

Таким образом результаты применения генно - инженерной вакцины "Engerix - B" среди детей закрытого детского специализированного учреждения показали ее высокую иммуногенность, проявляющуюся в протективном действии в отношении НВ - вирусной инфекции.

Применение вакцины против ВГВ в условиях закрытого учреждения формирует иммунитет соответствующей потенциальной эффективности этой вакцины.

Дети, получившие вакцину против гепатита В и привитые против других инфекций по-разному отвечают на введение различных вакцин:

- дети, вакцинированные против гепатита В и получившие дифтерийно - столбнячно - коклюшную вакцину не сформировали специфический иммунитет к дифтерии и столбняку в $10,2 \pm 2,7 - 3,4 \pm 2,9\%$ случаев соответственно;

- дети, вакцинированные против гепатита В совместно с живыми вакцинами не сформировали иммунитетный ответ к кори и эпидемическому паротиту в $18 - 23\%$ случаев

Успешная вакцинопрофилактика гепатита В требует продолжения работы по определению наиболее оптимальных технологий иммунизации у детей с тяжелым поражением НС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аширова И.Р. Формирование иммунного ответа у детей раннего возраста, привитых против гепатита "В" и других инфекций: Автореф. дисс. ... канд.мед.наук. С.-Петербург, 1995. 22 с.
2. Ганебная Н.Е., Девятковская Т.С., Кетова И.Л., Харитонов А.Н. Некоторые вопросы эпидемиологии вирусных гепатитов в г.Екатеринбурге. /Сб. информационных материалов: Приоритетные проблемы инфекционной и неинфекционной патологии. Екатеринбург: 1997. С. 50 - 52.

3. Львов Д.К. Вирусные гепатиты от А до G и далее. /ЖМЭИ. 1997. № 1. С. 70-77.
4. Михайлов М.И. Осторожно: опасная инфекция. /Журн. Медицина для всех. 1997. 4 (5). С. 2 - 5.
5. Счастный Ж., Муляр И.С., Кузин С.Н. и др. Риск инфицирования вирусами гепатитов В и С воспитанников детских интернатных учреждений. /Журн. микробиол. 1996. 2. С. 29 - 32.
6. Шахильдян И.В. Стратегия вакцинопрофилактики гепатита в России. / Медицина для всех. 1997. 4 (5). С. 8 - 12.

Алла Александровна Голубкова,

доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии УГМА

УДК 616.981:616-053.2:616.232

ЭНТЕРОВИРУСНЫЕ МЕНИНГИТЫ У ДЕТЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ОПЫТ РЕАФЕРОН-ТЕРАПИИ

**О.П.Ковтун, Г.В.Кожарская,
Е.А.Камаева**

Уральская государственная медицинская академия

Энтеровирусные менингиты занимают значительный удельный вес в структуре детских нейронинфекций [4, 7]. Вспышки и эпидемии серозных менингитов ежегодно регистрируются в различных странах Европы и Азии [6, 7, 10]. Литературные данные свидетельствуют о том, что в США энтеровирусы занимают первое место среди возбудителей асептических менингитов [5]. До настоящего времени остаются недостаточно изученными патогенетические, иммунологические аспекты нейронинфекционных заболеваний, этиологически связанных с вирусами Коксаки и ЕСНО [2, 9]. Несовер-

шенство этнотропной терапии, частота отдаленных последствий болезни, отсутствие специфической профилактики и единой программы реабилитации детей, перенесших энтеровирусные менингиты, свидетельствуют о практической значимости этой проблемы для современной медицины [1, 3, 4].

Цель нашей работы заключалась в изучении эпидемиологических и клинико-иммунологических особенностей течения серозных менингитов, вызываемых вирусами Коксаки В и ЕСНО. Клинико-лабораторное обследование проводилось у 202 детей, госпитализированных в профильное отделение городской инфекционной больницы №4 г. Екатеринбург в 1993 - 1996 гг. Диагноз у всех больных верифицирован результатами вирусологических исследований (носоглоточные смывы, пробы фекалий, кровь, ликвор) с последующей постановкой серологических реакций с выделенным аутоштаммом. В работе представлены материалы клинико-статистического сопоставления двух групп пациентов: 1 группа - дети, больные менингитами, вызванными вирусами Коксаки В, - 103 чел, 2 группа - дети, больные менингитами,

вызванными ЕСНО- вирусами, - 99 чел.

