

diagnosis and medical treatment of juvenile systemic scleroderma have been summarized.

**Aim.** To analyze the literature data and our own observations concerning diagnosis and therapeutic tactics of juvenile systemic scleroderma at the present stage.

**Materials and methods.** We compared the literature data and our own observations concerning onset features, clinical symptoms, the course, outcomes of modern treatment of juvenile scleroderma.

**Conclusions.** Administering aggressive cytotoxic therapy at the early stages of development of juvenile scleroderma is expedient to prevent the progression of the pathological process.

**Key words:** juvenile systemic scleroderma, diagnosis, treatment.

**Відомості про авторів:**

**Марушко Тетяна Вікторівна** — завідувач кафедри педіатрії-2 Національної медичної академії післядипломної імені П. Л. Шупика, доктор медичних наук, професор. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

**Тараненко Тамара Вікторівна** — асистент кафедри педіатрії-2 Національної медичної академії післядипломної імені П. Л. Шупика, кандидат медичних наук. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

УДК 616.831.9–002.155–053.36/7–078:616.832.9–008.8

## ЗМІНИ ЛІКВОРУ У ДІТЕЙ ЗІ СЕРОЗНИМИ МЕНІНГІТАМИ

**О. Б. Надрага, Г. О. Литвин, О. Я. Хомин**

Львівський національний медичний університет  
імені Данила Галицького, м. Львів

**Вступ.** Серозні менінгіти переважно виникають у дітей перших 7-ми років життя, 80–90 % випадків серозних менінгітів спричинені ентеровірусами.

**Мета.** Встановити особливості серозних менінгітів залежно від віку дітей та характеру плеоцитозу спинно-мозкової рідини.

**Матеріали та методи.** Ретроспективний аналіз 98 медичних карт стаціонарного хворого дітей віком 1 міс. — 18 р., аналіз літератури.

**Результати.** Характер цитозу ліквору залежав від віку пацієнтів. У  $84,0 \pm 7,33$  % етіологічним чинником були віруси ЕСНО-30 і Коксакі В. Встановлено достовірні кореляційні співвідношення між кількістю лейкоцитів крові і рівнем цитозу ліквору, кількістю паличкоядерних лейкоцитів у крові та кількістю нейтрофільних лейкоцитів у лікворі.

**Висновки.** Зміни у лікворі при серозних менінгітах відображають імунну відповідь на наявність вірусу, її забезпечують клітини ендотелію капілярів мозку і лейкоцити, що проникли через порушений гематоенцефалічний бар'єр.

**Ключові слова:** серозні менінгіти, ліквор, ентеровіруси, діти.

**Вступ.** Серозні менінгіти це ураження мозкових оболонок, що характеризуються гострим початком, швидким розвитком загально-мозкових, менінгеальних синдромів і запальними змінами в лікворі серозного характеру. За даними літератури і результатами наших попередніх досліджень з'ясовано, що в етіологічній структурі серозних менінгітів у дітей домінують ентеровірусні менінгіти, які зумовлюють від 80–90 % випадків серозних менінгітів [3,с.20–22]. Захворювання здебільшого виникає у дітей перших 7 років життя і характеризується сезонністю з високою захворюваністю влітку і восени. Серед підлітків і дорослих серозні менінгіти ентеровірусної етіології реєструються значно рідше.

**Мета.** Метою нашої роботи було встановити особливості серозних менінгітів у дітей залежно від віку пацієнтів та характеру плеоцитозу спинно-мозкової рідини.

**Матеріали та методи дослідження.** Проаналізовано 98 медичних карт стаціонарних хворих дітей віком 1 міс — 18 р., які з 01.01.2015 р. по 31.12.2015 року лікувались в КЗ ЛОР «ЛОІКЛ» з діагнозом «серозний менінгіт». Аналізували симптоми захворювання, результати лабораторних досліджень крові, ліквору в динаміці хвороби, результати вірусологічних досліджень ліквору. Дітей було розділено на три групи, залежно від характеру цитозу ліквору на час госпіталізації дитини у стаціонар. До групи дітей з лімфоцитарним плеоцитозом віднесено 38 хворих, у яких відносна кількість лімфоцитів у лікворі перевищувала 80 %, до хворих групи 2 увійшли 18 пацієнти з серозними менінгітами, вміст нейтрофілів у лікворі перевищував 80 %, до групи дітей зі змішаним нейтрофільно-лімфоцитарним плеоцитозом, 41 дитина, у яких вміст нейтрофілів у лікворі в межах 21 %-79 %. У вибірку не було включено дітей, у яких виявлено патогенну мікрофлору у лікворі (при бактеріологічному чи бактеріологічному дослідженні) і хворих з гнійними менінгітами (у тому числі, лікованих).

