

УДК 616.831.9–002.155–022.6–053.2–02-07

DOI: 10.15587/2313-8416.2015.45465

КРИТЕРИИ РАННЕЙ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ СЕРОЗНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

© Л. А. Ходак, В. И. Браилко, Т. И. Навет, О. В. Книженко, Н. И. Скрипченко

У 220 детей с серозным менингитом проанализированы клинично-anamnestические и лабораторные данные. На их основе, используя математический анализ с применением неоднородной последовательной процедуры Вальда-Генкина, разработаны алгоритмы ранней этиологической диагностики. Использование диагностических алгоритмов позволяет с высокой степенью надежности предположить этиологический фактор серозного менингита

Ключевые слова: дети, серозный менингит, энтеровирусы, герпесвирусы, клиника, лабораторная диагностика, диагностические алгоритмы

To improve early etiological diagnosis of serous meningitis in children, the differential diagnostic algorithms have been developed.

Methods. 220 children with serous meningitis (SM) aged 1 to 17 years were divided into 3 groups depending on the etiological factor:

1) enterovirus SM (n=130);

2) herpesvirus SM (n=14);

3) enterovirus SM combined with persistent herpes virus infection (n=76).

In the alternative groups of patients (in all combinations), the differential diagnostic significance of clinical and laboratory parameters has been evaluated by means of Wald-Genkin heterogeneous sequential procedure. All studied traits were divided into gradations and then differential diagnostic coefficients (DC) and diagnostic information (I) were obtained separately for the clinical indicators, CSF indicators and full blood count. The indicators were distributed in the descending order of their self-descriptiveness that, in future, taking into account the most significant of them, allowed to form a generalized diagnostic algorithms in each comparison group.

Results. Differential algorithmic diagnosis is obtained by means of algebraic summation of DC until the diagnostic threshold is reached. For 95 percent confidence level, the threshold sum is $DK \geq 13,0$. Etiologic diagnosis of SM involves the use of all three algorithms, that is, differentiation is conducted between SM herpesvirus, enterovirus etiology and SM enterovirus etiology in combination with persistent herpes virus infection. When reaching the diagnostic threshold in favor of certain etiology, the appropriate diagnosis is made. In case the diagnostic threshold for two etiological factors is reached, the final diagnosis is formulated on the basis of the differential diagnosis data.

Conclusions. The developed algorithms of early etiological diagnosis of SM in children are highly reliable ($\geq 95\%$) and minimize the number of indicators required for diagnosis with a given level of reliability

Keywords: children, serous meningitis, enteroviruses, herpesviruses, clinic, laboratory diagnostics, diagnostic algorithms

1. Введение

Нейроинфекции у детей представляют серьезную медицинскую и социальную проблему, в структуре которых ведущее место занимают серозные менингиты (СМ) [1–3]. Серозное воспаление ликвора может быть обусловлено как вирусами (энтеровирусы, герпесвирусы, вирус паротита, клещевого энцефалита, лимфоцитарного хориоменингита и др.), так и бактериями (боррелии, хламидии, лептоспиры, микобактерии туберкулеза) [1–4].

Ранняя этиологическая диагностика СМ у детей является одной из важных проблем, поскольку во многих случаях помогает избежать проведения различных необоснованных диагностических исследований и нерациональной при вирусных инфекциях антибиотикотерапии. Кроме того, ранняя этиологическая диагностика и своевременная адекватная противовирусная

терапия улучшает прогноз клинического течения и исход заболевания.

2. Обоснование исследования

В 50–70 % случаев этиологическими факторами СМ являются энтеровирусы [1, 5–7]. По данным большинства исследователей, энтеровирусные менингиты характеризуются гладким течением и благоприятным исходом заболевания [5, 7–9]. Одним из факторов, определяющих затяжное течение СМ, являются герпесвирусы, которые могут быть как этиологическим фактором заболевания, так и принимать участие в формировании микст-инфекции [10, 11]. У больных с герпесвирусной инфекцией СМ характеризуется тяжелым продолжительным течением с медленной санацией ликвора, частым развитием осложнений и остаточных явлений [10–12]. Исход заболевания определяет ранняя

этиологическая диагностика и адекватная противовирусная терапия в остром периоде заболевания [10]. Традиционно для лабораторной диагностики СМ применяют серологический и культуральный методы [13]. Эти методы трудоемки, требуют значительных временных затрат и позволяют судить о перенесенной инфекции ретроспективно. Применяемые в настоящее время лабораторные исследования (ПЦР, ИФА) значительно улучшили диагностику СМ [14], однако широкое их использование в практической медицине остается ограниченным. Известны способы дифференциальной диагностики бактериального и вирусного менингитов: на основании изучения свободнорадикального статуса ликвора у детей [15], по определению содержания лактоферрина в ликворе [16], по определению суммарной концентрации гаптоглобина в цереброспинальной жидкости [17], предложен тест определения лактозы [14]. Однако, из-за сложности в использовании, необходимости забора большого количества ликвора для исследования в практическом здравоохранении данные способы широкого применения не нашли. Критерии дифференциальной диагностики СМ в доступной литературе отсутствуют.

Анализируя вышеизложенное, актуальным является разработка алгоритмов ранней этиологической диагностики СМ, которые бы позволили в короткие сроки провести дифференциальную диагностику на ранней стадии заболевания с последующей возможностью назначения адекватной терапии с учетом этиологического фактора.

