарушаться функции внутренних

органов, например, при обследовании 613 белорусских детей у 6,9% (преимущественно 8-11-ти лет) был выявлен перимиокардит, у 4,67% подростков в возрасте 12-15-ти лет - гепатит [59]. У некоторых больных (чаще у взрослых), в первые дни болезни отмечается брадикардия (по отношению к температуре), в единичных случаях - увеличение печени и селезенки [42].

Особенностью ЭВИ является то, что сходные клинические болезни (симптомы) могут быть связаны с различными серотипами ЭВ; вместе с тем, представители одного и того же серотипа могут вызвать различные клинические проявления (формы) заболевания [18,54]. Лишь для некоторых серотипов ЭВ характерен определенный, строго очерченный комплекс клинических симптомов, который присущ именно этим возбудителям и не наблюдается при инфицировании другими серотипами [31].

В большинстве случаев при ВМ нет четкой клинической корреляции с определенным возбудителем, но некоторые особенности все-таки могут наблюдаться. Так, нередко вирусы Коксаки группы В вызывают заболевания, протекающие с выраженным миалгическим синдромом (эпидемическая плевродиния или болезнь Борнхольма); диареей. Обе группы вирусов Коксаки могут вызывать перикардиты и миокардиты [10]. Например, китайскими исследователями была определена положительная этиологическая роль ЭВ в эндемичной кардиомиопатии (заболевание Кешана) (Коксаки В2) и во вспышке миокардита в селен-недостаточном юго-восточном регионе Китая (Коксаки В) [64,71]. Кроме этиологических особенностей, клинические проявления ВМ у детей также могут достаточно сильно различаться в зависимости от их возраста. Головная боль, напряженность затылочных мышц и другие менингеальные симптомы (например, светобоязнь) более характерны для старшего возраста (старше 5-ти лет), в то время как у детей младше 5-ти лет вместо этих симптомов наблюдается сыпь, диарея или кашель [62,77].

Симптомы энтеровирусного менингита, как правило, сохраняются 35

дней. Санация СМЖ происходит постепенно, начиная с 10-12-го дня болезни. У большинства больных состав ликвора нормализуется к концу третьей недели (на 20-21-й день), хотя процесс может затягиваться до 28-30-го дня болезни. Нередко температурная реакция имеет двухволновой характер.

Менингеальные симптомы сглаживаются и исчезают у пациентов довольно быстро, обычно параллельно со снижением и нормализацией температуры тела, иногда даже быстрее [76]. ЭВМ может иметь рецидивирующий характер течения, что проявляется новым подъемом температуры тела, утяжелением общего состояния, усилением или возобновлением головной боли, рвоты, менингеальных симптомов, повторным повышением цитоза в ликворе. Чаще всего рецидив ЭВМ возникает на 5-7 день нормальной температуры, но может возникнуть и на 20-30 день болезни. [52,64].

Энтеровирусный менингит чаще имеет благоприятное течение и исход, обычно заканчивается полным или частичным (клиническим с формированием вирусносительства) выздоровлением. В значительных (по массовости) исследованиях, проведенных канадскими (/802 пациента, 1998-1999) [62] и корейскими (2201 детей, 1987-2003) [61] педиатрами, о смертности больных не сообщается. После перенесенного заболевания у части больных в течение 23 месяцев сохраняется постинфекционный астенический синдром с быстрой утомляемостью, явлениями раздражительной слабости, возможны остаточные явления внутричерепной гипертензии (приступы головной боли, периодическая рвота, повышены сухожильные рефлексы и др.) [3,38]. Тем не менее, в некоторых случаях ЭВМ могут приводить и к смертельному исходу. К примеру, среди детей с ромбоэнцефалитом энтеровирусной этиологии смертность достигает 14% [63], а на Тайване во время вспышки инфекции, вызванной энтеровирусом 71, умерли 78 из 408 госпитализированных детей [62].

Клинический диагноз «менингит?», ставится больному при поступлении в стационар на основании имеющегося симптомокомплекса.

При подозрении на вирусную этиологию менингита с учетом лихорадки и лимфаденопатии, врач при физикальном осмотре должен исключить специфическую геморрагическую сыпь и другие черты бактериального менингита, а также признаки неинфекционной этиологии. Неврологический осмотр при поступлении больного в стационар включает оценку менингеальных симптомов (светобоязнь, ригидность затылочных мышц, положительный симптом Кернига), фокальной (очаговой) и генерализованной неврологической симптоматики [77].

По показаниям при поступлении в стационар больным с диагнозом «менингит?» могут проводиться все виды неврологического обследования, которые помимо клинического осмотра включают рентгенограмму черепа, осмотр глазного дна, определение полей и остроты зрения, электроэнцефалографию, эхоэлектроэнцефалографию, аудиометрию, нейросонографию, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) [5]. Однако их использование в диагностике менингитов недостаточно эффективно, так как регистрируется только повышение ВЧД, а не воспалительные изменения в ЦНС. К тому же, эти исследования могут приводить к задержке проведения спинномозговой пункции пациенту и назначения ему соответствующей терапии.

Всем пациентам, независимо от предполагаемой этиологии менингита, должна проводиться люмбальная пункция, имеющая не только диагностическую ценность, но и выраженный лечебный эффект. Улучшение самочувствия больного ребенка после ее выполнения, как правило, связано со снижением внутричерепного давления, и характеризуется ослаблением головной боли, урежением приступов рвоты.

При получении пробы СМЖ от больного при люмбальной пункции оценивается прозрачность/мутность, цвет, наличие патологических примесей (крови, сгустков), а также проводится микроскопия мазка с подсчетом плейоцитоза, цитограммы, определением количества белка и глюкозы. Производится посев ликвора на питательные среды с целью получения

чистой культуры возбудителя [48]. Цитологическое исследование СМЖ путем определения количественного и качественного состава содержащихся в ней клеток принято использовать для предварительной дифференциальной диагностики менингитов различной этиологии [29,56,65,68]. По составу форменных элементов в ликворе и этиологии менингиты подразделяются на гнойные (бактериальные) с преобладанием нейтрофильных лейкоцитов и серозные (как правило, вирусные) с преимущественно лимфоцитарным плеоцитозом. Таким образом, ВМ помимо лихорадки и неврологической симптоматики (менингеальных симптомов) характеризуются отсутствием в спинномозговой жидкости бактериальных патогенов, умеренным, преимущественно лимфоцитарным плеоцитозом (увеличением количества клеток в ликворе).

При ЭВМ ликвор прозрачный, бесцветный, вытекает под давлением струей или частыми каплями, цитоз от шести до двухсот и более клеток в мм<sup>3</sup>. В первые дни болезни-состав СМЖ может оставаться в пределах нормы, так как проявления воспалительных изменений в ликворе отстают от клинических проявлений менингита [73,77]. В начале заболевания цитоз ликвора, как правило, смешанный, и ЛФ составляют 1/2-1/3 элементов, а к 5-7-му дню болезни у большинства больных цитоз становится исключительно лимфоцитарным, так как длительность жизни нейтрофилов не превышает 2-х суток [38]. У детей раннего возраста, особенно первого месяца жизни, с подтвержденным ЭВМ, плеоцитоз ликвора, как и повышенный уровень белка в нем (22,3% случаев), может вообще отсутствовать, что снижает их диагностическую ценность в дифференциальной диагностике ВМ и ГМ [56]. С другой стороны, важным динамичным показателем при энтеровирусном менингите является уровень содержания глюкозы в ликворе, который, с одной стороны, связан с повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера при воспалении оболочек головного мозга, а с другой - повышенным потреблением глюкозы лейкоцитами и, возможно, микрофлорой. При вирусных нейроинфекциях уровень глюкозы находится на

уровне верхних границ нормы (0,3 г/л) или повышен, при наличии смешанного цитоза он остается нормальным или кратковременно понижается [21,73,77]. Изучение плеоцитоза ликвора в сочетании с соотношением содержания глюкозы в ликворе и крови показало свою эффективность в дифференцировке бактериальных и вирусных менингитов у 227-ми пациентов [69]. При ЭВМ содержание белка также не превышает нормальных значений, реакция Панди для выявления повышенного содержания глобулинов в ликворе - слабоположительная или отрицательная [5,38]. По данным М.Б. Цукер (2000), у 15% больных ЭВМ отмечалось повышение уровня белка от 0,39 до 1,0г/л, у единичных пациентов - даже выше 1,0г/л, но менее 2,0г/л, а в-20-25% случаях обнаруживалось снижение содержания белка до 0,1 г/л и менее, что было расценено как возможное разведение за счет интенсивной продукции безбелковой жидкости хориоидальным сплетением.

В периферической крови у многих больных выявляется сдвиг лейкоцитарной формулы влево при нормальном или несколько увеличенном, реже несколько уменьшенном общем количестве лейкоцитов. Часто обнаруживается эозинофилия, более четко появляющаяся к 6-7-му дню болезни. У ряда больных с первых дней болезни определяется повышение СОЭ -до 25,0-40,0мм в час [29,33].

Совокупность четырех рутинных показателей ликвора (цитоз, цитограмма, белок и глюкоза) в сочетании с клинико-эпидемиологическими данными позволяет установить нозологический диагноз «менингит», этиологию которого необходимо уточнить результатами микробиологических исследований [5]. В настоящее время довольно часто у детей менингит энтеровирусной и бактериальной этиологии имеет сходную клиническую картину и невыраженные различия при проведении рутинных лабораторных исследований, поэтому дифференцирование этиологии заболевания в наиболее ранние сроки (в первые сутки поступления больного в стационар) мы считаем наиболее важным [32,33,35,63,72].

В настоящее время больному с предварительным диагнозом «менингит неясной этиологии» эмпирически назначается антибиотикотерапия. Ранняя этиологическая расшифровка ВМ у детей позволяет избежать проведения детям как необоснованного лечения, так и дополнительных диагностических исследований. Кроме того, что при данной патологии назначение антибактериальной терапии нерационально, так как она способствует еще и усилению у детей аллергизации, подавлению иммунных реакций и, как следствие, утяжелению течения заболевания [35]. Ранняя этиологическая диагностика ВМ приводит также к сокращению сроков пребывания больного ребенка в стационаре [54,73] и принятию соответствующих противоэпидемических мер в отношении контактных лиц, в первую очередь, всех родственников заболевшего ребенка.

Лечение ВМ является комплексным: режим, питание больных детей и собственно терапия, которая, в свою очередь, может быть симптоматической, патогенетической и специфической (противовирусной) [11,18,35,63,73]. В зависимости от формы и тяжести заболевания, лечение может варьировать - при легком течении менингита более показана патогенетическая и симптоматическая терапия, в то время как специфическая (противовирусная) - при среднетяжелом и тяжелом течении менингита. При миокардитах и ряде неврологических поражений у пациентов могут быть использованы глюкокортикостероиды [35,63]. В первые 2 недели заболевания пациентам рекомендуется строгий постельный режим, и только с 3-й недели, в зависимости от наличия положительной динамики, дети могут быть переведены на полу постельный режим. Что касается питания, то оно назначается в соответствии с возрастом, обогащено соками, фруктами, однако при тяжелых формах менингита в первые 2-3 дня пациентам показана щадящая диета [38].

Одним из ведущих механизмов патогенеза при нейроинфекциях является развитие отека-набухания мозга, поэтому патогенетическое лечение менингитов составляет дегидратационная базис-терапия, направленная на



снижение внутричерепной гипертензии, восстановление водно-электролитного баланса, нормализации церебральной гемодинамики. Показанием для проведения дезинтоксикационной терапии является выраженность признаков токсико-инфекционного (интоксикационного) синдрома. Она проводится по общим принципам, однако в случае нейроинфекции важно не допустить как гипер-, так и гиповолемии, поэтому объем парентеральной жидкости не должен превышать 30-40% суточной потребности [17,21,38].

Для восстановления обменных процессов в ЦНС ряд авторов рекомендуют назначение таких препаратов, как: глутаминовая кислота, пиридитол, пантогам, фитин, глицерофосфат кальция, витамины В1 и В6, десенсибилизирующие и седативные средства [35,44,85].

При тяжелых формах ВМ помимо патогенетической и симптоматической терапии необходимо назначить препараты, обладающие противовирусным действием различной специфичности: полиспецифические иммуноглобулины [внутривенно вводимые по 400,0-500,0 мг/кг массы тела в сутки], иммуноглобулины с повышенным содержанием антител к энтеровирусам: лейкоцитарный интерферон, рибонуклеаза, собственно противовирусные химиопрепараты различных групп и механизмов действия [12,38,39,78].