**Результати.** Найвища захворюваність на серозні менінгіти спостерігалась у дітей віком 7 — 10 років, серед госпіталізованих з діагнозом G02 — серозний менінгіт було підтверджено у 33,67 % дітей цієї вікової групи. Випадки серозних менінгітів з лімфоцитарним плеоцитозом і змішаним плеоцитозом реєструвались у хворих віком від 8 міс до 15 років, однак більш ніж 50 % пацієнтів з лімфоцитарним плео-

цитозом склали діти віком 6р. — 10р., а зі змішаним нейтрофільно-лімфоцитарним плеоцитозом — віком 3 р. — 8 р. Випадки серозних менінгітів з нейтрофільним плеоцитозом були зареєстровані у дітей віком 5 р. — 14 р, більшість випадків виявлено у дітей віком 8 р. — 10 р. За результатами дослідження ліквору у частини хворих (у 25 осіб) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), РНК ентеровірусів виявлено у 21 хворого (84,0±7,33 %) з серозним менінгітом у більшості з них чинником хвороби були віруси ЕСНО-30 і Коксаки В1.

Рівень білка в спинномозковій рідині у 81 дитини (у 82,61±3,62 %) був в межах вікової норми, лише у 17 хворих рівень білка був підвищений (>0,35г/л), достовірно частіше (у 26,83±6,92 %) підвищений рівень білка спостерігався у хворих зі змішаним, нейтрофільно-лімфоцитарним плеоцитозом (табл.1). Між вмістом білка у лікворі і рівнем цитозу виявлено помірної сили достовірний позитивний кореляційний зв'язок ( $r=0,545$ ,  $p<0,001$ ).

Найвищий вміст клітин у лікворі (в середньому 327,15 (228,91–425,39)  $\times 10^6$ /л, спостерігався у пацієнтів, у яких при першому обстеженні ліквору виявлено змішаний плеоцитоз (відносна кількість лімфоцитів становила в середньому 60,63 (55,28–65,99)%, а нейтрофілів — 39,37 (34,01–44,72 %, табл.1). Достовірно нижчу середню кількість клітин в мазку ліквору встановлено у пацієнтів з лімфоцитарним плеоцитозом, в середньому — 117,88 (51,82–183,93)  $\times 10^6$ /л та у дітей з нейтрофільним плеоцитозом — 60,11 (21,88–98,34)  $\times 10^6$ /л.

В динаміці цитоз ліквору пацієнтів усіх груп знижувався, проте найбільш значні відмінності між кількістю лейкоцитів у лікворі при першому і повторному обстеженні виявлено у дітей з змішаним плеоцитозом ліквору. Цитоз при повторному обстеженні практично в усіх випадках був лімфоцитарний, децю вищу абсолютну кількість нейтрофілів виявлено у лікворі дітей з лімфоцитарним плеоцитозом.

На початку захворювання у загальному аналізі крові дітей усіх груп виявлено нейтрофіліоз, підвищений вміст паличкоядерних лейкоцитів, децю пришвидшену ШОЕ (табл.2).

Однак, загальна кількість лейкоцитів у групі пацієнтів з нейтрофільним плеоцитозом у лікворі була достовірно вищою ( $p<0,05$ ), ніж у дітей з іншими варіантами плеоцитозу і становила, в середньому — 12,42 (7,40–17,45)  $\times 10^9$ /л.

Лише в одній групі хворих, у дітей з нейтрофільним плеоцитозом, ми встановили достовірні кореляційні співвідношення між кількістю лейкоцитів у периферичній крові і кількістю клітин у лікворі ( $r=0,74$ ,  $p<0,005$ ), водночас між кількістю нейтрофілів у лікворі і кількістю паличкоядерних нейтрофілів у крові виявлено негативний кореляційний зв'язок ( $r=-0,53$ ,  $p<0,05$ ); позитивний кореляційний зв'язок виявлено між кількістю лейкоцитів у крові і вмістом цукру в лікворі ( $r=0,82$ ,  $p<0,05$ ).