3. Цель исследования

Разработка алгоритмов ранней этиологической диагностики СМ у детей

4. Материалы и методы

В отделении нейроинфекций Областной детской инфекционной клинической больницы г. Харькова под наблюдением находился 341 больной с СМ (2010–2014 гг.) в возрасте от 1 года до 17 лет. Наиболее часто болели дети от 9 до 11 лет (26,1 %). В этиологической структуре преобладали вирусы (энтеровирусы – 60,4 %, герпесвирусы – 4,4 %), среди бактериальных агентов выделялись боррелии – 0,3 %, микобактерии туберкулеза – 0,3 %. В 34,6 % этиология СМ осталась не уточненной. Энтеровирусная этиология заболевания устанавливалась путем выделения РНК вируса методом ПЦР из спинномозговой жидкости (СМЖ) и/или проб фекалий. При обнаружении ДНК возбудителя методом ПЦР в СМЖ и антител к герпесвирусам, боррелиям в стадии лабораторной активности верифицировалась герпесвирусная и боррелиозная этиология заболевания. Процент этиологической расшифровки СМ зависел от применяемых методов обследования и значительно вырос с внедрением в практику метода ПЦР (2012–2014 гг.) – 76,3 % по сравнению с обследованием только культуральным и серологическими методами (2010–2011 гг.) – 46,9 % соответственно.

В зависимости от этиологии СМ больные были разделены на 3 группы:

- 1) энтеровирусным СМ (n=130);
- 2) герпесвирусным СМ (n=14);
- 3) энтеровирусным СМ в сочетании с персистирующей герпесвирусной инфекцией (n=76).

Всем пациентам было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование с учетом клиничко-anamnestических данных, эпидемиологического анамнеза. Определялась диагностическая значимость 28 показателей: клиничко-anamnestических (пол, возраст; наличие частых острых респираторных инфекций (ОРИ), инфекционного мононуклеоза, хронического тонзиллита, герпетических высыпаний на коже и слизистых в анамнезе; купание в водоеме и контакт с больным СМ накануне заболевания; манифестация клиничческих проявлений (сутки заболевания); лихорадка, кратность рвоты, наличие головной боли, судорог, дисфункции кишечника, выраженность менингеального синдрома и тяжесть при поступлении в стационар); ликворологических (цитоз, соотношение лимфоциты/нейтрофилы, показатели белка, глюкозы, хлоридов) и гематологических (показатели гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, СОЭ). В альтернативных группах больных во всех их взаимосочетаниях оценивали дифференциально-диагностическую значимость клиничко-лабораторных показателей с помощью неоднородной последовательной процедуры Вальда-Генкина. Все изучаемые признаки разбивались на градации и затем определялись дифференциально-диагностические коэффициенты (ДК) и диагностическая информативность (I) отдельно для клиничческих показателей, показателей СМЖ и клиничческого анализа крови. Показатели распределялись в порядке снижения их информативности, что, в последующем, с учетом наиболее значимых из них позволило сформировать диагностические алгоритмы в каждой из групп сравнения. При этом в алгоритм не включались показатели с очень низкой информативностью и те, которые не выявили диагностической значимости. Использование среднеарифметических величин значений диагностической информативности позволило дать комплексную оценку диагностической значимости отдельных видов обследования больных в каждой из сравниваемых групп. Проведена апробация надежности алгоритмов на группе обучения.

5. Результаты исследований

При проведении дифференциальной диагностики между энтеро- и герпесвирусным СМ все виды обследования больных выявили значимую диагностическую информативность, что позволило сформировать обобщенный диагностический алгоритм (табл. 1).

В пользу энтеровирусного СМ свидетельствуют: мужской пол больного, манифестация клиничческих проявлений в течение 3-х суток, наличие контакта с больным СМ, частые (≥ 5 раз в сутки) рвоты, возраст больного в диапазоне от 9 до 14 лет; относительно высокое содержание лимфоцитов (≥ 51 %) и глюкозы ($\geq 3,26$ ммоль/л) в СМЖ, цитоз $51-400 \cdot 10^6$ /л, уровень хлоридов в интервале $\leq 126,0$ ммоль/л и содержание белка в СМЖ $\leq 0,30$ г/л.

Таблица 1
Алгоритм дифференциальной диагностики
энтеровирусного и герпесвирусного СМ

Показатель	Градация показателя	ДК	I
ОРИ в анамнезе	редко часто	-6,0 +12,4	7,87
Лимфоциты в СМЖ, %	≤50 ≥51	+5,4 -6,5	3,51
Хлориды в СМЖ, ммоль/л	≤122 123-126 127-128 ≥129	-5,4 -2,3 +2,0 +9,8	2,18
Цитоз, *10 ⁹ /л	≤25 26-50 51-100 101-400 ≥401	+4,5 +3,0 -4,2 -6,2 0	1,73
Судороги	есть нет	+12,1 -1,1	1,68
Лейкоциты крови, *10 ⁹ /л	≤8,0 ≥8,1	-4,2 +3,2	1,48
Пол больного	мужской женский	-4,0 +3,0	1,33
Белок в СМЖ, г/л	≤0,30 ≥0,31	-2,6 +3,4	0,96
Глюкоза в СМЖ, ммоль/л	≤3,25 ≥3,26	+1,8 -4,2	0,81
Герпетические высыпания на коже и слизистых в анамнезе	есть нет	+8,2 -1,0	0,69
Манифестация клинических проявлений (сутки)	≤3 4-6 ≥7	-1,5 0 +5,6	0,61
Хронический тонзиллит	есть нет	+7,4 -1,0	0,59
Лимфоциты крови, %	≤20 21-50 ≥51	+2,0 -2,0 +3,8	0,59
Контакт с больным с СМ	есть нет	-3,4 +1,1	0,49
Инфекционный мононуклеоз в анамнезе	есть нет	+9,0 -1,0	0,45
Рвота (частота в сутки)	не было или 1-2 раза 3-4 ≥5	+1,0 0 -3,4	0,42
Возраст больного (лет)	≤4 5-6 9-14 ≥15	+1,8 0 -2,0 +2,3	0,39
Гемоглобин, г/л	≤130 ≥131	+1,8 -1,5	0,31
Палочко-ядерные нейтрофилы, %	1 2 ≥3	+1,0 0 -2,8	0,25

Примечание. Знак (+) свидетельствует в пользу герпесвирусного, а знак (-) в пользу энтеровирусного СМ

Для герпесвирусного СМ характерно: частые ОРИ в анамнезе, наличие судорог, герпетических высыпаний на коже или слизистых, инфекционного мононуклеоза в анамнезе, хронического тонзиллита, женский пол больного, манифестация клинических проявлений ≥7 суток от начала заболевания, отсутствие или нечастые (1-2 ра-

за в сутки) рвоты, возраст больного до 4-х или ≥15 лет; содержание лимфоцитов в СМЖ ≤50 %, цитоз ≤50*10⁹/л, уровень глюкозы ≤3,25 ммоль/л, белка ≥0,31 г/л и высокое (≥127 ммоль/л) содержание хлоридов.