Несмотря на кажущееся многообразие средств, применяемых для лечения ЭВИ у детей, (в особенности вирусных менингитов), эффективных препаратов не так и много [11,12,18]. Наиболее широко в настоящее время применяются препараты группы низкомолекулярных гликопротеинов - интерферона - альфа-интерферонов (альфа-2а, альфа-2в) как естественных, так и рекомбинантных, поскольку они повышают устойчивость клеток к поражению их вирусами. Для эндогенных интерферонов характерен широкий противовирусный спектр, так как они вырабатываются клетками организма при воздействии на них вирусов в самом начале вирусной инфекции, однако

специфичностью действия в отношении отдельных вирусов они не обладают. Резистентности к интерферонам у вирусов не возникает [11,12,78].

### **1.3.Современные методы этиологической диагностики энтеровирусной инфекции у детей**

Классическими стандартными методами лабораторного подтверждения энтеровирусной инфекции, в том числе ЭВМ, являются [24,29,32]

- выделение (в культуре клеток или на животных) и идентификация вируса из проб спинномозговой жидкости или фекалий;

- определение в пробах клинического материала вирусной нуклеиновой кислоты методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или ее модификацией

- обратнo-транскриптазной ПЦР (reversetranscriptasepolymerasechainreaction-RT-PCR) [48,75];

- серодиагностика - выявление с помощью реакции связывания комплемента (РСК) или иммуноферментного анализа (ИФА) нарастания титра антиэнтеровирусных IgM антител [67,79].

Для исключения бактериальной этиологии заболевания важным методом экспресс-диагностики является метод латекс-агглютинации, позволяющий обнаружить в ликворе антигены менингококка, пневмококка и гемофильной палочки [27].

Процесс выделения и идентификации вируса при вирусологическом исследовании - это «золотой стандарт» в диагностике энтеровирусных менингитов, однако эффективность его использования является невысокой, так как частота выделения вирусов из исследуемого материала достаточно низкая. Например, в работе Lee В.Е. etal. (2006), энтеровирус из СМЖ был выделен только у 154-х из 389-ти пациентов (39,6%), подвергнутых этому исследованию [21,38,71]. Более того, выделение вируса из носоглоточных смывов и испражнений может служить показателем вирусоносительства, поэтому отдельно анализируемые результаты этих выделений диагностической ценности не имеют, а из проб спинномозговой жидкости и крови вирус может быть выделен только в первые дни

заболевания [40]. Тем не менее, несмотря на большую трудоемкость и длительность проведения вирусологического исследования [26] в специализированной лаборатории, оно часто используется в эпидемиологических целях при анализе конкретных вспышек ЭВМ. Более доказательным считается сочетание данных вирусологического исследования с результатами серодиагностики (исследований парных сывороток крови с 4-кратным нарастанием титра антител к выделенному вирусу при отрицательных данных в отношении других типов кишечных вирусов) [24,25]. В тоже время обнаружение вируса наряду с нарастанием титра антител к данному вирусу также не является абсолютным доказательством этиологии болезни в связи с возможностью перекрестных иммунологических сдвигов при различных инфекциях, а также параллельного инфицирования другой инфекцией [79].

Диагностика энтеровирусных заболеваний является трудоемким и сложным процессом. Полиморфизм клинических проявлений заболевания, обусловленных вирусами Коксаки и ЕСНО, наряду с высоким процентом стертых и атипических форм болезни, делает практически невозможным проведение клинической дифференциальной диагностики и постановки этиологического диагноза без лабораторного подтверждения. При типичном течении энтеровирусной инфекции (эпидемическая миалгия, герпетическая ангина) диагноз до лабораторных исследований может быть поставлен лишь предположительно. Прочие формы и атипично протекающие формы клинически распознать невозможно. Окончательный диагноз устанавливают на основании сопоставления клинических, эпидемиологических и результатов вирусологических, серологических и молекулярно-генетических исследований.

Решающим при диагностике являются результаты вирусологического и серологического исследований. Проведение лабораторного анализа затрудняется широким распространением неполиомиелитных энтеровирусов среди населения, а с другой стороны большим количеством типов вирусов,

объединяемых в группу ЕСНО и Коксаки. Это обстоятельство чрезвычайно затрудняет этиологическую расшифровку заболеваний, и при каждом спорадическом случае и при каждой вспышке обязывает врача в обязательном порядке провести не только вирусологическую, но и серологические исследования.

В последнее время вместе с традиционными вирусологическими и серологическими методами лабораторной диагностики инфекционных заболеваний используют современный молекулярно-генетический метод диагностики – ПЦР [25,81]. При диагностике в качестве образца используются исходно стерильные жидкости организма человека, в первую очередь, СМЖ, кровь. Размножению и идентификации подвергают фрагменты генома возбудителей. По сравнению с традиционными культуральными методами диагностики, генодиагностика отличается высокой чувствительностью и позволяет использовать для диагностики образцы, в которых не содержится живых возбудителей, а только фрагменты их генетического материала. Основным достоинством ПЦР является возможность выявления даже нескольких копий генома вируса в образце и, как следствие - максимальная диагностическая мощность, чувствительность и специфичность, достигающие 100%, высокая воспроизводимость, сжатые (в течение нескольких часов) сроки исследования.

В республике Узбекистан проведено лишь несколько исследований по расшифровке этиологии серозных менингитов. В Узбекистане в гг. Ташкент в 1978-1979 г. и Самарканд в 1980 г. была вспышка ЭВИ, вызванные энтеровирусами Коксаки А2 и В5, ЕСНО5 и ЕСНО7, которой были посвящены работы по изучению серозного менингита [43, 128]. И в 2010 году Касимовой Р.И. были описаны клинические аспекты энтеровирусных и паротитных менингитов, однако в нашем регионе такие исследования не были проведены.

С учетом вышеизложенного нами и были сформированы основная цель и задачи исследования.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Общая характеристика обследования больных**

Нами проводилось клинико-лабораторное исследование 60 больных с серозным менингитом, поступивших в Городскую инфекционную больницу № 1 г. Самарканда (ныне Областная клиническая инфекционная больница). в период с 2011 по 2014 гг.

В качестве контрольной группы, с целью проведения дифференциально-диагностической параллели энтеровирусных и гнойных менингитов нами было исследовано 16 больных с гнойным менингитом.

Всем больным проводилось клинико-лабораторное и инструментальное исследование. При этом клиническое обследование обязательно включало изучение жалоб пациента, истории жизни, анамнеза заболевания, физикальные методы с регистрацией динамики показателей в истории болезни и регистрационной карте.

Обследование пациентов проводилось с целью подтверждения клинического диагноза и для определения этиологического агента с помощью клинических, бактериологических и молекулярно-генетических методов (ПЦР) исследования.

С учетом того, что очагом воспаления являются мягкие мозговые оболочки головного мозга и спинной мозг, основным материалом для исследования являлась спинномозговая жидкость (СМЖ) – ликвор.

При проведении спинномозговой пункции (СМП) ликвор больных для определения этиологического агента ГБМ засеивали непосредственно у постели больного на чашку с «шоколадным» агаром, а также в количестве 1,0 мл помещали в жидкий азот для проведения молекулярно-генетических исследований (ПЦР). При сборе материала во внеурочное для лаборатории время (ночью, в выходные или праздничные дни) его обязательно помещали в транспортно-накопительную двухфазную среду (ТНС) в условиях

термостата до доставки в микробиологическую лабораторию. Ликвор в количестве 1-1,5 мл доставляли в биохимическую лабораторию в специальных контейнерах с соблюдением всех правил асептики и температурного режима (37° С) для бактериоскопии, цитологического и биохимического анализа.

Так среди обследованных больных серозным менингитом преобладали 32(53,3%) лица мужского пола, над 28(46,7%) лицами женского пола(таблица 2.1).

Таблица 2.1

Распределение больных серозным менингитом по возрасту и полу

Возраст	Общее число		Мальчики		Девочки	
	n	%	n	%	n	%
До 1 года	14	23,3	4	6,7	10	16,7
От 1 года до 3 лет	2	3,3	1	1,7	1	1,7
С 3 до 7 лет	6	10,0	6	10,0	-	-
С 7 до 14 лет	16	26,7	11	18,3	5	8,3
Взрослые	22	36,7	10	16,6	12	20,0
Всего:	60	100	32	53,3	28	46,7

*Примечание: n - абсолютное число наблюдений*

Обследованные больные по возрастным группам распределились следующим образом: до 1 года – 14(23,3%) больных; с 1 года до 3 лет – 2(3,3%) больных, от 3 до 7 лет – 6(10,0%) больных, с 7 до 14 лет – 16(26,7%) больных, взрослые 22 (36,7%) больных. Преимущественное число заболевших серозными менингитами среди обследованных больных составили дети школьного возраста и взрослые. Особенности клинического течения каждой формы заболевания у детей различных возрастных групп описаны в соответствующих разделах работы.

В таблице 2.2 показано распределение больных, обратившихся в ГИБ № 1 города Самарканда в зависимости от места жительства.

Таблица 2.2

Распределение больных по месту проживания

г. Самарканд	Пастдаргомский район	Нурабадский район	Ургутский район	Каттакурганский район	Иштыханский район	Булунгурский район	Пайарыкский район	Тайлякский район	Пахтачинский район	Джизакская область	Кашкадарьинская область	Всего
27	4	1	8	1	3	5	2	4	1	1	3	60

Из представленной выше таблицы, больные распределились следующим образом: из г. Самарканда поступило 27(45,0%) больных, 29(48,3%) больных были госпитализированы из Самаркандской области, 3 (5,0%) больных - из Кашкадарьинской области и 1 (1,7%) больной - из Джизакской области.

При анализе обращаемости больных по годам, нами было установлено, что поступало практически одинаковое количество больных в разрезе 4-х лет, так в 2011 году было – 15(25,0%) больных, в 2012 – 17 (28,3%) больных, в 2013 – 17 (28,3%) и в 2014 году – 11(18,4%) больных (рисунок 2.1.).

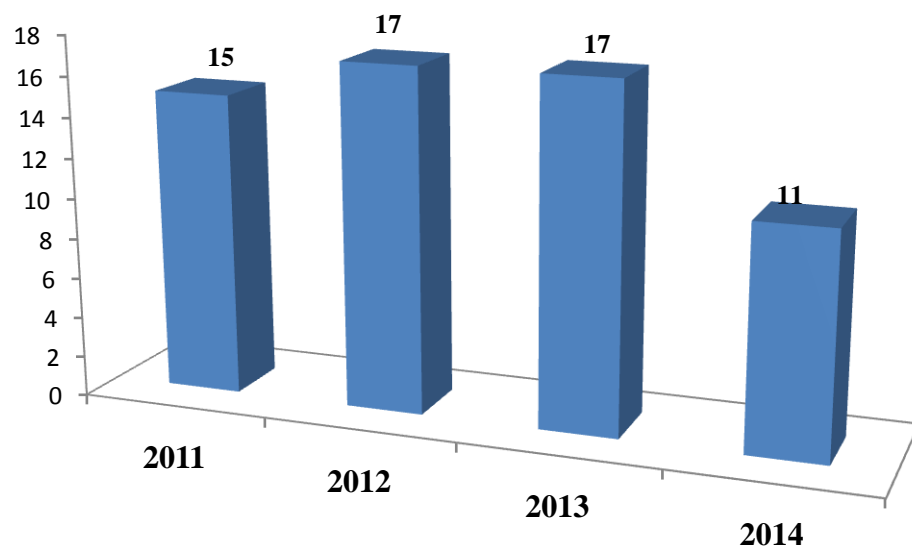


Рисунок 2.1. Заболеваемость серозными менингитами по данным Городской клинической инфекционной больницы г. Самарканда.

Для врачебной тактики при менингите большое значение имеет своевременное определение формы тяжести заболевания (55,86,89,93,109,117).

Форма тяжести заболевания определялась на основании анализа клинической картины с учетом возникновения угрожаемых для жизни осложнений и исходов заболевания, выраженности и длительности неврологической симптоматики и интоксикации, а также данных лабораторных методов исследования.

Больные с серозными менингитами поступали в среднетяжелом и тяжелом состоянии с момента появления первых симптомов болезни с клиническими проявлениями нейротоксикоза: рвота, головная боль, температурная реакция, положительные менингеальные знаки и регистрируемые характерные изменения в спинномозговой жидкости.

Результаты проведенного сравнительного анализа частоты встречаемости различных форм тяжести серозных менингитов в обследуемых возрастных группах пациентов приведены в таблице 2.3.