**Зміни ліквору у хворих зі серозними менінгітами, залежно від характеру цитозу ліквору**

Показник	Лімфоцитарний плеоцитоз n=38			Нейтрофільний плеоцитоз n=19			Змішаний (лімфоцитарно-нейтрофільний) плеоцитоз n=41		
	М	+95 %	-95 %	М	+95 %	-95 %	М	+95 %	-95 %
<i>Перша доба стаціонарного лікування</i>									
К-сть клітин у лікворі ( $\times 10^6/\text{л}$ )	117,88	51,82	183,93	60,11	21,88	98,34	327,15	228,91	425,39
Нейтрофіли (%)	5,65	5,09	6,20	94,67	93,90	95,44	39,37	34,01	44,72
Лімфоцити (%)	94,35	93,80	94,91	5,33	4,56	6,10	60,63	55,28	65,99
Цукор (ммоль/л)	3,78	3,50	4,06	3,55	2,83	4,27	3,57	3,33	3,82
<i>Шоста доба стаціонарного лікування</i>									
К-сть клітин у лікворі ( $\times 10^6/\text{л}$ )	82,50	8,18	173,18	63,71	9,29	118,14	126,93	18,96	234,91
Нейтрофіли (%)	8,03	17,81	33,81	5,43	0,86	11,72	4,20	1,79	6,61
Лімфоцити (%)	92,00	66,18	117,81	94,57	88,28	100,86	95,80	93,39	98,21
Цукор (ммоль/л)	3,70	1,16	6,24	3,53	3,20	3,86	3,44	2,82	4,05

Таблиця 2

**Показники загального аналізу крові у хворих зі серозними менінгітами, залежно від характеру цитозу ліквору**

Показник	Лімфоцитарний плеоцитоз n=38			Нейтрофільний плеоцитоз n=19			Змішаний (лімфоцитарно-нейтрофільний) плеоцитоз n=41		
	М	+95 %	-95 %	М	+95 %	-95 %	М	+95 %	-95 %
Гемоглобін (г/л)	134,0	131,0	137,1	136,0	131,3	140,6	134,8	130,4	139,1
Лейкоцити $\times 10^9/\text{л}$	9,62	8,74	10,49	12,42	7,40	17,45	10,39	9,10	11,68
Сегментоядерні (%)	53,41	49,42	57,40	59,56	51,14	67,97	57,30	53,97	60,63
Паличкоядерні (%)	10,48	8,61	12,34	10,78	6,92	14,64	9,58	7,83	11,32
Лімфоцити (%)	28,09	23,95	32,22	25,22	13,91	36,54	25,93	22,52	29,33
Моноцити (%)	7,00	5,87	8,13	3,11	2,06	4,16	6,50	5,38	7,62
Еозинофіли (%)	2,53	1,56	3,50	4,00	-4,96	12,96	2,80	1,86	3,74
ШОЕ (мм/год)	12,65	10,39	14,91	12,44	6,38	18,51	12,63	10,19	15,06

Вірусні менінгіти виникають відносно рідко, у порівнянні з частотою вірусних інфекцій іншої локалізації. Встановлено, що у більшості випадків серозні менінгіти спричинені вірусами. Серозні менінгіти, на відміну від бактерійних, характеризуються легшим, неускладненим перебігом і сприятливим прогнозом [4].

Основним питанням, яке має вирішити лікар щодо ведення хворого з діагнозом «менінгіт» є вибір оптимальної лікувально-діагностичної тактики. Невисокий лімфоцитарний плеоцитоз, нормальні чи незначно підвищені рівні білка у лікворі, нормальна концентрації цукру, хлоридів як правило характеризують серозний, асептичний процес і спонукають трактувати цих пацієнтів, як хворих зі серозними менінгітами вірусної етіології. Очевидно суттєве доповнення до розуміння ситуації вносять дані епідеміологічного анамнезу, наявність інших симптомів, які характерні для певної вірусної інфекції, результати вірусологічних та бактеріологічних досліджень. Нейтрофільний плеоцитоз з рівнем цитозу, який перевищує декілька сотень клітин у лікворі вимагає проведення ще більш ретельної диференційної діагностики для виключення бактерійних (гнійних) менінгітів, особливо у дітей, які до проведення люмбальної пункції отримували антибіотикотерапію.

На сьогодні з'ясовано, що у цереброспінальній рідині здорових осіб практично відсутні елементи протиінфекційного захисту, імуноглобуліни, комплемент, антитіла.