При различении энтеровирусного СМ и СМ энтеровирусной этиологии в сочетании с персистирующей герпесвирусной инфекцией все виды обследования больных также выявили высокую диагностическую информативность, был сформирован обобщенный диагностический алгоритм (табл. 2).

Таблица 2
Алгоритм дифференциальной диагностики
энтеровирусного СМ и СМ энтеровирусной
этиологии в сочетании с персистирующей
герпесвирусной инфекцией

Показатель	Градация показателя	ДК	I
ОРИ в анамнезе	редко часто	-3,0 +12,2	4,17
Манифестация клинических проявлений (сутки)	1 2-3 4 ≥5	0 -2,0 0 +4,0	0,78
Пол больного	мужской женский	-2,6 +2,6	0,73
Гемоглобин, г/л	≤130 131-140 ≥141	+2,3 -1,5 -4,6	0,73
Хронический тонзиллит	есть нет	+7,8 -1,0	0,70
Лейкоциты, х10 ⁹ /л	≤6,0 6,1-10,0 ≥10,1	-1,0 +1,5 -7,2	0,64
Герпетические высыпания на коже или слизистых в анамнезе	есть нет	+7,8 -1,0	0,62
Возраст больного (лет)	≤6 7-15 ≥16	+1,5 0 -7,0	0,59
Хлориды в СМЖ, ммоль/л	≤118 ≥119 110-120 ≥121	+4,3 -1,1 0 +4,8	0,54
Купание в водоеме накануне заболевания	есть нет	+3,2 -1,0	0,34
Моноциты, %	1-2 3-6 ≥7	0 +1,0 -3,8	0,29
Белок в СМЖ, г/л	≤0,30 ≥0,31	+1,0 -2,8	0,28
Температура тела, °С	≤37,5 37,6-39,5 ≥39,6	-3,2 0 +3,6	0,27
Частота рвоты (раз в сутки)	нет или 1-2 3-6 ≥7	0 +1,8 -4,8	0,25
Сегментоядерные нейтрофилы, %	≤70 ≥71	+1,1 -2,0	0,25
Палочкоядерные нейтрофилы, %	1-2 3-4 ≥5	-1,0 -1,5 +3,6	0,25

Примечание: знак (+) свидетельствует в пользу СМ энтеровирусной этиологии в сочетании с персистирующей инфекцией, а знак (-) в пользу энтеровирусного СМ

Согласно значениям ДК, для СМ энтеровирусной этиологии в сочетании с персистирующей инфекцией характерно: частые ОРИ в анамнезе, манифестация клинических проявлений на 5-е и более сутки от начала заболевания, женский пол больного; наличие у больного хронического тонзиллита, герпетических высыпаний на коже или слизистых в анамнезе; положительные менингеальные знаки, частые рвоты в диапазоне 3–6 раз в сутки, гипертермия $\geq 39,6$ °С, возраст больного до 6 лет; содержание хлоридов ≤ 118 ммоль/л и белка $\leq 0,30$ г/л в СМЖ; в крови уровень гемоглобина ≤ 130 г/л; число лейкоцитов в диапазоне $6,1-10,0 \times 10^9$ /л; содержание моноцитов в пределах 3–6 %, сегментоядерных нейтрофилов ≤ 70 % и увеличение палочкоядерных нейтрофилов ≥ 5 %.

В пользу энтеровирусного СМ свидетельствуют: редкие ОРИ в анамнезе, манифестация клинических проявлений на 2–3-е сутки от начала заболевания, мужской пол больного, возраст больного ≥ 16 лет, температура тела $\leq 37,5$ °С, частые (≥ 7 раз в сутки) рвоты; уровень хлоридов ≥ 119 ммоль/л и белка $\geq 0,31$ г/л в СМЖ; в крови содержание гемоглобина ≥ 131 г/л; низкое ($\leq 6,0 \times 10^9$ /л) или высокое $\geq 10,1 \times 10^9$ /л число лейкоцитов, моноцитоз (≥ 7 %) и нейтрофилез (≥ 71 %).

При проведении дифференциальной диагностики между герпесвирусным СМ и СМ энтеровирусной этиологии в сочетании с персистирующей герпесвирусной инфекцией был сформирован следующий диагностический алгоритм (табл. 3).

В пользу СМ энтеровирусной этиологии в сочетании с персистирующей инфекцией свидетельствуют: возраст больного в диапазоне 7–14 лет, купание в водоеме накануне заболевания, контакт с больным СМ, частые ОРИ в анамнезе, температура тела в пределах $37,6-38,5$ °С, мужской пол больного; в СМЖ относительно невысокое содержание хлоридов (≤ 122 ммоль/л) и белка ($\leq 0,3$ г/л), цитоз в пределах $51-400 \times 10^6$ /л, высокое содержание лимфоцитов (≥ 51 %) и глюкозы ($\geq 3,26$ ммоль/л); в клиническом анализе крови число лейкоцитов в диапазоне $5,1-8,0 \times 10^9$ /л, содержание лимфоцитов ≥ 21 %, гемоглобина ≤ 120 г/л, СОЭ ≤ 20 мм/ч, содержание сегментоядерных нейтрофилов в пределах 51–70 %.