Таблица 2.3

Частота встречаемости различных форм тяжести серозных менингитов  
у детей различных возрастных групп

Форма Тяжести	Всего n=60		Дети до 1 года n=14		Дети 1-3 лет n=2		Дети 3-7 лет n=6		Дети 7-14 лет n=16		Взрослые n=22	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Легкая	3	5	-	-	-	-	1	16,6	2	12,5	-	-
Средне- тяжелая	29	48,3	5	35,7	1	50	4	66,8	9	56,25	10	45,5
Тяжелая	28	46,7	9	64,3	1	50	1	16,6	5	31,25	12	54,5
Всего	60	100	14	23,3	2	3,3	6	10,0	16	26,7	22	36,7

*Примечание: n - число наблюдений.*

Клиническая картина легкой формы серозного менингита, выявленная нами у 3(5,0%) больных характеризовалась умеренно выраженным и непродолжительным синдромом интоксикации, минимальной мозговой симптоматикой, слабовыраженным менингеальным синдромом.

Серозный менингит чаще - в 29(48,3%) случаях протекал в средне-тяжелой форме у больных всех возрастных групп. При среднетяжелой форме серозного менингита наблюдались умеренные симптомы интоксикации, выраженная общемозговая симптоматика и менингеальный синдром, без нарушения сознания, гемодинамики и осложнений.

В клинической картине тяжелой формы заболевания, у 28 (46,7%) обследуемых больных были ярко выражены и длительно сохранялись синдромы интоксикации, общемозговая симптоматика и менингеальный синдром.

При анализе сроков поступления больных в стационар, больных с серозным менингитом, было выявлено позднее обращение больных. Так 36,4% больных поступали на 3 – е сутки, а 59,1% в сроки свыше 3 суток.

В большинстве случаев 43 (71,7 %) больных заболевание начиналось

остро, с резкого подъема температуры, не снижающейся при приеме жаропонижающих средств, жалоб пациента на сильную головную боль, рвоту (одно- или многократную), не связанную с приемом пищи, резкую слабость, сонливость, снижение аппетита.

При постепенном развитии болезни неврологическая симптоматика нарастала в течение трех и более дней, что отмечалось у 17-ти (28,3%) пациентов. У 25-ти (41,7%) пациентов клинические проявления менингита возникли на фоне катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей. Триада симптомов, характерная для менингита, в виде головной боли, рвоты и лихорадки (повышения температуры тела до 38-39°C) регистрировалась при поступлении в стационар у 55 (91,7%) больных.

Из них наиболее часто регистрировалась лихорадка - у 59 (98,3%) пациентов и головная боль - в 55 (91,7%) случаях, реже - рвота 57 (95,0%) ребенка.

В группе детей до 1 года заболевание начиналось остро в 12 (85,7%) случаях. На момент поступления в стационар характерная для ЭВМ триада симптомов была у 11-ти (75%) больных. У всех детей регистрировалась лихорадка, у 13 (92,9%) пациентов отмечалась рвота у 11 (78,6%) больных наблюдалась головная боль.

В группе детей от 1 года до 3 лет заболевание начиналось остро в 1 (50,0%), постепенно начало в 1 (50,0%) случаях. Рвота и лихорадка наблюдалась у всех детей данной возрастной группы, головная боль отмечалась у 1 больного (50,0%).

У детей от 3 до 7 лет острое начало заболевания с развитием выраженной клинической картины в течение первых двух суток отмечалось в 3 (50,0%) случаях, у 3 (50,0%) детей этого возраста заболевание начиналось с постепенного нарастания неврологической симптоматики. Триада симптомов, характерная для СМ, была положительной у 5 (83,3%) пациентов.

У детей школьного возраста острое начало СМ было отмечено в 11 (68,8%) случаях, у 5 (31,3%) пациентов заболевание начиналось

постепенно: неврологическая симптоматика нарастала в течение 3-х и более дней. Триадасимптомов, характерная для СМ, была зарегистрирована у всех детей данной группы.

У взрослых острое начало наблюдалось в 16 (72,7%) случаях, постепенное начало было отмечено в 6 (27,3%) случаях. Рвота наблюдалась у 21 (95,5%) детей, головная боль и лихорадка наблюдалась у всех больных данной группы. Катаральные явления со стороны слизистой верхних дыхательных путей, проявлявшиеся в виде гиперемии задней стенки глотки, ринита были отмечены у 25 (41,7%) обследованных пациентов.

У всех обследуемых больных был отмечен такой признак интоксикации как астения, которая проявлялась в виде вялости различной степени выраженности, отсутствием или снижением аппетита, сонливостью, поведенческими нарушениями: ребенок становился капризным, плаксивым, непослушным, у части детей был резко выражен негативизм. У 59 (98,3%) больных отмечалась лихорадка, из них у 11 (18,3%) она не поднималась выше 38,5°C, у 48 (80,0%) человек температура тела была на высоких фебрильных цифрах.

По преобладанию клеточного состава в СМЖ врач может предположить этиологию заболевания уже в течение первых часов с момента госпитализации, когда результаты вирусологического и бактериального исследования на наличие возбудителя в клиническом материале еще находятся в работе (таблица 2.4.).

При преимущественном содержании в ликворе лимфоцитов можно говорить о вирусной природе менингита. Такие результаты были получены лишь у 58 (96,7%) обследованных больных. В 2-х (3,3%) случаях плеоцитоз имел смешанный характер с преобладанием нейтрофилов, что потребовало проведения дифференциальной диагностики с бактериальными менингитами.

Таблица 2.4

Характер плеоцитоза при поступлении при серозных менингитах у  
больных различных возрастных групп

Характер плеоцитоза	Всего n=60		Дети до 1 года n=14		Дети 1-3 лет n=2		Дети 3-7 лет n=6		Дети 7-14 лет n=10		Взрослые n=22	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	Абс	%
Преобладают ЛФ	58	96,7	14	100	2	100	5	83,3	15	93,8	22	100
Преобладают НФ	2	3,3	-	-	-	-	1	16,7	1	6,2	-	-
Всего	60	100	14	100	2	100	6	100	10	100	22	100

*Примечания: n - число наблюдений*

При отсутствии результатов этиологической расшифровки или при отрицательных результатах на 3-5 день после госпитализации больным с диагностической целью была проведена повторная люмбальная пункция с целью уточнения характера воспаления.

У всех детей в группах до 1 года и с 1 до 3 лет отмечался лимфоцитарный характер ликвора. В группе детей в возрасте от 3 до 7 лет в СМЖ преобладали лимфоциты у 5 (83,3%) детей, нейтрофилы - у 1 (16,7%) пациентов. У детей с 7 до 14 лет регистрировался лимфоцитарный характер СМЖ - в 15 (93,8%) случаях. Нейтрофилы преобладали в СМЖ у 1 (6,2%) пациентов. У всех взрослых больных наблюдался лимфоцитарный характер ликвора.

## **2.2. Методы исследования:**

Всем больным в динамике было проведено комплексное обследование, включающее ежедневное наблюдение и лабораторные методы исследования, на каждого больного была заведена индивидуальная регистрационная карта. При обследовании детей применялись традиционные методы: общий осмотр ребенка, пальпация, аускультация, перкуссия внутренних органов, оценка

неврологического статуса.

С целью диагностики менингита всем больным проводилась люмбальная пункция, в положении лежа на боку в асептических условиях под местной анестезией на уровне 4-5 поясничного позвонка стандартной иглой для люмбальной пункции. Анализ ЦСЖ проводился в клинической лаборатории Городской инфекционной больницы г. Самарканда с подсчетом числа и морфологии клеток в камере Горяева под световым микроскопом с увеличением в 90 раз. Определение уровня белка осуществляли методом Меулеманса [4,25].

Бактериологическое исследование спинномозговой жидкости, взятой у больного сразу же при поступлении в стационар (до начала антибактериальной терапии), в бактериологической лаборатории, с целью исключения бактериальной этиологии менингитов.

Молекулярно-биологический метод исследования (ПЦР) ликвора проводился на базе лаборатории Научно-исследовательского Института Вирусологии (г. Ташкент), за что авторы выражают признательность администрации и сотрудникам данной лаборатории за предоставленную возможность проведения исследований. В ликворе с помощью тест-системы «Ампли-сенс Enterovirus» выявляли РНК энтеровирусов методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции с определением нуклеотидной последовательности в области генома, кодирующей белок капсида VP1. Серотип исследуемого изолята (молекулярное типирование ЭВ) определяли сравнением полученных геномных последовательностей с имеющимися в геномном банке последовательностями прототипных ЭВ человека.

В соответствии с действующим приказом бактериоскопический метод исследования ликвора является ориентировочным экспресс-методом для постановки диагноза «менингококковый менингит». Бактериоскопия мазков исследуемых проб ликвора проводилась в клинической лаборатории Городской инфекционной больницы г. Самарканда. Обнаружение внутри- и внеклеточно расположенных грамотрицательных диплококков, имеющих

типичную для менингококков морфологию, являлось важным диагностическим признаком и служило основанием для первичной дифференциации асептических и гнойных бактериальных менингитов.

### **2.3. Методы статистической обработки**

Результаты исследований обрабатывали методом вариационной статистики [34] с вычислением средней арифметической ( $M$ ), среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ), и средней ошибки средней арифметической ( $m$ ). Оценку достоверности различий сравниваемых средних проводили с помощью критерия Стьюдента ( $t$ ). Статистическую обработку материала проводили с помощью статистических пакетов Statistica

### **Глава 3. КЛИНИКО – ЛАБОРАТОРНАЯ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО- ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МЕНИНГИТА ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

#### **3.1. Клинико-лабораторные особенности энтеровирусного менингита.**

Под нашим наблюдением находилось 60 пациентов, госпитализированные в Городскую инфекционную больницу № 1 г. Самарканда (ныне именуемую Областной клинической инфекционной больницей) в период с 2011 по 2014 годы с диагнозом «серозный менингит».

Данным больным было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование с использованием молекулярно-генетического метода (ПЦР), в результате которого было выявлено 16 больных у которых обнаружен Enterovirus.

Обследованные больные по возрастным группам распределились следующим образом: дети до 3-х лет - 2 (12,5%) больных, от 3 до 7 лет – 4 (25%) больных, с 7 до 14 лет - 10 (62,5%) больных. Преимущественное число заболевших ЭВМ среди обследованных больных составили дети школьного возраста (от 7 до 14 лет) - 10 (62,5%) больных.

При распределении больных ЭВМ по полу прослеживается тенденция преобладания мальчиков 11 (68,8%) над девочками 5 (31,2%) (рисунок 3.1).

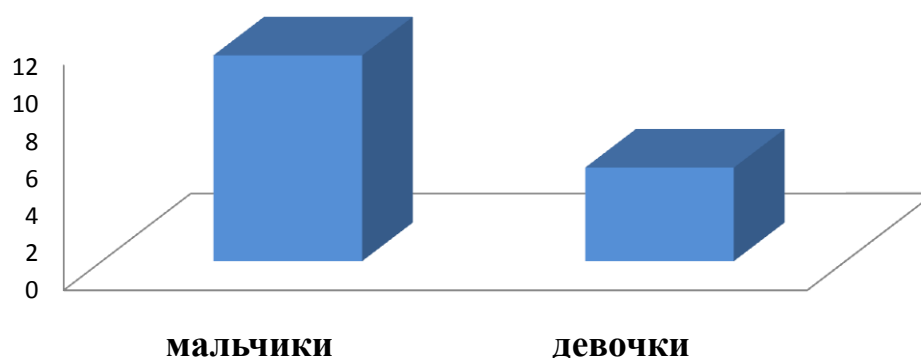


Рис. 3.1. Распределение больных энтеровирусным менингитом по полу.

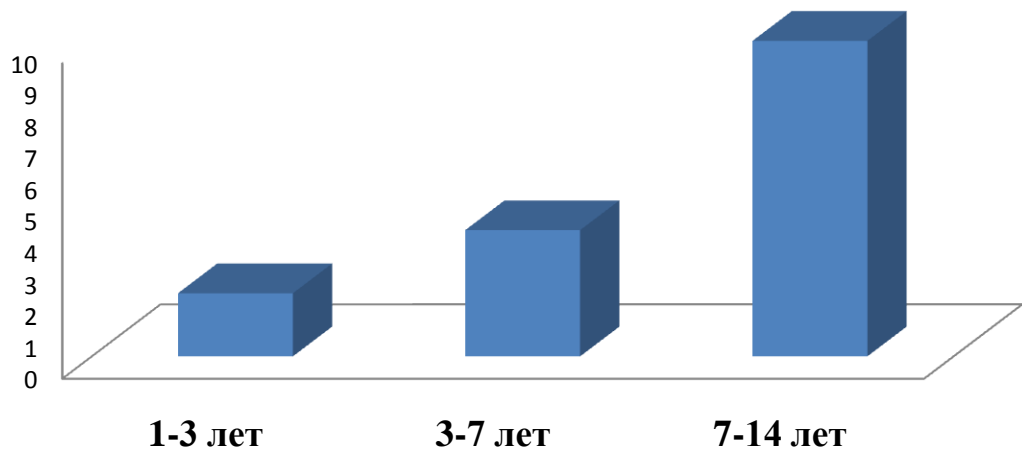


Рис. 3.2. Распределение больных энтеровирусным менингитом по возрасту.

