

## Серозні менінгіти у дітей: розширення діагностичних можливостей

For cite: Aktual'naâ Infektologiâ. 2017;5(5):243-245. doi: 10.22141/2312-413x.5.5.2017.121638

**Резюме.** *Обстежені 42 дитини віком 12 міс. — 10 років, які були госпіталізовані з попереднім діагнозом «менінгіт». Аналізували симптоми захворювання, результати лабораторних досліджень крові, ліквору, активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) ліквору. Тяжкість хворих з серозними менінгітами оцінена за шкалою тяжкості AMSS. Було встановлено статистично вірогідно вищу активність лактатдегідрогенази ліквору у пацієнтів з серозними менінгітами. Активність ЛДГ залежала від рівня цитозу ліквору, концентрації в лікворі білка, загальної кількості лімфоцитів у периферичній крові, що вказує на можливість використання дослідження активності ЛДГ ліквору як додаткового показника у діагностиці серозних менінгітів у дітей.*

**Ключові слова:** діти; серозні менінгіти; лактатдегідрогеназа

### Вступ

Інфекційні хвороби нервової системи у дітей є однією з найважливіших проблем клінічної медицини. Актуальність дослідження серозних менінгітів різної етіології у дітей пов'язана з високою поширеністю цих захворювань, проблемами ранньої діагностики, диференціальної діагностики, обґрунтуванням патогенетичного лікування і прогнозуванням перебігу цього захворювання. У дітей серозні менінгіти здебільшого спричинені ентеровірусами; майже всі типи ентеровірусів схильні до нейроінвазії і спричиняють широкий спектр неврологічних проявів — від серозних менінгітів до менінгоенцефалітів і паралітичних захворювань.

**Мета дослідження:** дослідити особливості перебігу та удосконалити діагностику серозних менінгітів у дітей.

### Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 42 дитини віком 12 міс. — 10 років, які були госпіталізовані у Львівську обласну клінічну лікарню з попереднім діагнозом «менінгіт». Аналізували симптоми захворювання, результати лабораторних досліджень крові, ліквору в динаміці хвороби, результати вірусологічних досліджень ліквору. За даними дослідження ліквору серозний менінгіт діагностовано у 28 хворих, у 14 дітей встановлено діагноз «гостра респіраторно-вірусна інфекція, енцефалопатія». Окрім загальноприйнятих методів клінічного дослідження ліквору ми визначали активність лактатдегідрогенази

(ЛДГ) у лікворі за допомогою тест-систем фірми Roche Diagnostics на аналізаторі Cobas 6000. Тяжкість перебігу серозних менінгітів оцінена за 0–18-бальною шкалою AMSS (Hikita N., 2015) [1]. Дані опрацьовані програмою Statistica for Windows 8.0. Обчислювали статистичні величини: середнє арифметичне (M), середньоквадратичне відхилення (SD), вірогідність відмінностей між середніми величинами оцінювали за коефіцієнтом Стюдента. При розрахунку коефіцієнтів парної кореляції було використано метод Пірсона та Спірмена.

### Результати та обговорення

На час госпіталізації у стаціонар вік дітей групи 1 в середньому становив  $94,3 \pm 14,8$  міс., групи 2 —  $111,4 \pm 13,2$  міс. Основними симптомами захворювання у дітей, які знаходились під спостереження, були підвищення температури тіла і млявість (у 100 % хворих групи 1 і групи 2), сонливість (у 50 % дітей групи 1 і 100 % дітей групи 2), блювання (у 92,86 % хворих групи 1 і 78,57 % хворих групи 2), а також чітко виражені менінгеальні симптоми (ригідність м'язів потилиці, Кернінга, Брудзинського) — у 78,57 % хворих групи 1 і 64,29 % хворих групи 2. Щодо тривалості симптомів хвороби, тривалості менінгеальних симптомів діти групи 1 і 2 вірогідно не відрізнялися (табл. 1). Найбільш тривалі симптоми у цих пацієнтів — головний біль і ригідність м'язів потилиці. Гіпертермічний синдром спостерігався протягом  $2,29 \pm 0,52$  дня стаціонарного

лікування у хворих групи 1 та  $2,07 \pm 0,13$  дня — у дітей групи 2. За результатами оцінки тяжкості менінгіту середній бал за шкалою AMSS у дітей групи 1 становив  $6,21 \pm 1,88$  бала (межі коливання — від 3 до 14 балів). У 10 дітей (35,71 %) перебіг захворювання було розцінено як нетяжкий (сумарна оцінка за шкалою AMSS становила < 4 балів), у 13 дітей (46,47 %) — середньотяжкий (5–10 балів), тяжкий перебіг захворювання встановлено у 5 хворих (17,86 %) — сума балів за шкалою AMSS перевищувала 11 балів.