Герпесвирусный СМ определяют: наличие судорог, возраст больного ≥ 15 лет, температура тела $\leq 37,5$ °С и женский пол больного; в СМЖ высокое содержание хлоридов (≥ 127 ммоль/л), белка ($\geq 0,31$ г/л), относительно невысокое содержание лимфоцитов (≤ 50 %); значение цитоза в пределах $51-400 \times 10^6$ /л и глюкозы в диапазоне $2,76-3,25$ ммоль/л.

При проведении комплексной оценки диагностической значимости отдельных видов обследования больных в каждой из групп сравнения (рис. 1.) установлено, что при различии энтеровирусного и герпесвирусного СМ (I группа) показатели исследования спинномозговой жидкости выявили высокую ($\bar{I}=1,84$) информативность. Данные клиники также имели высокую диагностическую значимость ($\bar{I}=1,45$), однако в 1,3 раза оказались ниже первых. Для клинического анализа крови в целом характерна умеренная инфор-

мативность ($\bar{I}=0,58$), которая в 3,2 раза уступала таковой данным исследования спинномозговой жидкости и в 2,5 раза показателям клиники.

Таблица 3

Алгоритм дифференциальной диагностики герпесвирусного СМ и СМ энтеровирусной этиологии в сочетании с персистирующей инфекцией

Показатель	Градация показателя	ДК	I
Лейкоциты, * 10^9 /л	$\leq 4,5$	-3,2	4,90
	4,6–5,0	0	
	5,1–8,0	+5,8	
	8,1–9,0	-1,0	
	9,1–10,0	-7,6	
$\geq 10,1$	-9,1		
Лимфоциты СМЖ, %	≤ 50	-6,4	4,23
	≥ 51	+6,8	
Хлориды в СМЖ, ммоль/л	≤ 118	+6,0	2,20
	119–122	+3,0	
	123–126	0	
	127–128	-2,0	
	≥ 129	-8,2	
Цитоз, * 10^9 /л	≤ 50	-3,4	1,95
	51–400	+5,3	
	≥ 401	-4,0	
Белок в СМЖ, г/л	$\leq 0,10$	+4,0	1,34
	0,11–0,30	+2,6	
	$\geq 0,31$	-4,0	
Судороги	есть	-9,5	1,34
	нет	+1,2	
Возраст больного (лет)	≤ 6	0	1,19
	7–14	+2,0	
	≥ 15	-9,1	
Купание в водоеме накануне заболевания	есть	+5,2	0,85
	нет	-1,1	
Контакт с больным СМ	есть	+5,8	0,76
	нет	-1,1	
Лимфоциты крови, %	≤ 20	-3,4	0,67
	21–30	+2,0	
	31–50	+2,2	
	≥ 51	0	
Частота ОРИ в анамнезе	часто	+3,0	0,58
	редко	-1,8	
Глюкоза в СМЖ, ммоль/л	$\leq 2,75$	0	0,37
	2,76–3,25	-1,8	
	$\geq 3,26$	+3,4	
Сегментоядерные нейтрофилы, %	≤ 50	0	0,31
	51–70	+1,6	
	71–80	-1,1	
	≥ 81	-3,5	
Температура, °С	$\leq 37,5$	-3,2	0,28
	37,6–38,5	+1,8	
	$\geq 38,6$	0	
Гемоглобин, г/л	≤ 120	+2,0	0,27
	121–140	0	
	≥ 141	-3,2	
СОЭ, мм/ч	≤ 20	+1,0	0,25
	≥ 21	-2,8	
Пол	мужской	+1,5	0,25
	женский	-1,0	

Примечание: знак (+) свидетельствует в пользу СМ энтеровирусной этиологии в сочетании с персистирующей инфекцией, а знак (-) в пользу герпесвирусного СМ

При различении энтеровирусного СМ и СМ энтеровирусной этиологии в сочетании с персистирующей герпесвирусной инфекцией (II группа) данные клиники выявили близкую к высокой ($\bar{I}=0,94$) диагностическую значимость. Клинический анализ крови в этом плане уступал таковой клинике в два раза ($\bar{I}=0,48$), а исследования спинномозговой жидкости обнаружили самую низкую диагностическую ценность ($\bar{I}=0,41$).

При проведении дифференциальной диагностики между герпесвирусным СМ и СМ энтеровирусной этиологии в сочетании с персистирующей герпесвирусной инфекцией (III группа) было установлено, что самые высокие диагностические возможности характерны для показателей спинномозговой жидкости ($\bar{I}=2,02$). Информативность клинического анализа крови ($\bar{I}=1,12$) занимает второй ранг и уступает таковой спинномозговой жидкости в 1,8 раз. Последний ранг занимает умеренная диагностическая значимость данных клиники ($\bar{I}=0,75$).

Апробация надежности алгоритмов на группе обучения (n=133) показала (рис. 2), что в каждой из групп сравнения правильные диагнозы составили 94,3 %–91,5 %–90,3 %, неопределенные – 4,3 %–6,7 %–7,4 %, а ошибочные – 1,4 %–1,8 %–2,3 % случаев соответственно.