Как видно из рисунка 3.2 наиболее часто заболевали дети школьного возраста 10 (62,5%) больных, дети в возрасте от 3 до 7 лет регистрировались в меньшем количестве случаев – 4 (25,0%) больных, наиболее редко в стационар поступали дети от 1 до 3 лет – 2 (12,5%) больных.

Большинство детей, заболевших ЭВМ, поступали в летне-осенние месяцы: в августе - 7 (43,75%) больных, в июле - 3 (18,75%) больных, в сентябре - 2 (12,5%), в октябре – 2 (12,5%) больных, в мае – 1 (6,25%) больной, в июне – 1 (6,25%) больной в разрезе 4-х лет.

В структуре больных энтеровирусным менингитом характерно преобладание городских жителей 10 (62,5%) над сельскими 6 (37,5%).

Достоверно чаще больные с ЭВМ поступали в течение первых двух суток с момента появления первых симптомов болезни (12 больных, госпитализированных в течение 48 часов против 4 больных, госпитализированных в более поздние сроки). В 1-ые сутки от начала заболевания было госпитализировано 5 (31,2%) больных, на 2-е сутки было госпитализировано 7 (43,7%) больных, на 3-и сутки - 1 (6,3%) больной, 3 (18,8%) больных на стационарное лечение ложились позднее 72-х часов от момента первых клинических симптомов заболевания.

Результаты анализа возможной взаимосвязи сроков поступления больных в стационар и возраста детей представлены в таблице 3.1.



Таблица 3.1

## Сроки поступления в стационар при ЭВМ у детей

День госпитализации	Всего n=16		Дети 1-3 лет n=2		Дети 3-7 лет n=4		Дети 7-14 лет n=10	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1-е сутки	5	31,2	-	-	1	25,0	4	40,0
2-е сутки	7	43,7	1	50,0	2	50,0	4	40,0
3- и сутки	1	6,3	1	50,0	-	-	-	-
>3-х суток	3	18,8	-	-	1	25,0	2	20,0
Всего	16	100	2	12,5	4	25,0	10	62,5

Данные показатели свидетельствуют о времени возникновения выраженной клинической картины у детей разного возраста с развитием тяжелого состояния ребенка, что заставляло родителей обращаться за медицинской помощью.

При сравнении характерного начала заболевания, основных клинических симптомов и симптомокомплексов в зависимости от возраста пациентов были выявлены достоверные различия (таблица 3.2).

В большинстве случаев 12 (75,0%) больных заболевание начиналось остро, с резкого подъема температуры, не снижающейся при приеме жаропонижающих средств, жалоб пациента на сильную головную боль, рвоту (одно- или многократную), не связанную с приемом пищи, резкую слабость, сонливость, снижение аппетита.

Таблица 3.2

## Характерное начало заболевания при ЭВМ у детей

Симптомы	Всего n=16		Дети 1-3 лет n=2		Дети 3- 7 лет n=4		Дети 7-14 лет n=10	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Острое начало	12	75,0	2	100	3	75,0	7	70,0
Постепенное начало	4	25,0	-	-	1	25,0	3	30,0
Рвота	14	87,5	2	100	3	75,0	9	90,0
Головная боль	13	81,3	-	-	3	75,0	10	100
Лихорадка	16	100	2	100	4	100	10	100
Катаральные симптомы	9	56,3	1	50,0	2	50,0	6	60
Всего	16	100	2	100	4	100	10	100

При постепенном развитии болезни неврологическая симптоматика нарастала в течение трех и более дней, что отмечалось у 4 (25,0%) больных (таблица 3.2). У 9 (56,3%) больных клинические проявления менингита возникли на фоне катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей. Триада симптомов, характерная для менингита, в виде головной боли, рвоты и лихорадки (повышения температуры тела до 38-39°C) регистрировалась при поступлении в стационар у 13 (81,3%) больных. Из них наиболее часто регистрировалась лихорадка - у 15(93,8%) больных и рвота - у 14 (87,5%) больных, реже – головная боль у 13 (81,3%) больных.

В группе детей от 1 года до 3 лет заболевание начиналось остро во всех случаях. У всех детей данной возрастной группы отмечалась рвота и лихорадка. У детей в возрасте от 3 до 7 лет острое начало заболевания с развитием выраженной клинической картины в течение первых двух суток наблюдалось у 3 (75,0%)больных, у 1 (25,0%) больного этого возраста

заболевание начиналось с постепенного нарастания неврологической симптоматики. Триада симптомов, характерная для ЭВМ, была положительной у 3 (75,0%) больных, из которой лихорадка встречалась у всех больных, головная боль - у 3(75,0%), а рвота - у всех больных данной возрастной группы.

У детей школьного возраста острое начало ЭВМ было отмечено у 7(70,0%) больных, у 3 (30,0%) больных заболевание начиналось постепенно: неврологическая симптоматика нарастала в течение 3-х и более дней. Упомянутая ранее триада, характерная для ЭВМ, была зарегистрирована у 9 (90,0%) больных, рвота-у 9 (90,0%) больных, лихорадка различной интенсивности и головная боль - у всех детей данной группы.

Катаральные явления со стороны слизистой верхних дыхательных путей, проявлявшиеся в виде гиперемии задней стенки глотки, ринита были отмечены у 9 (56,3%) обследованных больных.

Наиболее часто вышеперечисленные симптомы регистрировались у детей школьного возраста - у 6 (60,0%)больных, в возрасте от 3 до 7 лет - у 2 (50,0%) больных, в группе детей от 1 года до 3 лет они встречались у 1 (50,0%) больного.

Проведенный анализ клинической картины ЭВМ у пациентов различных возрастных групп выявил у всех больных симптомы интоксикации, которые проявлялись лихорадкой различной выраженности и явлениями астенизации(таблица 3.3).

У всех обследуемых больных был отмечен такой признак интоксикации как астения, которая проявлялась в виде вялости различной степени выраженности, отсутствием или снижением аппетита, сонливостью, поведенческими нарушениями: ребенок становился капризным, плаксивым, непослушным, у части детей был резко выражен негативизм.

У всех больных отмечалась лихорадка, из них у 3 (18,8%) больных она не поднималась выше 38,5°C, у 12 (75,0%) больных температура тела была на высоких фебрильных цифрах. У всех детей младшей возрастной группы

наблюдалась фебрильная лихорадка.

Таблица 3.3

Частота встречаемости основных симптомов интоксикации при ЭВМ у детей различного возраста

Симптомы	Всего n=16		Дети 1-3 лет n=2		Дети 3-7 лет n=4		Дети 7-14 лет n=10	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Лихорадка	15	93,8	2	100	3	75,0	10	100
Т°37,1°С- 38,5°С	3	18,8	-	-	1	25,0	2	20,0
Т° 38,5°С - 39,5°С	12	75,0	2	100	2	50,0	8	80,0
Астения	16	100	2	2	4	100	10	100
Всего	16	100	2	100	4	100	10	100

В группе детей в возрасте 3-7 лет лихорадка отмечалась у 3 (75,0%) больных, у 2 (50,0%) больных - фебрильная, у 1 (25,0%) больного – субфебрильная.

У всех детей школьного возраста имела место лихорадка различной степени выраженности: у 8 (80,0%) больных - до уровня 38,5°С- 39,5°С, у 2 (20,0%) больных - не выше 38,5°С.

Клинически предварительный диагноз «менингит неясной этиологии», а во многих случаях и окончательный диагноз, ставится, в первую очередь, на основании неврологической симптоматики, которая складывается из общемозгового и менингеального синдромов и обуславливает как тяжесть заболевания, так и большее количество осложнений [3,38,51].

Нами выявлено, что общемозговая неврологическая симптоматика была обусловлена в первую очередь повышенным ВЧД(таблица 3.4.).

Из жалоб больных наиболее часто регистрировалась выраженная головная боль 13 (81,3%) случаев распирающего характера без четкой локализации, проявляющаяся у детей младшего возраста как монотонный

постоянный крик.

Таблица 3.4

Частота выявления неврологической симптоматики при ЭВМ у детей различных возрастных групп при поступлении в стационар

Симптомы	Всего n=16		Дети 1-3 лет n=2		Дети 3-7 лет n=4		Дети 7-14 лет n=10	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Головная боль	13	81,3	-	-	3	75,0	10	100
Рвота	14	87,5	2	100	3	75,0	9	90,0
Боль в глазах	4	25,0	-	-	1	25,0	3	30,0
Светобоязнь	3	18,75	1	50,0	1	25,0	1	10,0
Гиперестезия	2	12,5	1	50,0	1	25,0	-	-
Менингеальный симптом	16	100	2	100	4	100	10	100
Выражен:								
Резко	2	12,5	-	-	1	25,0	1	10,0
Умеренно	9	56,3	1	50,0	3	75,0	5	50,0
Слабо	5	31,2	1	50,0	-	-	4	40,0
Отсутствует	-	-	-	-	-	-	-	-
Ригидность затылочных мышц	16	100	2	100	4	100	10	100
Симптом Кернига	10	68,8	1	50,0	4	100	6	60,0
Симптом Брудзинского	8	50,0	-	-	4	100	4	40,0
Очаговая симптоматика	1	6,2	-	-	1	25,0	-	-
Всего	16	100	2	100	4	100	10	100

Головная боль значительно усиливалась при движениях головы, световых и/или звуковых раздражителях.

Другим характерным симптомом была рвота, которая регистрировалась у 14 (87,5%) больных и не была связана с приемом пищи, не приносила облегчения. О повышении ВЧД свидетельствовало также наличие боли в глазных яблоках при движении - у 3(18,75%) больных, светобоязни - у 3 (18,75%) больных, гиперестезии - у 4 (25,0%) больных.

У всех больных регистрировалась ригидность затылочных мышц, симптом Кернига был положительный у 10 (68,8%) больных, а симптом Брудзинского (верхний, средний или нижний) определялся у 8 (50,0%) больных.

Менингеальный синдром различной степени интенсивности свидетельствовал о поражении мягких мозговых оболочек головного мозга и был положительным у всех больных, причем у 2 (12,5%) из них он был клинически ярко выражен - доскообразная степень ригидности затылочных мышц, положительные симптомы Кернига, Брудзинского и другие. У 9 (56,3%) больных менингеальный синдром расценивался как умеренный, с «мерцанием» менингеальных знаков, а у 5 (31,2%) больных - слабовыраженный (ригидность затылочных мышц сомнительная, другие симптомы непостоянны).

У 1 больного (6,25%) при поступлении отмечалась очаговая симптоматика в виде сглаженности носогубной складки, девиации языка, неточности в выполнении пальце-носовой пробы, нистагма, судорог и т.д. После проведения люмбальной пункции у данного больного все вышеперечисленные симптомы не определялись и были расценены как энцефалическая реакция за счет выраженного повышения ВЧД.

У детей младшей возрастной группы (до 3 лет) жалоб на головную боль не отмечалось, у всех детей данной группы отмечалась рвота. Наиболее часто менингеальный симптомокомплекс врач расценивал как слабо - у 1 (50,0%) больного или как умеренно выраженный - у 1 (50,0%) больного. Из менингеальных симптомов у всех больных регистрировалась ригидность затылочных мышц, симптом Кернига был положителен в половине случаев -

у 1(50,0%) больного.

Головная боль и рвота были отмечены у 3 (75,0%) больных в возрастной группе от 3 до 7 лет. Менингеальный симптом был положительным у всех больных данной группы, из них у 1(10,0%) больного был резко выраженным, умеренно выраженным - у 5 (50,0%) больных, слабовыраженным - у 40 (40,0%) больных. Из менингеальных знаков во всех случаях регистрировалась ригидность затылочных мышц, симптом Кернига - 6 (60,0%) и Брудзинского у 4 (40,0%) больных.

У детей школьного возраста головная боль регистрировалась у всех больных данной возрастной группы, рвота - у 9 (90,0%). Менингеальные знаки при поступлении оценивались врачом как резковыраженные у 1(10,0%) пациентов, у половины больных они были умеренными, у 4 (40,0%). У всех больных из менингеальных симптомов наиболее часто регистрировалась ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского наблюдались у 6 (60,0%) и 4 (40,0%) больных соответственно.