Рівень цитозу ліквору у дітей із серозними менінгітами (група 1) був невисоким і в середньому становив  $196,56 \pm 40,2 \cdot 10^6/\text{л}$  (табл. 2); у 53,57 % хворих цитоз було розцінено як лімфоцитарний, у 21,43 % — змішаний, лімфоцитарно-нейтрофільний, а у 25 % пацієнтів — нейтрофільний. У випадках лімфоцитарного цитозу ми спостерігали нижчий вміст клітин у лікворі ( $82,8 \pm 35,6 \cdot 10^6/\text{л}$ ) порівняно з пацієнтами з серозними менінгітами і нейтрофільним чи змішаним цитозом ліквору ( $405,0 \pm 159,3 \cdot 10^6/\text{л}$ ). У дітей групи 2 кількість клітин в лікворі була вірогідно нижчою і в середньому становила  $12,69 \pm 7,61 \cdot 10^6/\text{л}$  ( $p < 0,01$ ), у всіх хворих цієї групи цитоз був лімфоцитарний, а відносна кількість лімфоцитів у лікворі перебувала в межах 91–98 %. Вміст білка, цукру в лікворі перебував в межах норми і вірогідно у дітей групи 1 і 2 не відрізнявся.

Активність ферменту ЛДГ у лікворі хворих з серозними менінгітами становила  $31,36 \pm 5,30$  од/л, і цей показник був майже вдвічі вищим від рівня ЛДГ у дітей з енцефалопатіями ( $19,34 \pm 2,77$  од/л). Активність ЛДГ була прямо пропорційна вмісту білка в лікворі ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,005$ ), цитозу ліквору ( $r = 0,84$ ,  $p = 0,027$ ), також корелювала з вмістом кількості лейкоцитів у периферич-

ній крові ( $r = 0,56$ ,  $p = 0,01$ ). Активність ЛДГ статистично вірогідно залежала від віку пацієнтів, у старших дітей цей показник був вищим ( $r = 0,46$ ,  $p = 0,021$ ), однак не залежав від тяжкості перебігу серозних менінгітів.

Серозний менінгіт у дітей характеризується гострим початком, лихоманкою, появою менінгеальних симптомів, плеоцитозом у цереброспинальній рідині і відсутністю даних щодо бактерійної етіології захворювання. При запальних змінах у оболонках мозку може розвинути набряк мозку, підвищується внутрішньочерепний тиск, погіршується перфузія тканин мозку і знижується церебральний кровотік. Це сприяє гіпоксії мозкової тканини, порушенню обміну речовин, накопиченню в тканинах продуктів неповного окислення. Зростання концентрації молочної кислоти в нервових клітинах і лікворі сприяє зміні активності ферментів, що беруть участь в процесах обміну речовин, основним з цих ферментів є лактатдегідрогеназа.

Протягом багатьох років лікарі й вчені намагаються удосконалити діагностику нейроінфекцій, визначаючи, окрім загальноприйнятих, додаткові параметри спинномозкової рідини. Пропонувалося визначати концентрації лізоциму, імуноглобулінів, запальних цитокінів (фактор некрозу пухлини  $\alpha$ , інтерлейкін-6), хемокінів, продуктів перетворення арахідонової кислоти (простагландинів, тромбоксанів, лейкотрієнів), прокальцитоніну, амінотрансфераз, лактоферину. Ці дослідження привели до кращого, більш точного оцінювання ступеня тяжкості і перебігу запальних процесів у субарахноїдальному просторі, однак вони вимагають часу, значних ресурсів і добре оснащених лабораторій.

Активність ЛДГ у спинномозковій рідині було досліджено при різних захворюваннях центральної нер-

**Таблиця 1. Тривалість основних симптомів хвороби (дні) у дітей, які перебували під спостереженням**

Симптом	Група 1 (n = 28)		Група 2 (n = 14)	
	М	SD	М	SD
Біль голови	3,23	0,38	3,71	0,42
Блювання	1,25	0,28	1,17	0,17
Гіпертермія	2,29	0,52	2,07	0,13
Ригідність м'язів потилиці	2,92	0,47	2,40	0,68
Симптом Брудзинського	1,00	0,44	2,00	0,52
Симптом Керніга	1,17	0,44	2,00	0,52

**Таблиця 2. Результати дослідження крові, ліквору і активності ЛДГ ліквору**

Показник	Група 1 (n = 28)		Група 2 (n = 14)	
	М	SD	М	SD
Кількість лейкоцитів у крові ( $\times 10^6/\text{л}$ )	10,59	0,59	10,71	1,14
Швидкість осідання еритроцитів (мм/год)	14,06	1,48	12,07	1,84
Рівень білка в лікворі (г/л)	0,38	0,02	0,25	0,02
Концентрація цукру в лікворі (ммоль/л)	3,75	0,12	3,66	0,19
Рівень цитозу ліквору ( $\times 10^6/\text{л}$ )	196,56	40,2	12,69	7,61
Відносна кількість нейтрофілів ліквору	39,25	5,89	9,07	4,70
Відносна кількість лімфоцитів ліквору	60,75	5,89	90,93	4,70
Активність лактатдегідрогенази ліквору (Од/л)	31,36	5,3	19,34	2,77

вової системи. Зокрема, описано підвищення активності ЛДГ у лікворі хворих з ішемічним інсультом; цей фермент вважають добрим прогностичним фактором на ранніх стадіях судинних захворювань головного мозку. У наукових роботах доказано цінність визначення активності ізоферментів LDH1 і LDH2 у лікворі щодо виявленні метастазів пухлини в головному мозку навіть на їх ранніх стадіях [2], наведено діагностичну цінність визначення ЛДГ у диференціальній діагностиці менингоенцефалітів [3].