Ентеровіруси, які є найбільш частою причиною серозних менінгітів, проникають в субарахноїдальний простір переважно через судинне сплетіння шлуночків мозку з подальшою дисперсією вірусів в спинномозковій рідині. Віруси, які циркулюють у лікворі контактують з мембранами менінгеальних і епендимальними клітин, поширюються на нейроглію і нейрони мозку. Віруси, які віднесені до інших родин, проникають у нервові тканини через позаклітинні проміжки, віруси також можуть переноситися мобільними лейкоцитами або ж поширювати по нервових волокнах [5]. Незалежно від механізмів інвазії вірусу у ЦНС можна виділити наступні стадії у розвитку захворювання — приєднання вірусу до клітин, пенетрацію його в чутливі клітини і індукування змін у цих клітинах.

Початкова запальна відповідь є імунологічно специфічною, основою її є популяція лімфоцитів, сенсibilізованих вірусом. Сенсibilізовані лімфоцити, ймовірно, реагують на вірус-специфічний білок, який дифундує або транспортується до просвіту поверхні ендотелію з подальшим проникненням у ендотеліальні клітини і вивільнення запальних цитокінів. Вважається, що основними імунними механізмами, скерованими на елімінацію збудника є формування специфічних цитотоксичних Т-лімфоцитів, продукція специфічних, антитіл В-лімфоцитами. Також

## НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

---

виявлено і локальний синтез імуноглобулінів внаслідок проникнення у ліквор В-лімфоцитів і трансформацію їх в плазматичні клітини [1;4].

Вірусні білки індуюють ендотелій мозкових капілярів до продукції ітерлейкіну-8 (IL-8) потужного хемоатрактанта лейкоцитів, вірус також індукує вироблення лейкотрієнів, метаболітів арахідонової кислоти, фактора активації тромбоцитів, які можуть приймають участь в запальних реакціях. Враховуючи ці дані вчені припускають, що під час асептичного менінгіту IL-8 відіграє важливу роль в запальних реакціях спільно з акумуляцією нейтрофілів у центральній нервовій системі [6].

Адгезія лейкоцитів до рецепторів ендотелію опосередкована селектинами та інтегрінами. Цей процес контролюється і основними прозапальними цитокінами фактора некрозу пухлин (ФНП- $\alpha$ ) і інтерлейкіну-1 (IL-1), які продукуються клітинами ендотелію мозкових судин, астроглії, мікроглії, епендими і які визначають як вираженість запальних реакцій в ЦНС так і стан гематоенцефалічного бар'єру.

Після розвитку у центральній нервовій системі (ЦНС) запальної імунної відповіді виникають зміни у гематоенцефалічному бар'єрі, завдяки цьому у ліквор надходять протеїни сироватки крові і імуноглобуліни. Альбумін ліквору вважають одним з найбільш вагомим маркерів порушення функції гематоенцефалічного бар'єру.

На відміну від серозних вірусних менінгітів, при бактерійних менінгітах центральною ланкою запальних захворювань мозку є міграція лейкоцитів з кровотоку через ендотелій і базальну мембрану в уражену тканину. У процесі виходу лейкоцитів з циркуляції в тканину, що відбувається протягом декількох хвилин, виділяють чотири етапи: 1) етап первинної адгезії під час якого відбувається повільний рух лейкоцита по поверхні ендотелію (т.з. «ролінг»); 2) етап активації лейкоцита і припинення його руху; 3) етап міцна адгезія лейкоцитів на поверхні ендотелію; 4) діapedез, або проникнення лейкоцита через ендотелій. Цей процес екстравазації контролюється хемотактичними цитокінами (хемокінами) [2;4].

Інтактна імунна відповідь є важливим механізмом кліренсу вірусу з центральної нервової системи; Т-клітинну відповідь багато вчених вважають більш вагомою, ніж В-клітинну. Недостатня імунна відповідь є результатом імунологічної толерантності, імунологічних дефектів або здатності вірусу уникнути імунного нагляду.