Таким образом, при поступлении больных в стационар неврологическая симптоматика в виде головной боли, рвоты и выраженных менингеальных знаков достоверно чаще регистрировалась у детей школьного возраста (7-14 лет), что, возможно, связано с меньшей адаптивной способностью организма у детей с 7 до 14 лет по сравнению детьми младшей возрастной группы. Распределение больных в зависимости от различных форм тяжести приведены в таблице 3.5

Таблица 3.5

Распределение больных в зависимости от различных форм тяжести

Форма тяжести	1-3 года n=2		3-7 лет n=4		7-14 лет n=10		Всего n=16	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Легкая	1	50,0	1	25,0	3	30,0	5	31,2%
Средне-тяжелая	-	-	3	75,0	6	60,0	9	56,3%
Тяжелая	1	50,0	-		1	10,0	2	12,5%

Как видно из приведенной таблицы, среди обследованных больных наблюдалось преобладание средне-тяжелых форм заболевания у 9 (56,3%) больных, легкая форма - у 5 (31,2%) больных, тяжелая форма – у 2 (12,5%) больных.

В результате проведенного нами анализа у 7 (43,75%) больных энтеровирусным менингитом (таблица 3.6), выявлен неблагоприятный преморбидный фон.

Таблица 3.6

Характеристика преморбидного фона у детей с энтеровирусными менингитами.

Преморбидный фон	Всего	
	n=16	%
ЧБД (>4 раз ОРВИ в год)	4	25,0
Диспансерное наблюдение у невропатолога	2	12,5
Отягощенный аллергологический анамнез (дерматиты, САР)	1	6,25

Практически каждый четвертый больной(25,0%) относился к категории «часто болеющий ребенок», у которого частота острых респираторных инфекций регистрировалась более 4-6 раз в год.2 (12,5%)больных находятся на диспансерном наблюдении у невролога по поводу перинатального поражения центральной нервной системы, у 1 (6,25%) больного отмечался сезонный аллергический ринит.

При выполнении спинномозговой пункции ликвор вытекал подповышенным давлением, иногда струей.У всех больных ликвор был прозрачный.Данные о содержании белка и клеток в ликворе представлены в таблице 3.7 и 3.8соответственно.



Таблица 3.7

## Содержание белка в ликворе до и после лечения

Содержание белка (г/л)	До лечения (n=16)	После лечения (n=16)
До 0,33	3 (18,75%)	13 (81,25%)
0,34 – 0,99	11(68,75%)	3 (18,75%)
1,0 – 3,3	2(12,5%)	-

Таблица 3.8

## Содержание клеток в ликворе до и после лечения

Содержание клеток (шт)	До лечения (n=16)	После лечения (n=16)
До 10	1(6,25%)	12(75,0%)
11-100	6 (37,5%)	4(25,0%)
101-500	8(50,0%)	-
501-1000	1 (6,25%)	-

Таким образом, как видно из представленных таблиц, содержание белка в ликворе при поступлении в норму было у 3 (18,75%) больных, повышено от 0,495 до 0,99 у 11 (68,75%) больных, 1,0 – 3,3 г/л – у 2 (12,5%) больных. У 7(43,75%) случаях клеточный состав ликвора характеризовался умеренным лимфоцитарным плеоцитозом (от 20 до 100 клеток в 1 мкл), у 8(50,0%) больных цитоз был более 300 клеток в 1 мкл, у 1 (6,25%) больного уровень клеток превышал 800 в 1 мкл, указывая на выраженные воспалительные изменения с повышенной гиперпродукцией ликвора. Осадочные пробы Панди и Нонне-Апельта были слабоположительными и положительными, уровень глюкозы и хлоридов практически не отличался от нормальных значений.

При анализе периферической крови (представленной в таблице № 3.9) нами выявлены следующие изменения – у всех больных отмечалась анемия неустановленной этиологии различной степени тяжести. Изменения лейкоцитов: нормоцитоз – у 11 (68,75%) больных, у остальных 5 (31,25%) отмечали лейкоцитоз до  $15 \times 10^9$  /л.

Таблица 3.9

Изменения периферической крови больных энтеровирусным менингитом.

Значение показателей	Возраст		
	1-3 года (n=2)	3-7 лет (n=4)	7-14 лет (n=10)
Гемоглобин (г/л)			
До 70	-	1(25,0%)	1 (10,0%)
70-90	1 (50,0%)	1(25,0%)	7 (70,0%)
90-110	1(50,0%)	2(50,0%)	2 (20,0%)
Лейкоциты ( $\times 10^9/\text{л}$ )			
4,0-9,0	1 (50,0%)	4 (100%)	6 (60,0%)
9,1-15	1(50,0%)	-	3 (30,0%)
16-20	-	-	-
Сегментоядерные(%)			
30-40	-	-	-
41-50	-	-	-
51-60	1 (50,0%)	4 (100%)	8 (80,0%)
61-70	1 (50,0%)	-	2 (20,0%)
71-80	-	-	-
80 и более	-	-	-
Палочкоядерные(%)			
0	-	-	-
1-2	-	1 (25,0%)	2 (20,0%)
3-4	2 (100%)	3 (75,0%)	7 (70,0%)
5-6	-	-	1 (10,0%)
Лимфоциты(%)			
41-50	1 (50,0%)	2 (50,0%)	6 (60,0%)
51-60	1 (50,0%)	2 (50,0%)	4 (40,0%)
СОЭ (мм/ч)			
Норма	2 (100%)	1(50,0%)	3 (30,0%)
До 20	-	1 (50,0%)	7 (70,0)

В норме количество лимфоцитов составляет 42-35%. Так у всех больных наблюдали лимфоцитоз до 50% лимфоцитов у 9 (56,25%) больных и до 60% лимфоцитов у 7 (43,75%) больных. У 50 % больных СОЭ была повышена, у оставшейся половины больных СОЭ оставалась в пределах возрастной нормы.

Таким образом, на основании анализа клинико-лабораторной характеристики можно сделать вывод, что энтеровирусный менингит чаще встречался у детей школьного возраста, характерно преобладание мальчиков над девочками, при этом имела место характерная летне-осенняя сезонность. Энтеровирусный менингит у всех больных протекал на фоне анемию неустановленной этиологии. Ликвор в большинстве случаев был прозрачный, с цитозом лимфоцитарного характера. В периферической крови отмечался лимфоцитоз и повышение СОЭ. Анализ исходов болезни показал, что у всех больных на фоне проводимого лечения отмечалась стойкая положительная динамика и все больные были выписаны в удовлетворительном состоянии.

### **3.2. Клинико-лабораторные особенности гнойного менингита.**

Нами было обследовано 16 больных, поступивших в ГИБ № 1 (ныне Областная клиническая инфекционная больница) г. Самарканда с диагнозом гнойный менингит в возрасте от 1 до 14 лет. Из них на 1-2 день болезни поступали - 10 (62,5%), на 3-4 день – 4 (25,0%), на 5-7 день только 2 (12,5%) больных. Это указывает на то, что у 62,5% больных заболевание началось остро. У 37,5% были выражены продромальный период и клинические проявления назофарингита.

При поступлении все больные жаловались на повышение температуры тела, головную боль, рвоту, слабость, потерю аппетита.

У 7 (43,75%) больных был выявлен отягощенный преморбидный фон: хронические очаги инфекции были обнаружены у 2 больных, у 3 больных – иммуносупрессивное состояние (часто болеющие дети, состояния после недавно перенесенного ОРВИ), 2 детей состояли на учете у невропатолога.

При поступлении 4 (25,0%) больных были в крайне-тяжелом состоянии, обусловленным инфекционно-токсическим шоком (ИТШ) и отеком головного мозга. У 2 (12,5%) больных менингит протекал с явлениями менингококцемии (МК): на коже туловища, ягодиц, конечностей наблюдали

геморрагическую неправильной формы сыпь от нескольких элементов до обильных, местами сливающихся между собой. При этом у данных больных развивалась клиника ИТШ различной степени тяжести. ИТШ I степени был у 1 (6,25%) больного. При этом больной был возбужден, метался в постели, температура тела высокая, АД нормальное или немного повышено. Пульс ритмичный, учащенный. В коагулограмме наблюдали картину гиперкоагуляции (ДВС I степени).

У 1 (6,25%) больного наблюдали ИТШ II степени: больной был заторможен, температура тела падала до нормальных и субнормальных цифр, кожа мраморная с цианотичным оттенком, конечности холодные. Развивалась дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность: дыхание частое, поверхностное с участием вспомогательных мышц, носогубный треугольник цианотичный, тахикардия, пульс слабого напряжения и наполнения, АД снижалось до 70/40-50/15. При этом на коже и по всему телу наблюдали геморрагическую неправильной формы сыпь.

ИТШ III степени у больных не наблюдали.

Одним из грозных осложнений при ГМ является отек и набухание головного мозга (ОНГМ). Так при отеке I степени у 2 (12,5%) больных отмечалось оглушение (13-14 баллов по шкале Глазго), у них наблюдали периодическое психомоторное возбуждение, рвоту. Больные жаловались на сильную головную боль. При осмотре: температура тела высокая, отмечались одутловатость и гиперемия лица, инъекция склер, геморрагическая сыпь. У всех больных резко выражены менингеальные симптомы: ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского.

При ОНГМ II степени у 2 (12,5%) больных больные были возбуждены, металась в постели, кричали, были дезориентированы во времени и месте. У данных больных наблюдалось сопорозное сознание (9-12 баллов), присоединялись судороги, нарушение дыхания и сердечно-сосудистой деятельности. ОНГМ III степени у больных не наблюдали.

Температура тела у 2 (12,5%) больных не превышала субфебрильных цифр, у 8 (50,0%) больных - наблюдалась фебрильная температура, у 6 (37,5%) больных - пиретическая. У 14 (87,5%) больных температура нормализовалась к 3-4 дню начала лечения, у 1 наблюдали субфебрильный хвост, который нормализовался на 10 день болезни. Изменения со стороны ЖКТ в виде запоров и болей в животе наблюдали у 1 (6,25%) больного.

К 5-6 дню от начала лечения состояние больных расценивалось как средне-тяжелое у 10 (62,5%) больных. Исчезли явления ОНГМ и ИТШ, уменьшились явления интоксикации, выраженность головных болей и менингеальных симптомов. Менингеальные симптомы у 15 (93,75%) больных исчезли к 13-15 дню от начала лечения. Всем больным, находившимся под наблюдением, проводились лабораторные исследования. При выполнении СМП ликвор вытекал под повышенным давлением, частыми каплями, был мутный, беловатого, желтоватого цвета при позднем поступлении, опалесцирующий или цвета разведенного молока при раннем поступлении. Содержание белка и клеток в ликворе до и после лечения представлены в таблице 3.10 и 3.11 соответственно.

Таблица 3.10

Содержание белка в ликворе до и после лечения

Содержание белка (г/л)	До лечения (n=16)	После лечения (n=16)
До 0,33	-	11 (68,75%)
0,34 – 0,99	-	5 (31,25%)
1,0 – 3,3	12(75,0%)	-
3,4 – 6,6	4(25,0%)	-

У 12 (75,0%) больных белок был в пределах 1,0-3,3 г/л, то есть был повышен в 3-10 раз от нормы, у 4 (25,0%) был в пределах от 3,4 до 6,6, то есть был повышен в 10-20 раз. После проведенного лечения при контрольной пункции у 11 (68,75%) белок нормализовался к 10-12 дню, у 5 (31,25%) оставался повышенным (таблица 3.10).

Таблица 3.11

## Содержание клеток в ликворе до и после лечения

Содержание клеток (шт)	До лечения (n=16)	После лечения (n=16)
До 10	-	7 (43,75%)
11-100	-	9 (56,25%)
101-500	-	-
501-1000	3(18,75%)	-
1001-2000	4(25,0%)	-
Более 2000	9(56,25%)	-

У всех больных плеоцитоз был нейтрофильный. Содержание клеток в ликворе у 9 (56,25%) больных было более 2000 клеток в 1 мкл, сплошь покрывало поле зрения, невозможно было сосчитать, и состоял из нейтрофилов. У 4 (25,0%) больных цитоз от 1001 до 2000, у 3 (18,75%) больных отмечался цитоз в пределах от 501 до 1000 в 1 мкл. На 10 день лечения клеточный состав нормализовался у 7(47,4%) больных, а у 10 (52,6%), больных количество клеток оставалось повышенным за счет лимфоцитов (таблица 3.11). Пробы Панди и Нонне-Апельта были положительными и резко положительными, уровень глюкозы и хлоридов был в норме.

Со стороны периферической крови отмечалась анемия легкой степени у 9 (56,25%) больных, средней степени – у 5(32,25%) больных, у 2 (12,5%) больных было нормальное содержание гемоглобина.