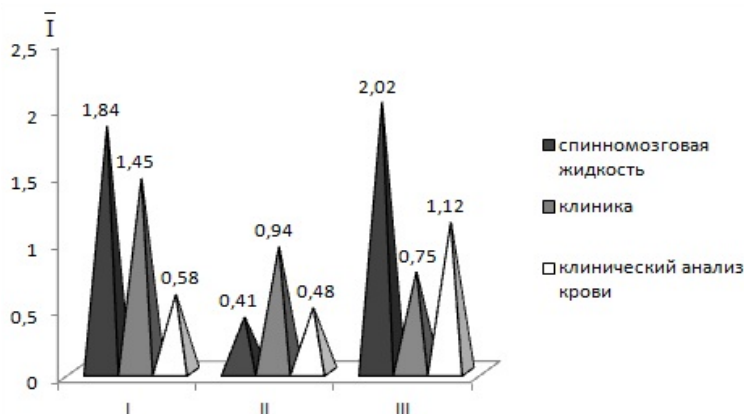


Рис. 1. Комплексная оценка диагностической информативности отдельных видов обследования больных

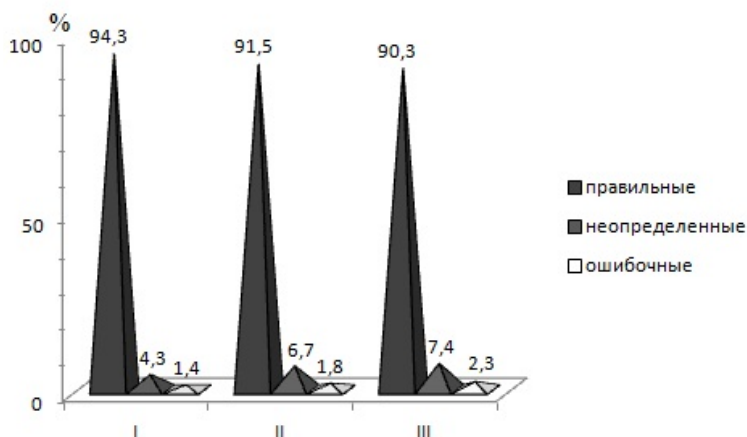


Рис. 2. Результаты апробации диагностических алгоритмов

6. Обсуждение результатов.

Дифференциальную диагностику с помощью алгоритмов осуществляют путем алгебраического суммирования ДК до момента достижения диагностического порога. Для 95 % уровня надежности порог составляет сумму $ДК \geq 13,0$. В случае если после суммирования ДК всех показателей алгоритма диагностический порог не достигнут, диагноз неопределенный.

В качестве примера работы с алгоритмом дифференциальной диагностики энтеровирусного и герпесвирусного СМ (табл. 1) приводим выписку из истории болезни. Больная З. (№ истории болезни 8139), 11 лет, поступила в Областную детскую инфекционную больницу г. Харькова на 6-е сутки заболевания с жалобами на повышение температуры тела до 38,9 °С, интенсивную головную боль, 2-кратную рвоту, онемение правой руки, шаткость походки, слабость, вялость. Из анамнеза известно, что девочка часто болеет ОРВИ, хроническим тонзиллитом с синдромом лимфаденопатии. Состояние при поступлении в стационар тяжелое за счет гипертонзионного синдрома, неврологической симптоматики. В неврологическом статусе: сглаженность правой носогубной складки, опущение правого угла рта, снижение мышечной силы в правой руке до 3 баллов, тремор правой кисти, шаткость походки, неустойчивость в позе Ромберга, промахивание при выполнении ПНП, менингеальные симптомы сомнительные.

По данным эхоэнцефалоскопии головного мозга – гипертонзия I степени (ВЧД 125 мм. вод. ст.). В ликворе выявлены воспалительные изменения (цитоз $47 \cdot 10^6/л$ (л 20, н 27) (л 20, н 27 %), белок 0,34 г/л, глюкоза 2,8 ммоль/л, хлориды 128 ммоль/л). В клиническом анализе крови: Нв 119 г/л, эр. $4,1 \cdot 10^{12}/л$, L $10 \cdot 10^9/л$, п/я 1%, с/я 82 %, э 0, Л 16 %, м 1 %, СОЭ 42 мм/ч. Методом ИФА в крови обнаружены Ig M к ЦМВ, Ig M и Ig G ге к ВГЧ 3 типа, методом ПЦР в ликворе – ДНК ЦМВ. Был установлен диагноз: Герпесвирусный менингоэнцефалит, обусловленный ассоциацией ЦМВ и ВГЧ-3, тяжелая степень. Вместе со стандартной терапией (ИТ, направленная на коррекцию гипертонзионного синдрома, нейропротекторы) в качестве стартовой этиотропной терапии ребенок получал герпевир в/в кап. на протяжении 7 дней с последующим переходом на прием внутрь до 2-х недель. На фоне терапии состояние ребенка улучшилось – температура тела нормализовалась, рвота со 2-х суток не повторялась, головная боль с 6-х суток не беспокоит, неврологическая симптоматика регрессировала на 6-е сутки пребывания в стационаре, ликвор санирован на 16-е сутки.

Обследование больной согласно алгоритма дало следующие результаты: ОРВИ в анамнезе – часто (+12,4); лимфоциты СМЖ – 20(+5,4); хлориды – 128 ммоль/л (+2,0); цитоз – $47 \cdot 10^6/л$ (+3,0); судороги – нет (-1,1); лейкоциты крови – $10 \cdot 10^9/л$ (+3,2); пол боль-

ного – женский (+3,0); белок в СМЖ – 0,34 г/л (+3,4); глюкоза в СМЖ – 2,8 ммоль/л (+1,8); герпетические высыпания в анамнезе – нет (-1,0); манифестация клинических проявлений от начала заболевания – 6-е сутки (0); хронический тонзиллит – есть (+7,4); лимфоциты крови – 16 % (+2,0); контакт с больным СМ – нет (+1,1); инфекционный мононуклеоз в анамнезе – нет (-1,0); рвота – 2 раза в сутки (+1,0); возраст больного – 11 лет (-2,0); гемоглобин – 119 г/л (+1,8); палочкоядерные нейтрофилы – 1 % (-1,0).

Алгебраическое суммирование ДК первых двух показателей алгоритма, позволяет достичь диагностического порога с надежностью 95 % ($\sum ДК = +17,8$). Знак (+) возле $\sum ДК$ позволяет диагностировать герпесвирусный СМ.