Дети поступали в стационар с подозрением на энтеровирусные менингиты в летне-осенний период года, с апреля по октябрь. Анализ историй по дате заболевания позволил установить, что у 92,5% пациентов нейронинфекция наблюдалась в июне - сентябре, а максимальное количество случаев традиционно приходилось на август - 32,7%. Случаи энтеровирусных менингитов регистрировались во всех возрастных группах - от 1 года до 14 лет. Наиболее интенсивно в эпидемический процесс вовлекались организованные дети 4 - 14 лет (70,3%), причем в структуре заболевших преобладали мальчики. Среди больных не было зарегистрировано детей первого года жизни. В первые два дня от начала инфекции было госпитализировано 56,4% детей, на третий - четвертый 15,3% и в более поздние сроки 18,3% заболевших.

По данным вирусологических исследований у 66,8% больных изолированы вирусы Коксаки В и ЕСНО, которые составляли соответственно 33,3 и 66,7% (табл. 1). В исследуемых субстратах вирусы ЕСНО обнаруживались в 2 раза чаще, чем вирусы Коксаки В ($p < 0,05$).

Таблица 1

Частота выделения энтеровирусов (%±m)

Субстрат	Вид возбудителя				P	всего	
	Коксаки В		ЕСНО			абс.	%±m
	абс.	%±m	абс.	%±m			
н/глот.смыв	5	11,1±4,7	9	10,0±3,2	>0,05	14	10,4±2,6
фекалии	31	68,9±6,9	69	76,7±5,0	>0,05	100	74,0±3,8
н/глот.смыв + фекалии	9	20,0±6,0	12	13,3±3,5	>0,05	21	15,6±3,1
Всего	45	33,3±4,1	90	66,7±4,1	<0,05	135	

Как видно из табл. 1, энтеровирусы выделяли преимущественно из проб фекалий (74,0%), из носоглоточных смывов и одновременно из двух субстратов - соответственно от 10,4 и 15,6% детей. Спектр изолированных энтеровирусов был весьма разнообразным. Среди вирусов

Коксаки В преобладали штаммы В3 (54,5%), В5 (34,1%). В единичных случаях выявлялись штаммы В1, В4. В пейзаже ЕСНО - вирусов преобладали штаммы ЕСНО 30 (46,7%), ЕСНО 33 (20,0%). Значительно реже обнаруживались вирусы ЕСНО 9, 11, 20, 21, 27, 70.

Таблица 2

Частота клинических симптомов при энтеровирусных менингитах у детей.

Симптомы	Коксаки В (n=103)		ЕСНО (n=99)		p
	абс.	%	абс.	%	
Температура С°:					
до 37,0	5	4,8	17	17,2	<0,01
37,1- 38,0	35	34,0	46	46,5	>0,05
38,1- 40,0	63	61,2	36	36,4	<0,05
Головная боль	85	82,5	90	90,9	>0,05
Менингеальные симптомы:					
положительные	75	72,8	93	93,9	<0,05
отрицательные	28	27,2	6	6,1	<0,05
Рвота многократная	53	51,5	46	46,9	>0,05
Горизонтальный нистагм	16	15,5	4	4,0	<0,001
Равномерная гиперрефлексия	13	12,6	11	11,3	>0,05
Вялость	37	35,9	44	44,4	>0,05
Гиперемия слизистой зева	80	77,7	90	90,9	>0,05
Бледность кожных покровов	19	18,4	33	33,3	<0,05
Конъюнктивит	5	4,8	15	15,1	<0,05
Задержка стула	10	9,7	38	38,4	<0,001

Следовательно, по нашим данным, в последние годы менингиты энтеровирусной этиологии у детей чаще вызывались вирусами Коксаки В 3, 5 и ЕСНО 30, 33.

Клиника начального периода Коксаки В и ЕСНО- вирусных менингитов характеризовалась симптомами инфекционного токсикоза и церебральной гипертензии. Заболевание начиналось остро, с подъема температуры. Дети предъявляли жалобы на вялость, адинамию и снижение аппетита. На фоне температуры у заболевших появлялись общемозговые симптомы - головная боль различной интенсивности и многократная рвота. Частота клинических симптомов при Коксаки В и ЕСНО- вирусных менингитах, как показано в табл.2, оказалась сходной. Вместе с тем в клинической картине энтеровирусных менингитов выявлен ряд отличий. В клинике Коксаки В- вирусных менингитов отмечено более бурное начало заболевания, высокий уровень лихорадочной кривой и меньшая выраженность менингеальных симптомов. Полный менингеальный симпто-

комплекс наблюдался в 2 раза чаще соответственно у 20,4% и 46,5% детей.

Менингиты ЕСНО - вирусной этиологии чаще протекали при нормальной температуре, с более выраженными менингеальными и общинфекционными симптомами, такими как гиперемия зева, бледность кожных покровов, задержка стула.