У всех больных при поступлении наблюдали лейкоцитоз: у 9 (56,25%) больных лейкоциты повышались до  $15 \times 10^9/\text{л}$ , а у остальных 7 (43,75%) отмечали гиперлейкоцитоз до  $27,2 \times 10^9/\text{л}$ . У 10 (62,5%) больных наблюдали лимфопению. У 5 (31,25%) больных СОЭ оставалось нормальным, у 11 (68,75%) больных повысилось до 40 мм/ч.

Таким образом, клинико-лабораторное течение менингококкового менингита позволяет заключить, для гнойного менингита (ГМ) было свойственно острое начало болезни. У 25,0% обследованных больных

отмечались отек головного мозга и инфекционно-токсический шок с собственными клинико-лабораторными изменениями. Инфекционно-токсический шок проявлялся заторможенностью, угнетением функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Основными проявлениями отека головного мозга были психомоторное возбуждение, судороги, нарушение сознания. Со стороны ликвора наблюдалось увеличение содержания белка и клеток. У детей до 5 лет поражение ЦНС сочеталось с явлениями менингококкцемии.

### **3.3. Дифференциально-диагностические критерии энтеровирусных менингитов от гнойных менингитов.**

В соответствии с поставленными задачами нами был проведен сравнительный анализ между энтеровирусными и гнойными менингитами.

Сравнительный клинический анализ у наблюдаемых групп больных был проведен по развитию заболевания, течению болезни, основным симптомам, наблюдавшимся при поступлении.

При поступлении в стационар у всех детей при клиническом исследовании отмечались:

- симптомы интоксикации - гипертермия, явления астении (вялость, слабость, капризность, снижение аппетита);
- симптомы внутричерепной гипертензии - головная боль, рвота, носящая повторный характер, светобоязнь, боли в глазных яблоках при движении, гиперестезия;
- менингеальные знаки - ригидность затылочных мышц, симптом Кернига, симптом Брудзинского.

Частота встречаемости основных клинических симптомов у наблюдаемых больных при ЭВМ и ГМ приведены в таблице 3.12

Таблица 3.12

Сравнительная характеристика частоты встречаемости основных клинических симптомов у больных с энтеровирусным и гнойным менингитами.

Симптомы	Энтеровирусный менингит n=16		Гнойный менингит n=16	
	абс	%	абс	%
Состояние: Крайне-тяжелое	-	-	4	25,0
Тяжелое	4	25,0%	10	62,5
Средне- Тяжелое	12	75,0%	2	12,5
Нарушение сознания	-	-	4	25,0
Острое начало болезни	12	75,0	14	87,5
Постепенное начало болезни	4	25,0	2	12,5
Наличие очага инфекции	-	-	2	12,5
«Д» учет у невропатолога	2	12,5	2	12,5
ЧБД	5	31,3	3	18,75
Анемия неустановленной этиологии	16	100	14	87,5
Гиперемия лица	7	43,75	-	-
Инъекция склер	8	50,0	-	-
Герпес	3	18,8	-	-
Сыпь	-	-	2	12,5
Субфебрильная температура	3	18,8	2	12,5
Фебрильная температура	12	75,0	8	50,0
Пиретическая лихорадка	-	-	6	37,5
Головная боль	13	81,3	16	100
Рвота	14	87,5	16	100
Астения	16	100	16	100
Судороги	-	-	4	25,0
Очаговые проявления	1	6,3	4	25,0
Отек головного мозга	-	-	4	25,0
Инфекционно-токсический шок	-	-	2	12,5



Светобоязнь	3	18,75	-	-
Гиперестезия	2	12,5	10	62,5
Боль в глазных яблоках	4	25,0	-	-
Резко выраженный менингеальный синдром	2	12,5	13	81,25
Ригидность затылочных мышц	16	100	16	100
Симптом Кернига	10	68,8	16	100
Симптом Брудзинского	8	50,0	16	100

Данные анамнеза показали, что острое начало заболевания встречалось у 14 (87,5%) больных при ГМ, что оказалось чаще по сравнению с ЭВМ – у 12 (75,0%) больных. Постепенное начало ЭВМ наблюдалось у 4 (25,0%) больных и при ГМ – у 2 (12,5%) больных.

Проведенный анализ частоты встречаемости показал что, крайне-тяжелое состояние при поступлении в стационар отмечалось у 4 (25,0%) больных при ГМ, в то время как при ЭВМ такого состояния не наблюдалось, тяжелое состояние было отмечено у 10 (62,5%) больных при ГМ и у 4 (25,0%) больных с ЭВМ, средне-тяжелое состояние при поступлении наблюдалось у 12 (75,0%) больных с ЭВМ и у 2(12,5%) больных с ГМ. Нарушение сознания отмечалось только у 4 (25,0%) больных с ГМ. Наличие очага инфекции было выявлено у 2 (12,5%) больных с ГМ.

На «Д» учете у невропатолога состояло 2 (12,5%)больных как с ЭВМ, так и с ГМ. К категории ЧБД относилось 5 (31,3%) больных с ЭВМ и 3 (18,8%) больных с ГМ. У всех больных с ЭВМ и у 14 (87,5%) больных с ГМ отмечалась анемия неустановленной этиологии. Гиперемия лица и инъекция склер наблюдалась у 7 (43,8%) и 8 (50,0%) больных с ЭВМ соответственно, герпетические высыпания на уголках рта и кончике носа отмечались у 3 (18,75%) больных с ЭВМ. Геморрагическая сыпь звездчатой формы на

туловище и преимущественно на ягодицах отмечалась у 2 (12,5%) больных с ГМ.

Анализируя характер температуры, было выявлено, что субфебрильная температура отмечалась у 3 (18,8%) больных с ЭВМ и 2 (12,5%) больных с ГМ, фебрильная температура - у 12 (75,0%) и 8 (50,0%) больных с ЭВМ и ГМ соответственно, пиретическая температура была отмечена только у 6 (37,5%) больных с ГМ.

Кроме лихорадки, у всех больных ЭВМ и ГМ отмечались и другие проявления интоксикационного синдрома (явления астенизации): вялость, отсутствие аппетита, сонливость. Родители отмечали поведенческие нарушения у детей в виде капризности, непослушания, плаксивости и т.д. Такой симптом интоксикации, как астения, отмечался у всех больных с ЭВМ и ГМ. Головная боль и рвота отмечалась у всех больных с ГМ и у 13 (81,3%) и 14 (87,5%) больных с ЭВМ соответственно. Судороги наблюдались у 4 (25,0%) больных с ГМ. Очаговая симптоматика отмечалась у 4 (25,0%) больных с ГМ.

Отек головного мозга и инфекционно-токсический шок были у 4 (25,0%) и 2 (12,5%) больных с ГМ соответственно, в то время как у больных с ЭВМ таких осложнений не наблюдалось.

Светобоязнь отмечалась у 3 (18,75%) больных с ЭВМ. Гиперестезия была отмечена у 2 (12,5%) и 10 (62,5%) больных с ЭВМ и ГМ соответственно. Боль в глазных яблоках наблюдалась у 4 (25,0%) больных с ЭВМ.

Резко выраженный менингеальный синдром в группе больных с ЭВМ регистрировался у 2 (12,5%) больных и у 13 (81,25%) больных с ГМ. Группы не имели различий по частоте встречаемости таких менингеальных симптомов, как: ригидность затылочных мышц, симптом Кернига отмечался у 10 (68,8%) больных с ЭВМ и у всех больных с ГМ, симптом Брудзинского был зарегистрирован у всех больных с ГМ и у 8 (50,0%) больных с ЭВМ.

При сравнительной характеристике изменений в СМЖ у больных с ЭВМ и ГМ были составлены таблицы 3.

Таблица 3.13

Содержание белка в ликворе у больных с ЭВМ и ГМ.

Содержание белка (г/л)	ЭВМ (n=16)	ГМ (n=16)
До 0,33	3 (18,75%)	-
0,34 – 0,99	11 (68,75%)	-
1,0 – 3,3	2 (12,5%)	12 (75,0%)
3,4 – 6,6	-	4 (25,0%)

Таблица 3.14

Содержание клеток в ликворе у больных с ЭВМ и ГМ.

Содержание клеток (шт)	ЭВМ (n=16)	ГМ (n=16)
До 10	1 (6,25%)	-
11-100	6 (37,5%)	-
101-500	8 (50,0%)	-
501-1000	1 (6,25%)	3 (18,75%)
1001-2000	-	4 (25,0%)
Более 2000	-	9 (56,25%)

Анализируя данные ликвора отмечено, что ЭВМ характеризовался лимфоцитарным плеоцитозом, тогда как при ГМ наблюдался нейтрофильный цитоз. Как видно из представленной таблицы 3.13, содержание белка при ЭВМ умеренно повышенное, при ГМ резко повышено, количество клеток в ликворе (таблица 3.14) у большинства больных с ГМ составляет 2000 и более в 1 мкл, при ЭВМ у всех больных наблюдался умеренный цитоз.

Итак, завершая настоящую главу, следует отметить, что между изучаемыми заболеваниями выявлены свои наиболее характерные, для каждой нозологии, симптомы и синдромы, наличие которых позволят практическим врачам своевременно проводить дифференциальную диагностику того или другого заболевания.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Менингиты продолжают занимать одно из ведущих мест среди заболеваний с поражением центральной нервной системы [5,35]. В течение последних нескольких лет во многих странах мира резко возросло количество пациентов, в первую очередь, детей, с вирусными менингитами. На сегодняшний день соотношение серозных и гнойных менингитов составляет примерно 2:1 [19,21], при этом 85-90% случаев ВМ у детей во многих странах обусловлен энтеровирусами(семейство Picornaviridae, род Enterovirus)[58,77].

Источник инфекции – больной человек и здоровый вирусоноситель. Здоровое вирусоносительство широко распространено среди детей до 5 лет, особенно дошкольного возраста. Вирусоносительство продолжается 2-6 нед, а иногда до 12 месяцев. Часто встречается бессимптомная инфекция. Циркуляция вируса повышается в летне-осеннее время. Так как из организма вирус во внешнюю среду выделяется с испражнениями, носоглоточным секретом происходит широкое инфицирование окружающей среды – воды, пищевых продуктов, предметов обихода, сточных вод, мух и это определяет фекально-оральный и воздушно-капельный пути передачи инфекции. Энтеровирусные менингиты отличаются высокой контагиозностью, которая приводит к очаговости и массовости заболевания, имеют выраженную сезонность (лето/осень)[47,70,73]. ЭВМ характеризуется доброкачественным течением с преобладанием среднетяжелых форм [35,47].

Ранняя этиологическая диагностика ВМ у детей в силу сходной клинической симптоматики в первые сутки заболевания с бактериальными менингитами является одной из актуальных проблем в области детской инфекционной патологии. Постановка диагноза с учетом возбудителя в наиболее ранние сроки помогает избежать проведения детям эмпирической антибиотикотерапии, а также позволяет провести своевременные эпидемические мероприятия в отношении контактных лиц [54,73].

Нами было проведено клинико-лабораторное наблюдение за 60 больными, в Городской инфекционной больнице (ныне Областная клиническая инфекционная больница) в период с 2011 по 2014 гг. Основную группу составили 60 больных с диагнозом: серозный менингит; их них методом ПЦР было выявлено 16 больных с диагнозом менингит энтеровирусной этиологии; группа сравнения включала 16 детей с диагнозом гнойный менингит.

Клиническое обследование обязательно включало изучение жалоб пациента, истории жизни, анамнеза заболевания, физикальные методы исследования с регистрацией динамики показателей в истории болезни.

Для клинико-лабораторного анализа обследованных больных с серозным менингитом разделили по возрасту на несколько групп: до 1 года, от 1 до 3, с 3 до 7, с 7 до 14 лет и взрослые. Так, среди обследованных больных преобладали 32 (53,3%) лица мужского пола над 28 (46,7%) лицами женского пола. Обследованные больные по возрастным группам распределились следующим образом: до 1 года – 14 больных (23,3%); с 1 года до 3 лет - 2 больных (3,3%), от 3 до 7 лет - 6 больных (10,0%), с 7 до 14 лет – 16 больных (26,7%), взрослые 22 (36,7%) больных. Преимущественное число заболевших серозными менингитами среди обследованных больных составили взрослые и дети школьного возраста.

Количество заболевших практически не варьировало по годам: в 2011г. - 15 больных, в 2012г. - 17, в 2013г. - 17, в 2014г. – 11 больных. Всего 60 больных.