В качестве примера работы алгоритма дифференциальной диагностики энтеровирусного СМ и СМ энтеровирусной этиологии в сочетании с персистирующей герпесвирусной инфекцией (табл. 2) приводим выписку из истории болезни больного С., 6 лет (№ истории болезни 4154), который поступил в Областную детскую инфекционную больницу г. Харькова на 4-е сутки заболевания с жалобами на повышение температуры тела до 39,0 °С, интенсивную головную боль, 4-кратную рвоту, першение в зеве, слабость, вялость. Из анамнеза известно, что мальчик часто болеет ОРВИ, тонзиллитами. Эпиданамнез – накануне заболевания ребенок купался в море. Состояние при поступлении в стационар расценивалось как среднетяжелое за счет гипертензионного синдрома. Определялись катаральные явления в виде покашливания, гиперемии, явлений тонзиллита в зеве, отмечалось увеличение подчелюстных, шейных лимфоузлов. Менингеальные знаки при поступлении положительные. По данным эхоэнцефалоскопии головного мозга ВЧД 115 мм. вод. ст. В ликворе выявлены воспалительные изменения (цитоз $47 \cdot 10^6/л$ (л 20, н 27), белок 0,19 г/л, глюкоза 2,8 ммоль/л, хлориды 150 ммоль/л). В клиническом анализе крови: Нб 128 г/л, эр. $4,5 \cdot 10^{12}/л$, L $7,3 \cdot 10^9/л$, п/я 2 %, с/я 89 %, э 1, Л 6 %, м 2 %, СОЭ 35 мм/ч. Методом ПЦР из цереброспинальной жидкости и фекалий выделена РНК энтеровируса; методом ИФА в крови обнаружены Ig M и Ig G к ЦМВ. Был установлен диагноз: Энтеровирусная инфекция, серозный менингит, среднетяжелое течение. Цитомегаловирусная инфекция, реактивированная, респираторная форма. Наряду со стандартной терапией ребенок получал герпевир в/в кап. на протяжении 7 дней с последующим переходом на прием внутрь до 2-х недель. На фоне терапии состояние ребенка улучшилось – температура тела нормализовалась, рвота со 2-х суток не повторялась, головная боль с 3-х суток не беспокоит, катаральные явления регрессировала на 5-е сутки пребывания в стационаре, менингеальные знаки – на 9, лимфаденопатия – на 10; ликвор санирован на 14-е сутки.

Обследование больного согласно алгоритму дало следующие результаты: ОРВИ в анамнезе – часто (+12,2); манифестация клинических проявлений от начала заболевания – 4-е сутки (0); пол больного – мужской (-2,6); гемоглобин – 128 г/л (+2,3); хронический

тонзиллит – есть (+7,8); лейкоциты крови – $7,3 \cdot 10^9/л$ (+1,5); герпетические высыпания в анамнезе – нет (-1,0); возраст больного – 6 лет (+1,5); хлориды СМЖ – 150 ммоль/л (-1,1); купание в водоеме накануне заболевания – есть (+3,2); моноциты крови – 2 % (0); белок СМЖ – 0,19 г/л (+1,0); температура тела – 39 °С (0); частота рвоты – 4 раза (+1,8); сегментоядерные нейтрофилы – 89 % (-2,0); палочкоядерные нейтрофилы – 2 % (-1,0).

Алгебраическое суммирование ДК первых пяти показателей алгоритма позволило достичь диагностического порога – $\sum ДК = +19,9$. Знак (+) возле суммы ДК, свидетельствует в пользу микст-вирусного СМ. Дополнительное обследование больного подтвердило данный диагноз.

Проведение этиологической диагностики СМ предполагает использование всех трех алгоритмов, то есть проводится дифференцирование между СМ герпесвирусной, энтеровирусной этиологии и СМ энтеровирусной этиологии в сочетании с персистирующей герпесвирусной инфекцией. При достижении диагностического порога в пользу какой-то этиологии выставляется соответствующий диагноз. В случае если достигается диагностический порог для двух этиологических факторов, то анализируются данные дифференциальной диагностики между ними и устанавливается окончательный диагноз.

В качестве примера, приводим результаты диагностики больного С., 6 лет (№ истории болезни 4154), данные обследования которого приведены выше. Проведенная дифференциальная диагностика с помощью разработанных алгоритмов выявила следующие результаты:

- энтеровирусный и СМ энтеровирусной этиологии в сочетании с персистирующей инфекцией (+14,8) – в пользу СМ энтеровирусной этиологии в сочетании с персистирующей инфекцией;
- СМ энтеровирусной этиологии в сочетании с персистирующей инфекцией и герпесвирусный СМ (+15,8) – в пользу СМ энтеровирусной этиологии в сочетании с персистирующей инфекцией;
- герпесвирусный и энтеровирусный СМ (+22,2) – в пользу герпесвирусного СМ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в пользу СМ энтеровирусной этиологии в сочетании с персистирующей герпесвирусной инфекцией достигнуто два диагностических порога и один в пользу герпесвирусного СМ. Поэтому окончательный диагноз в пользу СМ энтеровирусной этиологии в сочетании с персистирующей инфекцией.

Низкая доля ошибочных диагнозов при апробации надежности алгоритмов (рис. 2) подтверждает высокую (≥ 95 %) надежность разработанных дифференциально-диагностических алгоритмов, что позволяет рекомендовать их для клинического применения.

7. Выводы

1. Разработанные алгоритмы ранней этиологической диагностики СМ у детей обладают высокой (≥ 95 %) надежностью и обеспечивают минимизацию

числа показателей, необходимых для диагностики с заданным уровнем надежности.