Водночас досить суперечливими є дані щодо визначення рівнів ЛДГ для диференціальної діагностики серозних і гнійних менингітів. Зокрема, у дослідженнях не відмічено зв'язку між кількісним вмістом бактерій у лікворі і рівнями ЛДГ.

Підвищення активності ЛДГ в лікворі є результатом як підвищеної проникності гематоенцефалічного бар'єра з надходженням ЛДГ у ліквор з крові, так і вивільнення цього ферменту з нервових клітин, лейкоцитів внаслідок дії бактерій і бактерійних токсинів. Однак надходження у ліквор ЛДГ з крові заперечує низка досліджень, згідно з якими активність ЛДГ і ізоферментів ЛДГ у лікворі є вищою, ніж у крові.

Збільшення активності лактатдегідрогенази в спинномозковій рідині при менингітах і пошкодженнях головного мозку є результатом ураження тканини мозку і відображає ступінь порушення обміну речовин [4].

Інші параметри цереброспінальної рідини (плеоцитоз, концентрація білка, глюкози) не завжди відповідають фактичній інтенсивності запального процесу. Більш надійним індикатором патологічного процесу є молочна кислота, але цей показник мало визначається у клінічній практиці [5].

## ВИСНОВКИ

Було встановлено статистично вірогідно вищу активність лактатдегідрогенази ліквору у пацієнтів з серозними менингітами. Активність ЛДГ залежала від рівня цитозу ліквору, концентрації в лікворі білка, загальної кількості лімфоцитів у периферичній крові. Це вказує на можливість використання дослідження активності ЛДГ ліквору як додаткового показника у діагностиці серозних менингітів у дітей.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## References

1. Hikita N, Seto T, Yamashita K, et al. Relationship between Severity of Aseptic Meningitis and Cerebrospinal Fluid Cytokine Levels. *Osaka City Med J.* 2015 Dec;61(2):63-71. PMID: 26995850.
2. Nussinovitch M, Finkelstein Y, Elishkevitz KP, et al. Cerebrospinal fluid lactate dehydrogenase isoenzymes in children with bacterial and aseptic meningitis. *Transl Res.* 2009 Oct;154(4):214-8. doi: 10.1016/j.trsl.2009.06.011.
3. Kępa L, Oczko-Grzesik B, Bledowski D. Evaluation of cerebrospinal fluid and plasma lactate dehydrogenase activity in patients with purulent, bacterial meningoencephalitis. *Przegl Epidemiol.* 2006;60(2):291-8. PMID: 16964681.
4. Quaglia A, Karlsson M, Larsson M, et al. Total lactate dehydrogenase in cerebrospinal fluid for identification of bacterial meningitis. *J Med Microbiol.* 2013 Nov;62(Pt 11):1772-3. doi: 10.1099/jmm.0.058156-0.
5. Dash PC, Patro D. Role of CSF CK, LDH, GGTP Enzyme Levels in Diagnostic and Prognostic Evaluation of Meningitis. *J Clin Diagn Res.* 2014 Jul;8(7):MC19-22. doi: 10.7860/JCDR/2014/9675.4615.

Отримано 03.10.2017 ■

Надрага О.Б., Хомин А.Я.

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

### Серозные менингиты у детей: расширение диагностических возможностей

**Резюме.** Обследованы 42 ребенка в возрасте 12 мес. — 10 лет, госпитализированных с предварительным диагнозом «менингит». Анализировали симптомы заболевания, результаты лабораторных исследований крови, ликвора, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ликвора. Тяжесть больных с серозными менингитами оценена по шкале тяжести AMSS. Была установлена статистически достоверно высшая активность лактатдегидрогеназы ликвора у пациентов с серозными

менингитами. Активность ЛДГ зависела от уровня цитоза ликвора, концентрации в ликворе белка, общего количества лимфоцитов в периферической крови, что указывает на возможность использования исследования активности ЛДГ ликвора в качестве дополнительного показателя в диагностике серозных менингитов у детей.

**Ключевые слова:** дети; серозные менингиты; лактатдегидрогеназа

A.B. Nadraga, O.Y. Khomyn

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

### Aseptic menigitis in children: extension of diagnostic possibilities

**Abstract.** Forty-four children aged 12 months — 10 years old hospitalized with a preliminary diagnosis of meningitis were observed. The symptoms of the disease, the results of laboratory blood tests, liquor, and the activity of LDH of the liquor were analyzed. The disease severity in patients with aseptic meningitis was estimated by AMSS severity scale. A statistically significantly higher activity of lactic dehydroge-

nase in patients with meningitis was determined. The activity of LDH depended on the level of CSF cytosol, the concentration of protein in the liquor, the total number of leukocytes in the peripheral blood, indicating the possibility of using the LDG activity of the liver as an additional indicator for the diagnosis of serous meningitis in children.

**Keywords:** children; serous meningitis; lactic dehydrogenase