В структуре больных СМ преобладала среднетяжелая форма заболевания – у 29 (48,3%) и тяжелая форма у 28 (46,7%) больных; у 3 (5,%) больных отмечалась легкая форма заболевания. При преимущественном содержании в ликворе лимфоцитов можно говорить о вирусной природе менингита. Такие результаты были получены лишь у 58 (96,7%) обследованных больных. В 2-х (3,3%) случаях плеоцитоз имел смешанный

характер с преобладанием нейтрофилов, что потребовало проведения дифференциальной диагностики с бактериальными менингитами.

Клинико-лабораторное исследование больных с энтеровирусным менингитом также включало в себя изучение жалоб пациента, истории жизни, анамнеза заболевания, физикальные методы исследования с регистрацией динамики показателей в истории болезни.

Обследованные дети были разделены на 3 возрастные группы: дети до 3 лет - 2 (12,5%) больных, от 3 до 7 лет – 4 (25,0%) больных, с 7 до 14 лет - 10 (62,5%) больных. Преимущественное число заболевших с ЭВМ среди обследованных больных составили дети школьного возраста (от 7 до 14 лет) - 10 (62,5%) больных. При распределении больных по полу выявлено преобладание мальчиков 11 (68,8%) над девочками 5 (31,2%). В структуре больных энтеровирусными менингитами характерно преобладание городских жителей 10 (62,5%) над сельскими 6 (37,5%). Большинство детей, заболевших ЭВМ, поступали в летне-осенние месяцы: в августе - 7 (43,75%) больных, в июле - 3 (18,75%) больных, в сентябре - 2 (12,5%), в октябре – 2 (12,5%) больных, в мае – 1 (6,25%) больной, в июне – 1 (6,25%) больной в разрезе 4-х лет.

Обследованные больные с ЭВМ чаще поступали в течение первых двух суток с момента появления первых симптомов болезни (12 больных, госпитализированных в течение 48 часов против 4 больных, госпитализированных в более поздние сроки). Среди обследованных больных наблюдалось преобладание средне-тяжелых форм заболевания у 9 (56,25%) больных, легкая форма - у 5 (31,25%) больных, тяжелая форма – у 2 (12,5%) больных. В 43,75% случаев заболевание протекало на неблагоприятном преморбидном фоне: часто болеющие дети составили 25,0% случаев; 12,5% больных находились на диспансерном наблюдении у невропатолога и у 1 (6,25%) больного отмечался сезонный аллергический ринит.

Госпитализировались больные чаще на 2 сутки от момента появления первых симптомов заболевания. В течение первых двух суток в стационар поступило 5 (31,2%) больных, на 2-е сутки было госпитализировано 7 (43,7%), на 3-и сутки - 1 (6,3%) больной, 3 (18,8%) больных на стационарное лечение ложились позднее 72-х часов от момента первых клинических симптомов заболевания. В 12 (75,0%) случаях заболевание начиналось остро. Характерная для менингита симптоматика в виде головной боли, рвоты и лихорадки регистрировалась у 13 (81,3%) больных, у 9 (56,3%) обследованных больных отмечались катаральные явления со стороны слизистых верхних дыхательных путей.

При поступлении наблюдались симптомы интоксикации: у всех пациентов выявлены симптомы астении (вялость, снижение аппетита, сонливость и поведенческие нарушения). У всех больных отмечалась лихорадка, из них у 4(25,0%) больных она не поднималась выше 38,5°C, у 12 (75,0%) больных - была на высоких фебрильных цифрах.

Клинически диагноз «менингит» ставится, в первую очередь, на основании неврологической симптоматики, которая складывается из общемозгового и менингеального синдромов, и обуславливает как тяжесть заболевания, так и большее количество осложнений (55,86,4,109). Общемозговая неврологическая симптоматика выражалась, в первую очередь, повышенным внутричерепным давлением и проявлялась выраженной головной болью распирающего характера без четкой локализации - у 13 (81,3%) больных. Другим характерным симптомом была рвота, которая регистрировалась у 14 (87,5%) больных и не была связана с приемом пищи, не приносила облегчения. Отмечались жалобы на боли в глазных яблоках при движении у 4 (25,0 %) больных, светобоязнь – у 3 (18,75%) больных, гиперестезии - у 2 (12,5%) больных. Менингеальный синдром различной степени интенсивности был положительным у всех больных, причем у 2 (12,5%) из них он был ярко выражен клинически и проявлялся доскообразной ригидностью затылочных мышц, определялись



положительные симптомы Кернига, Брудзинского. У 9 (56,3 %) больных менингеальный синдром расценивался как умеренный, а в трети случаях был слабовыраженным у 5 (31,2%) больных. У всех больных при поступлении наблюдалась ригидность затылочных мышц, реже регистрировались положительные симптомы Кернига - у 10 (68,8%) больных и Брудзинского – у 8 (50,0%) больных. У 1 (6,25%) больного при поступлении отмечалась проходящая очаговая симптоматика, которая после проведения люмбальной пункции и дегидратационной терапии купировалась и была расценена как энцефалическая реакция за счет выраженной внутричерепной гипертензии.

Анализируя данные ликвора отмечено, что ЭВМ характеризовался лимфоцитарным плеоцитозом, содержание белка при ЭВМ умеренно повышенное.

При изучении клинико-лабораторных проявлений у 16 больных с гнойными менингитами, взятых в качестве контрольной группы, было выявлено, что большинство больных (62,5%) поступало в первые сутки развития заболевания в крайне-тяжелом и тяжелом состоянии. У 7 (43,75%) больных был выявлен отягощенный преморбидный фон. При поступлении 4 (25,0%) больных были в крайне-тяжелом состоянии, обусловленным инфекционно-токсическим шоком и отеком головного мозга. У 2 (12,5%) больных менингит протекал с явлениями менингококцемии. У всех больных плеоцитоз был нейтрофильный. Содержание белка в ликворе у всех больных было резко повышено, количество клеток у большинства больных было более 2000 клеток в 1 мкл за счет нейтрофилов.

Таким образом, использование в диагностике ЭВМ метода ПЦР имеет высокую диагностическую значимость для клинициста, так как он обладает высокой чувствительностью; результаты исследования были известны уже на 2-3-и сутки после забора материала, что позволяло в ранние сроки правильно диагностировать и назначить соответствующую терапию.

## **ВЫВОДЫ**

1. Серозные менингиты энтеровирусной этиологии характеризуется летне-осенней сезонностью, преобладанием среднетяжелых форм (56,3%). Чаще болеют дети школьного возраста (62,5%), в клинической картине которых преобладают менингеальные симптомы в отличие от общемозговых, которые доминируют у больных раннего возраста. У больных энтеровирусным менингитом был отмечен умеренный плеоцитоз за счет лимфоцитов.

2. При проведении дифференциальной диагностики между энтеровирусными и гнойными менингитами установлено, что энтеровирусный менингит в основном протекает в легкой и среднетяжелой форме в отличие от гнойного менингита, протекающего в основном в тяжелой форме. Инфекционно-токсический шок и отек головного мозга были зарегистрированы у 4 (25,0%) больных с гнойным менингитом, при энтеровирусном менингите данных осложнений не наблюдалось.

3. Полимеразная цепная реакция является более информативным методом диагностики серозных менингитов. Выявляемость энтеровируса при полимеразной цепной реакции составила 26,7%.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Дифференциально-диагностические критерии бактериальных и вирусных менингитов дают возможность своевременно выявить и дифференцировать их.
2. Показана высокая эффективность ПЦР диагностики и необходимость ее внедрения в практику специфической диагностики менингитов вирусной этиологии.
3. Для этиологической расшифровки вирусного менингита на ранних стадиях заболевания целесообразно применение ПЦР по определению РНК энтеровируса в ликворе.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амвросьева Т.В., Богуш З.Ф., Казинец О.Н. и др. Вспышка энтеровирусной инфекции в Витебске в условиях загрязнения питьевой воды энтеровирусами. // Вопр. вирусологии. - 2004. - Т.49, №1. - С.30-34.
2. Бадалян Л.О. Детская неврология. - М.: Медпресс-информ, 2001. - 576с.
3. Богданов Э.И., Галиуллин Р.А., Гуслякова Р.П. и др. Хронический энтеровирусный менингит. // Неврологический журнал. - 2004. - №3. - С.38-43.
4. Богомолов Б.П. Диагностика вторичных и первичных менингитов. // Эпидемиол. и инфекц. болезни - 2007. - №6. - С.44-48.
5. Венгеров, Ю.Я. Нейроинфекции. / Лекции для практикующих врачей. Диагностика и лечение в терапевтической клинике. // Актуальные вопросы антимикробной химиотерапии: Мат-лы XII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство», Москва, 18-22 апреля 2005г. - С. 174-197.
6. Галегов Г.А., Андропова В.Л., Леонтьева Н.А. и др. Этиотропная лекарственная терапия вирусных инфекций. // Вопросы вирусологии. - 2004. - №3. - С.35-40.
7. Густов А.В. Актуальные нейроинфекции: нейросифиллис, туберкулезный менингит, герпетическая инфекция: Пособие для врачей / А.В. Густов, Т.В. Мельникова, А.А. Смирнов-Н. Новгород, 2000. - 16 с.
8. Деконенко Е.П., Кареткина Г.Н. Вирусные и

- бактериальные менингиты. // Русский медицинский журнал (РМЖ). - 2000. - Т.8, №13-14. - С.548-551.
9. Дик Г.А. Особенности течения серозных менингитов у детей в период эпидемической вспышки / Г.А. Дик, В.Н. Богайчук, Е.А. Богайчук, А.С. Жильцов // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей. Материалы конгресса. -М., 2002. - С. 46
  10. Долгов В.В., Шевченко О.П. Лабораторная диагностика нарушений обмена белков. - М.;, 2002. - 68с.
  11. Ершов Ф.И., Касьянова Н.В. Современные средства терапии наиболее распространенных вирусных инфекций. // Consilium medicum. - 2004. - Т.6, №1. - С.51-57.
  12. Инфекционные болезни у детей. Учебное пособие./ Под ред. В.В.Ивановой. - М.: ООО «Медицинское информац. агентство», 2002. - 928с. (С. 331-342).
  13. Инфекционные болезни: национальное руководство. / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. - М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 1056с. (С.725-735).
  14. Карлов В.А. Случай позднего цереброспинального менинговаскулярного сифилиса с синдромом бокового амиотрофического склероза / В.А. Карлов, Н.Д. Сорокина, Г.Р. Дрожжина // Жур. неврол. и психиатрии. -2001. - №2-С. 41-43
  15. Касимова Р.И. Клинико-лабораторные особенности острых гнойных и серозных менингитов в зависимости от этиологии (на примере г. Ташкента и г. Самарканда): Автореф. Дисс. канд.мед. наук – Ташкент, 2009 – С. 32-33.
  16. Кишкурно Е.П., Амвросьева Т.В. Энтеровирусная инфекция у детей: клиника, диагностика, подходы к

- терапии. // Медицина неотложных состояний. - 2007. - №2(9). - С.125-128.
17. Кишкурно Е.П. Клинические особенности вспышки энтеровирусной инфекции у детей в г. Минске в 2003 году. // Медицина неотложных состояний . - 2006. - №5(6). - С. 31-35.
  18. Кишкурно Е.П. Особенности энтеровирусных менингитов у детей г.Минска. // Белорусский медицинский журнал (БМЖ) 2005. - №2(12). - С.24-27. При ЭВМ у пациентов могут нарушаться функции внутренних органов, например, при обследовании 613 белорусских
  19. Куприна Н.П., Земсков А.М., Кокорева С.П., Панина О.А. Опыт применения цитокинов в лечении серозных менингитов у детей. // Детские инфекции. - 2005. - Т.4, №1. - С.57-61.
  20. Куприна Н.П. Клинико-иммунологические особенности серозных менингитов энтеровирусной этиологии / Н.П. Куприна, А.М. Земсков, С.П. Кокорева // Детские инфекции. - 2002. -№1- С.59-61
  21. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громыко Ю.Н. Менингиты и энцефалиты. СПб.: Фолиант, 2001. - 123с. - (Актуал. инфекции).
  22. Лопухов Л.В., Эйделылтейн М.В. Полимеразная цепная реакция в клинической микробиологической диагностике. // Клин, микробиол. и антимикроб, терапия. - 2000. - Т.2, №3. - С.96-106.
  23. Маурина Е.А. и др. Мониторинг энтеровирусов в Северно-Западном регионе России. // Детские инфекции. - 2006. - №1. - С.11-12.