2. В пользу энтеровирусного СМ свидетельствуют: редкие ОРВИ в анамнезе, мужской пол больного; манифестация клинических проявлений в течение 3-х суток; наличие контакта с больным СМ, частые (≥ 5 раз в сутки) рвоты; возраст больного в диапазоне от 9 до 14 лет и ≥ 16 лет; лабораторные показатели разнятся и обладают диагностической значимостью только в группах сравнения.

3. Для герпесвирусного СМ характерно: частые ОРВИ в анамнезе; наличие герпетических высыпаний на коже или слизистых, инфекционного мононуклеоза в анамнезе, хронического тонзиллита; женский пол больного; манифестация клинических проявлений ≥ 7 суток от начала заболевания; наличие судорог; отсутствие или нечастые (1–2 раза в сутки) рвоты; возраст больного до 4-х или ≥ 15 лет; содержание лимфоцитов в СМЖ $\leq 50\%$, цитоз до $400 \cdot 10^6/\text{л}$, уровень глюкозы $\leq 3,25$ ммоль/л, белка $\geq 0,31$ г/л и высокое (≥ 127 ммоль/л) содержание хлоридов.

Группа СМ энтеровирусной этиологии в сочетании с персистирующей герпесвирусной инфекцией характеризуется неоднородностью, преобладанием показателей, характерных как для герпесвирусных, так и для энтеровирусных СМ в зависимости от группы сравнения.

Литература

1. Logan, S. A. E. Viral meningitis [Text] / S. A. E. Logan, E. Mac Mahon // *BMJ*. – 2008. – Vol. 336, Issue 7634. – P. 36–40. doi: 10.1136/bmj.39409.673657.ae
2. Волоха, А. П. Серозні менінгіти у дітей [Текст] / А. П. Волоха // *Современная педиатрия*. – 2014. – № 1. – С. 39–41.
3. Roos, K. L. Meningitis and encephalitis [Text] / K. L. Roos, J. E. Greenlee // *Continuum Litalong Learning Neurol*. – 2011. – Vol. 17, Issue 8. – P. 1010–1023. doi: 10.1212/01.con.0000407057.02414.a9
4. Симаченко, О. В. Изучение клинико-эпидемиологических и диагностических маркеров менингита у детей на современном этапе [Текст] / О. В. Симаченко, И. Г. Германенко, Т. И. Лисицкая // *Медицинская панорама*. – 2010. – № 8. – С. 17–23.
5. Скачков, М. В. Клинико-эпидемиологические аспекты энтеровирусных менингитов у детей [Текст] / М. В. Скачков, Н. Б. Денисюк // *Детские инфекции*. – 2011. – № 4. – С. 18–21.
6. Ешмолов, С. Н. Клинико-лабораторные особенности энтеровирусных менингитов у детей в современных условиях [Текст] / С. Н. Ешмолов, И. Г. Ситников, И. М. Мельникова // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2012. – № 3. – С. 38–42.
7. El Hiar, R. Enteroviral central nervous system infections in children of the region of monastir, Tunisia: diagnosis, laboratory findings of cerebrospinal fluid and clinical manifestations [Text] / R. El Hiar, S. Haddad, H. Jaïdane, D. Hober, M. Ben M'hadheb-Gharbi, M. Gullberg et al. // *Indian Journal of Virology*. – 2012. – Vol. 23, Issue 3. – P. 294–302. doi: 10.1007/s13337-012-0104-1

8. Korzhenevich, A. V. The clinic-laboratory characteristics of children enterovirus meningitis [Text] / A. V. Korzhenevich, E. V. Michaylova, I. G. Ereemeeva // 4th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID). – Warsaw, 2005. – P. 106.

9. Dumaidi, K. Enterovirus meningitis in Greece from 2003–2005: diagnosis, CSF laboratory findings, and clinical manifestations [Text] / K. Dumaidi, F. Frantzidou, A. Papa, E. Diza, A. Antoniadis // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. – 2006. – Vol. 20, Issue 5. – P. 177–183. doi: 10.1002/jcla.20129

10. Симованьян, Э. Н. Оптимизация терапии энтеровирусного менингита на фоне герпетических инфекций у детей [Текст] / Э. Н. Симованьян, Л. Ф. Бовтало, В. Б. Бовтало и др. // *Детские инфекции*. – 2009. – № 3. – С. 62–67.

11. Лебедюк, М. Н. Герпетическое поражение нервной системы [Текст] / М. Н. Лебедюк, М. Э. Запольский // *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. – 2011. – № 2. – С. 92–97.

12. Szychowska, Z. Herpes simplex meningoencephalitis in an infants observed during an epidemic of enterovial infections of the nervous system [Text] / Z. Szychowska, E. Kuchar, M. Sasiadek // *Pediatr. Pol.* – 1996. – Vol. 71, Issue 8. – P. 721–725.

13. Задорожна, В. І. Оцінка ефективності застосування вірусологічного методу для діагностики ентеровірусних інфекцій [Текст] / В. І. Задорожна, В. І. Бондаренко, І. В. Демчишина та ін. // *Профілактична медицина*. – 2008. – № 2. – С. 23–28.

14. Бойко, Л. Т. Современные методы лабораторной диагностики серозных менингитов [Текст] / Л. Т. Бойко // *Український вісник психоневрології*. – 2014. – № 2 (79). – С. 25–27.

15. Патент на изобретение RU 2339039 С1. Способ дифференциальной диагностики менингококкового и серозного менингита энтеровирусной этиологии на основании изучения свободнорадикального статуса ликвора у детей [Текст] / Новик Е. С., Протасеня И. И., Молочный В. П. – заявл. 15.06.07., опубл. 20.11.08.

16. Патент на изобретение RU 2323444. Способ дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных менингитов [Текст]: / Хохлова З. А., Конышева Т. В., Лыкова О. Ф., Захарова Е. В. – заявл 22.05.06., опубл. 27.04.2008.