**Висновки.** Найвища захворюваність на серозні менінгіти спостерігалася у дітей віком 7–10 р. Більш ніж 50 % пацієнтів з лімфоцитарним плеоцитозом становили діти віком 6–10 р., серозні менінгіти з нейтрофільним плеоцитозом переважали у дітей віком 8–10 р. За результатами вірусологічного дослідження ліквору у частини хворих РНК ентеровірусів виявлено у  $84,0 \pm 7,33$  % хворих, у більшості з них

чинником хвороби були віруси ЕСНО-30 і Коксаки В1. У хворих з серозними менінгітами та домінуючим вмістом нейтрофілів у лікворі встановлено достовірні кореляційні співвідношення між загальною кількістю лейкоцитів крові і рівнем цитозу ліквору, водночас виявлено негативний кореляційний зв'язок між кількістю нейтрофілів у лікворі і кількістю паличкоядерних лейкоцитів у крові.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Волоха А. П. Серозні менінгіти у дітей // Современная педиатрия.-2014.- 1(57). — С.39–43.
2. Литвин Г. О., Хомин О. Я. Особливості перебігу ентеровірусної інфекції у дітей у Львівській області впродовж 2015 року // ScienceRise. Medical science. — 2016. — № 5. — С. 19–24
3. Мазанкова Л. Н., Гусева Г. Д., Моисеенкова Д. А., Крючкова Г. В. Современные возможности ликвородиагностики менингитов у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2014. —Т.59(5). -С.26–35
4. Усачова О. В., Миронова К. С., Фірюліна О. М., Сиволап В. К. Сучасні клініко-лабораторні особливості ентеровірусних менінгітів // Патологія. — 2014. — № 1. — С. 76–794.
5. Chadwick D. R. Viral meningitis // Br. Med. Bull. — 2006. — V10, N75–76. -P.1–14.
6. Ishiguro A., Suzuki Y., Inaba Y., Fukushima K., Komiyama A., Koeffler H. P., Shimbo T. The production of IL-8 in cerebrospinal fluid in aseptic meningitis of children // Clin Exp Immunol. -1997. — V.109(3). -P.426–30.

### Изменения ликвора у детей с серозными менингитами

**А. Б. Надрага, Г. О. Литвин, О. Я. Хомин**

**Львовский национальный медицинский университет  
имени Данила Галицкого, г. Львов**

**Вступление.** Серозные менингиты возникают преимущественно у детей первых 7 лет жизни, 80–90 % случаев серозных менингитов вызванные энтеровирусами.

**Цель.** Установить особенности серозных менингитов в зависимости от возраста детей и характера плеоцитоза ликвора

**Материалы и методы.** Ретроспективный анализ 98 медицинских карт стационарного больного детей возрастом 1 мес. — 18 лет. Анализ литературы.

**Результаты.** Характер цитоза ликвора зависел от возраста пациентов. В 84,0 ± 7,33 % этиологическим фактором были вирусы ЕСНО-30 и Коксаки В1. Установлено достоверные корреляционные соотношения между количеством лейкоцитов крови и плеоцитозом ликвора, количеством паличкоядерных лейкоцитов в крови и количеством нейтрофильных лейкоцитов в ликворе.

**Выводы.** Изменения в ликворе при серозных менингитах отражают иммунный ответ на наличие вируса, его обеспечивают клетки

## НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

---

эндотелия капилляров мозга и лейкоциты, проникли вследствие нарушения гематоэнцефалического барьера.

**Ключевые слова:** серозные менингиты, ликвор, энтеровирусы, дети.

### **Cerebrospinal fluid changes in children with aseptic meningitis**

**A. B. Nadraga, G. A. Lytvyn, O. J. Khomyn**

**Danylo Halytskyj Lviv National Medical University, Lviv**

**Introduction.** Aseptic meningitis usually occurs in children during the first 7 years, 80–90 % of aseptic meningitis is caused by enteroviruses.

**Aim.** To determine the particularities of aseptic meningitis depending on the children's age and character of the cerebrospinal fluid (CSF) pleocytosis

**Materials and methods.** A retrospective analysis of 98 medical records of the inpatient children aged 1 mon. — 18 years, literature review.

**Results.** CSF cytosis character is dependent on the age of the patients. In  $84,0 \pm 7,33$  % of cases the etiological factors were viruses: ECHO 30 and Coxsackie B1. A significant correlation was found between the blood white cells count and the CSF leukocytes count and the rod nuclear cells count and the neutrophilic leukocytes count in the cerebrospinal fluid.

**Conclusions.** Changes in CSF in case of aseptic meningitis reflect the immune response to viruses, it is provided by brain capillary endothelial cells and leukocytes that infiltrated through the blood-brain barrier.

**Key words:** aseptic meningitis, cerebrospinal fluid, enteroviruses, children.

#### ***Відомості про авторів:***

***Надрага Олександр Богданович*** — доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 54.

***Литвин Галина Орестівна*** — кандидат медичних наук, доцент кафедри дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 54.

***Хомин Олена Ярославівна*** — асистент кафедри дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Адреса: м. Львів, вул. Пекарська, 54.