24. Медицинская вирусология. / Под ред. А.М.Королюка, В.Б.Сбойчакова. - СПб, 2002. - 163с. - 4.2. - С.125-126.
25. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). Справочник. / Под ред. проф. А.И. Карпищенко. - СПб.: Интермедика, 2001 – 544 с.
26. Мейхи Б. Вирусология. Методы. - М.: Мир, 1988. - 344с
27. Митрохин С.Д. Инфекции центральной нервной системы: современный алгоритм микробиологического исследования. // Инфекции и антимикробная терапия. - 2002. - Т.4, №6. - С. 188-189.
28. Мусабаев Э.И., Касимова Р.И. Клинико-лабораторная характеристика течения менингитов в Узбекистане в зависимости от этиологического фактора. /Российская научно-практич. Конференция, посвящ. 110-летию каф.инфекц. болезн. ВМА им. С.М. Кирова. Инфекц. Болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины. Сб.тезисов – Санкт-Петербург, 2006. - С. 220
29. Носик Н.Н., Стаханова В.М. Лабораторная диагностика вирусных инфекций. // Клинич. микробиол. и антимикроб, химиотерапия. - 2000. - Т.2, №2. - С.70-78.
30. Платонов А.Е., Николаев М.К. Заболеваемость гнойными менингитами у детей в возрасте до 5 лет в регионах России. // Эпидемиология и инфекционные болезни - 2007. - №3. - С. 10-17.
31. Полный справочник инфекциониста. / Под ред. Елисеева. - М.: Эксмо, 2006 - 992с. -С.176-184.
32. "Рекомендации по эпидемиологическому надзору за энтеровирусами для поддержки программы ликвидации полиомиелита". - ВОЗ, Женева, 2005.

33. "Руководство по лабораторным исследованиям полиомиелита". - 4-е издание. - ВОЗ, Женева, 2005.
34. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. - М.: «Гэотар-мед», 2000. - 256с
35. Скрипченко Н.В., Сорокина М.Н., Иванова В.В. и др. Серозные менингиты энтеровирусной этиологии. Методические рекомендации. - СПб., 2000. -32с.
36. Сорокина М.Н., Трофимова Т.Н., Злотникова Т.В., Иова А.С. Микст бактериально-микотические менингиты у детей. // Проблемы медицинской микологии. - 2000. - Т.2, №4. - С.21-26.
37. Титов Л.П., Казак Н.Ф., Канашкова Т.А. Вирусология (характеристика возбудителей, патогенез и диагностика вирусных инфекций). Учебно-методическое пособие. - Минск, 2003. - 76с.
38. Учайкин В.Ф. Инфекционные болезни у детей. - М.: Медицина, 2001. - 580с.
39. Учайкин В.Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей. // Детские инфекции. - 2003. - №4. - С.3-7
40. Финогеев Ю.П., Лобзин Ю.В., Винакмен Ю.А. и др. Клинико-лабораторная диагностика инфекционных болезней. Рук-во для врачей. / Под общ. ред. Ю.В.Лобзина. - СПб.: Фолиант, 2001. - 379с.
41. Фисенко Е.Г., Амвросьева Т.В., Поклонская Н.В., Безручко А.А. Особенности проявлений эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в Минске. // Эпидемиология и инфекц. болезни - 2007. - №2. - С.8-10.



42. Шлоссберг Д., Шульман Й.А. Дифференциальная диагностика инфекционных болезней. Практик. рук-во для врачей и студентов. - М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 2000. - 305с.
43. Abzug M.J. Presentation, diagnosis, and management of enterovirus infections in neonates. // Paediatr. Drugs. - 2004. - V.6, N1. - P. 1 -10.
44. Avellon A., Casas I., Trallero G., Perez C., Tenorio A., Palacios G. Molecular analysis of Echovirus 13 isolates and aseptic meningitis, Spain. // Emerging Infect. Diseases. - 2003. - V.9, N8. - P.934-941.
45. Beljaars L., van der Strate B.W.A., Bakker H.I., Reker-Smit C., van Loenen- Weemaes A.-M., Wiegmans F.C., Harmsen M.C., Molema G., Meijer D.K.F Inhibition of cytomegalovirus infection by lactoferrin in vitro and in vivo. // Antiviral research. - 2004. - V.63, N3. - P. 197-208.
46. Bonsu B.K., Harper M.B. Differentiating acute bacterial meningitis from acute viral meningitis among children with cerebrospinal fluid pleocytosis: a multivariable regression model. // Pediatric Infect. Disease J. - 2004. - V.23, N6. -P.511-517.
47. Bottner A., Daneschnejad S., Handrick W., Schuster V., Liebert U., Kiess W. A season of aseptic meningitis in Germany: epidemiologic, clinical and diagnostic aspects. // Pediatric Infect. Disease J. - 2002. - V.21, N12. - P.1126-1132.
48. Buxbaum S., Berger A., Preiser W., Rabenau H.F., Doerr H.W. Enterovirus infections in Germany: comparative evaluation of different laboratory diagnostic methods. // Infection. - 2001. - V.29, N3. - P.138-142.

49. Chang L.Y. Enterovirus 71 in Taiwan. // *Pediatr. Neonatol.* - 2008. - V.49, N4. -P.103-112.
50. Chen T.C., Weng K.F., Chang S.C., Lin J.Y., Huang P.N., Shih S.R. Development of antiviral agents for enteroviruses. // *J. Antimicrob. Chemother.* - 2008. - V.62, N6. - P.1 169-1173.
51. Cherry J.D., Nielsen K.A. Aseptic meningitis and viral meningitis. - In: *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, Feigin R.D., Cherry J.D., Demmler G.J., Kaplan S.L. (eds.). - WB Saunders, Philadelphia, 2004. - V.1. -P.497-505.
52. Davison K.L, Ramsay M.E. The epidemiology of acute meningitis in children in England and Wales. // *Arch. Dis. Child.* - 2003. - V.88, N8. - P.662-664.
53. Diedrich S., Schreier E. Aseptic meningitis in Germany associated with echo virus type 13. // *BMC Infectious Diseases.* - 2001. - V.1:14.
54. Dumaidi K., Frantzidou F., Papa A., Diza E., Antoniadis A. Enterovirus meningitis in Greece from 2003-2005: diagnosis, CSF laboratory findings, and clinical manifestations. // *J. Clin. Lab. Anal.* - 2006. - V.20, N5. - P.177-181
55. Graybill J.R. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with ADDS and cryptococcal meningitis / J.R. Graybill, J. Sobel, M. Saag, et al. // *Clin. Infec. Dis.* - 2000. -V. 1. -P. 47-54
56. Graham A.K., Murdoch D.R. Association between cerebrospinal fluid pleocytosis and enteroviral meningitis. // *J. Clin. Microbiol.* - 2005. - V.43, N3. -P.1491
57. Jolles S., Sewell W.A., Leighton C. Drug-induced aseptic meningitis: diagnosis and management. // *Drug Saf. Mar.* - 2000. - V.22, N3. - P.215-226.

58. Kehle J., Roth B., Metzger C., Pfitzner A., Enders G. Molecular characterization of an Enterovirus 71 causing neurological disease in Germany. // *J. Neurovirol.* - 2003. - V.9, N1. - P. 126-128.
59. Kirshke D.L., Jones T.F., Buckingham S.C., Steven C., Craig A.S., Schaffner W. Outbreak of aseptic meningitis associated with echovirus 13. // *Pediatric Infect. Disease J.* - 2002. - V.21, N11. - P. 1034-1038
60. Korczowski B., Bijos A., Rybak A. Procalcitonin in diagnosis of purulent and aseptic meningitis in children. // *Pol. Merkur. Lekarski.* - 2000. - V.9, N53. -P.755-757.
61. Lee K.Y., Burgner D., Lee H.S., Hong J.-H., Lee M.-H., Kang J.-H., Lee B.-C. The changing epidemiology of pediatric aseptic meningitis in Daejeon, Korea from 1987 to 2003. // *BMC Infect Dis.* - 2005. - V.5:97.
62. Lee B.E., Chawla R., Langley J.M., Forgie S.E., Al-Hosni M., Baerg K., Husain E., Strong J., Robinson J.L., Allen U., Law B.J., Dobson S., Davies H.D. Paediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of aseptic meningitis. // *BMC Infect. Dis.* - 2006. - V.6:68.
63. Lee B.E., Davies H.D. Aseptic meningitis. // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2007 - V.20, N3. - P.272-277.
64. Li Y., Peng T., Yang Y., Niu C., Archard L.C., Zhang H. High prevalence of enteroviral genomic sequences in myocardium from cases of endemic cardiomyopathy (Keshan disease) in China. // *Heart.* - 2000. - V.83, N6. - P.696-701.
65. Logan S.A., MacMahon E. Viral meningitis. // *BMJ.* - 2008. - V.336, N7634. - P.36-40.
66. Melnik J.L. Enteroviruses: polioviruses, coxsackieviruses,

- echoviruses, and newer enteroviruses. - In: Fields B.N., Knippe D.M., Howley P.M. et al. (eds.) Fields virology. - 3rd edition. - Philadelphia, Pennsylvania: Lipincott- Raven Publishers, 1996. - P.655-712.
67. Metzger C., Terletskaia-Ladwig E., Hess R.D., Enders G. Rational and efficient enterovirus diagnosis. // Dtsch. Med. Wochenschr. - 2001. - V.16, N126 (11). -P.289-293.
68. Mulford W.S., Buller R.S., Arens M.Q., Storch G.A. Correlation of cerebrospinal fluid (CSF) cell counts and elevated CSF protein levels with enterovirus reverse transcription-PCR results in pediatric and adult patients. // J. Clin. Microbiol. -2004. - V.42, N9. -P.4199-4203.
69. Oostenbrink R., Moons K.G.M., Twijnstra M.J., Grobbee D.E., Moll H.A. Children with meningeal signs: predicting who needs empiric antibiotic treatment. // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. - 2002. - V.156, N12. - P.1 189-1194.
70. Peigue-Lafeuille H., Croquez N., Laurichesse H., Clavelou P., Aumaitre O., Schmidt J., Maillet-Vioud M., Henquell C., Archimbaud C., Bailly J.L., Chambon M. Enterovirus meningitis in adults in 1999-2000 and evaluation of clinical management. // J. Med. Virol. - 2002. - V.67, N1. - P.47-53.
71. Peng T., Li Y., Yang Y., Niu C., Morgan-Capner P., Archard L.C., Zhang H. Characterization of enterovirus isolates from patients with heart muscle disease in a selenium-deficient area of China. // J. Clin. Microbiol. - 2000 V.38, N10. - P.3538-3543
72. Ray P., Badarou-Acossi G., Viallon A., Boutoille D., Arthaud M., Trystram D., Riou B. Accuracy of the cerebrospinal fluid results to differentiate bacterial from non bacterial meningitis, in case of negative gram- stained smear. // Amer. J. Emergency

- Medicine. - 2007. - V.25, N2. - P.179-184.
73. Rice P. Viral meningitis and encephalitis. // Medicine. - 2005. - V.33, N4. -P.60-63.
  74. Ridker P.M., Hennekens C.H., Buring J.E., Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. //New England J. Med. - 2000. - V.342, N12. -P.836-843.
  75. Robinson C.C., Willis M., Meagher A., Giesecker K.E., Rotbart H., Glode M.P. Impact of rapid polymerase chain reaction results on management of pediatric patients with enteroviral meningitis. // Pediatric Infect. Disease J. - 2002. - V.21, N4. - P.283-286.
  76. Roth B., Enders M., Arents A., Pfitzner A., Terletskaia-Ladwig E. Epidemiologic aspects and laboratory features of enterovirus infections in Western Germany, 2000-2005. // Med. Virol. - 2007. - V.79, N7. - P.956-962.
  77. Rotbart H.A. Viral meningitis. // Semin. Neurol. - 2000. - V.20, N3. - P.277-292
  78. Rotbart H.A. Treatment of picomavirus infections. // Antiviral Res. – 2000 V.53, N2. - P.83-98.
  79. Terletskaia-Ladwig E., Metzger C., Schalasta G., Enders G. Evaluation of enterovirus serological tests IgM-EIA and complement fixation in patients with meningitis, confirmed by detection of enteroviral RNA by RT-PCR in cerebrospinal fluid. // J. Med. Virol. - 2000. - V.61, N2. - P.221-227.
  80. Wong K.T., Lum L.C., Lam S.K. Enterovirus 71 infection and neurologic complications. // New England J. Med. - 2000. - V.342, N5. - P.356-358.
  81. Yamamoto T., Nakamura Y. A single tube PCR assay for

simultaneous amplification of HSV-1/-2, VZV, CMV, HHV-6A/-6B, and EBV DNAs in cerebrospinal fluid from patients with virus-related neurological diseases. // J. Neurovirol. - 2000. - V.6, N5. - P.410-417.