17. Патент на изобретение RU 2 541 150 С1. Способ дифференциальной диагностики менингитов у детей [Текст] / Алексеева Л. А., Скрипченко Н. В., Мазаева Е. М., Бессонова Т. В., Вильниц А. А. – заявл 27.12.13., опубл 10.02.2015.

References

1. Logan, S. A. E., MacMahon, E. (2008). Viral meningitis. *BMJ*, 336 (7634), 36–40. doi: 10.1136/bmj.39409.673657.ae
2. Volokha, A. P. (2014). Serous meningitis in children. *Contemporary pediatrics*, 1, 39–41.
3. Roos, K. L., Greenlee, J. E. (2011). Meningitis and encephalitis. *Continuum Litalong Learning Neurol*, 17 (5), 1010–1023. doi: 10.1212/01.con.0000407057.02414.a9
4. Symachenko, O. V., Hermanenko, I. G., Lysytskaya, T. I. (2010). Izuchenye klynyko-epidemiologicheskikh i dyagnostycheskikh markerov menynhyta u detey na sovremennom etape [The study of clinical and epidemiological and diagnostic

markers of meningitis in children at the present stage]. Medical panorama, 8, 17–23.

5. Skachkov, M. V., Denysyuk, N. B. (2011). Klynyko-epidemiologicheskyye aspekty enterovirusnykh menynhytov u detey [Clinical and epidemiological aspects of enteroviral meningitis in children]. Children infections, 4, 18–21.

6. Eshmolov, S. N., Sytnykov, I. G., Mel'nykova, I. M. (2012). Klynyko-laboratornyye osobennosti enterovirusnykh menynhytov u detey v sovremennykh usloviyakh [Clinical and laboratory features of enteroviral meningitis in children in modern conditions]. Epidemiology and Infectious Diseases, 3, 38–42.

7. EL Hiar, R., Haddad, S., Jaïdane, H., Hober, D., Ben M'hadheb-Gharbi, M., Gullberg, M. et. al. (2012). Enteroviral Central Nervous System Infections in Children of the Region of Monastir, Tunisia: Diagnosis, Laboratory Findings of Cerebrospinal Fluid and Clinical Manifestations. Indian Journal of Virology, 23 (3), 294–302. doi: 10.1007/s13337-012-0104-1

8. Korzhenevich, A. V., Michaylova, E. V., Eremeeva, I. G. (2005). The clinic-laboratory characteristics of children enterovirus meningitis. 4th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID), 106.

9. Dumaidi, K., Frantzidou, F., Papa, A., Diza, E., Antoniadis, A. (2006). Enterovirus meningitis in Greece from 2003-2005: diagnosis, CSF laboratory findings, and clinical manifestations. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 20 (5), 177–183. doi: 10.1002/jcla.20129

10. Symovan'yan, E. N., Bovtalo, L. F., Bovtalo, V. B. (2009). Optymyzatsyya terapiyu enterovirusnoho menynhyta na fone herpetycheskykh infektsiy u detey [Optimization of therapy of enterovirus meningitis on the background of herpes infections in children]. Children infections, 3, 62–67.

11. Lebedyuk, M. N., Zapol'sky, M. E. (2011). Herpetycheskoe porazhenye nervnoy systemy [Herpetical lesions of the nervous system]. Ukrainian Journal of Dermatology, Venereology, cosmetology, 2, 92–97.

12. Szychowska, Z., Kuchar, E., Sasiadek, M. (1996). Herpes simplex meningoencephalitis in an infants observed during an epidemic of enteroviral infections of the nervous system. Pediatr. Pol., 71 (8), 721–725.

13. Zadorozhna, V. I., Bondarenko, V. I., Demchyshyna, I. V. (2008). Otsinka efektyvnosti zastosuvannya virusolohichnoho metodu dlya diahnozyky enterovirusnykh infektsiy [Evaluation of the effectiveness of virological method for the diagnosis of enteroviral infections]. Preventive medicine, 2, 23–28.

14. Boyko, L. T. (2014). Sovremennyye metody laboratornoy dyahnozyky seroznykh menynhytov [Modern methods of laboratory diagnosis of serous meningitis]. Ukrainian Journal psychoneurology, 2 (79), 25–27.

15. Novyk, E. S., Protasena, I. I., Molochniy, V. P. (2008). The method of differential diagnosis of meningococcal meningitis and serous enterovirus etiology by studying the status of free liquor in children. Patent of Russian for useful model. 2339039 C1; declared 15.06.07; published 20.11.08.

16. Khokhlova, Z. A., Konysheva, T. V., Lykova, O. F., Zakharova, E. V. (2008). A method for the differential diagnosis of bacterial and viral meningitis. Patent of Russian for useful model. 2323444; declared 22.05.06; published 27.04.2008.

17. Alekseeva, L. A., Skrypchenko, N. V., Mazaeva, E. M., Bessonova, T. V., Vyl'nyts, A. A. (2015). A method for the differential diagnosis of meningitis in children. Patent of Russian for useful model. 2 541 150 C1; declared 27.12.13; published 10.02.2015.

Дата надходження рукопису 13.05.2015

Ходак Лариса Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, кафедра детских инфекционных болезней, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61000

Браилко Виктория Игоревна, ассистент, кафедра детских инфекционных болезней, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61000
E-mail: BRAILKO-VI@rambler.ru

Навет Татьяна Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра детских инфекционных болезней, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Корчагинцев, 58, г. Харьков, Украина, 61000

Книженко Ольга Васильевна, кандидат медицинских наук, врач инфекционист детский, Областная детская инфекционная клиническая больница, пр. Героев Сталинграда, 160, г. Харьков, Украина, 61096

Скрипченко Наталья Ивановна, врач инфекционист детский, Областная детская инфекционная клиническая больница, пр. Героев Сталинграда, 160, г. Харьков, Украина, 61096