Острый период заболевания характеризовался благоприятным течением. Период клинического выздоровления наступал к 7-10-му дню болезни. Продолжительность основных клинических симптомов оказалась одинаковой и составила при Коксаки В и ЕСНО - вирусных менингитах соответственно: головная боль - $3,5 \pm 0,2$ и $3,2 \pm 0,1$ дня; лихорадка - $5,0 \pm 0,33$ и $6,0 \pm 0,2$ дня, рвота - $2,1 \pm 0,14$ дня; менингеальные симптомы - $7,6 \pm 0,9$ и $6,4 \pm 0,7$ дня ($p > 0,05$).

В начальном периоде энтеровирусных инфекций, на первый-восьмой день болезни, как при Коксаки В, так и ЕСНО- вирусных менингитах в спинномозговой жидкости (СМЖ) наблюдался

Таблица 3

Иммунологические показатели при Коксаки В и ЕСНО- вирусных менингитах у детей 3- 6 лет (M±m)

Показатели *10 ⁹ /л	Коксаки В (n=18)				ЕСНО (n=22)				P1	P2
	1- 8 дн.		16- 23 дн.		1- 8 дн.		16- 23 дн.			
	М	m	М	m	М	m	М	m		
Г- л.	0,85*	0,1	1,13	0,19	1,2*	0,2	1,26	0,14	>0,05	>0,05
В- л.	0,16*	0,07	0,14*	0,04	0,63*	0,12	0,44	0,06	<0,05	<0,05
Тфр.	0,60*	0,08	0,69	0,13	0,99	0,02	1,18*	0,09	<0,05	<0,05
Тфч.	0,31*	0,04	0,43	0,08	0,37*	0,05	0,29*	0,03	>0,05	>0,05
НСТ	15,5	2,0	9,9*	2,5	15,0*	1,8	13,6	1,6	>0,05	>0,05
ЦИК	67,7	6,3	46,4	6,6	51,9	9,3	48,0	11,6	>0,05	>0,05
Комплексы	50,5*	7,4	43,4	1,1	43,6	2,2	36,8	4,9	>0,05	>0,05
JgG	10,7	1,0	9,5	1,0	10,0	0,8	9,0	0,8	>0,05	>0,05
JgM	1,1*	0,1	1,0	0,18	1,0	1,0*	1,1*	0,07	>0,05	>0,05
JgA	0,79	0,1	0,8	0,12	1,9*	0,68	1,5*	0,22	<0,05	<0,05

Примечание: * - достоверность различий показателей со здоровыми детьми (p<0,05).

P1- достоверность различий показателей первого исследования при Коксаки В и ЕСНО- вирусных менингитах

P2- достоверность различий показателей в динамике при Коксаки В и ЕСНО- вирусных менингитах

Таблица 4

Иммунологические показатели при Коксаки В и ЕСНО- вирусных менингитах у детей 7- 14 лет (M±m)

Показатели *10 ⁹ /л	Коксаки В (n=23)				ЕСНО (n=15)				P1	P2
	1- 8 дн.		16- 23 дн.		1- 8 дн.		16- 23 дн.			
	М	m	М	m	М	m	М	m		
Г- л.	0,90*	0,07	0,8*	0,09	0,97*	0,05	0,71*	0,14	>0,05	>0,05
В- л.	0,08*	0,01	0,08	0,01	0,07*	0,02	0,09*	0,02	>0,05	>0,05
Тфр.	0,5*	0,05	0,55*	0,05	0,42*	0,03	0,92	0,09	>0,05	<0,05
Тфч.	0,2*	0,03	0,26*	0,04	0,38*	0,05	0,45	0,05	<0,05	<0,05
НСТ	14,8*	1,9	16,33	3,0	18,3	2,0	11,1*	1,5	>0,05	>0,05
ЦИК	73,7	6,2	60,1*	7,4	38,5*	10,3	24,8*	1,3	>0,05	<0,05
Комплексы	49,1	1,9	47,5	6,1	45,0	1,1	39,8	2,5	>0,05	>0,05
JgG	14,7*	1,3	8,92	0,75	11,5	1,1	12,1	0,8	>0,05	<0,05
JgM	1,9*	0,3	1,45	0,13	1,28	0,1	1,6	0,2	<0,05	>0,05
JgA	1,7*	0,2	1,2	0,13	1,37	0,2	1,6	0,2	<0,05	>0,05

Примечание: * - достоверность различий показателей со здоровыми детьми (p<0,05).

P1- достоверность различий показателей первого исследования при Коксаки В и ЕСНО- вирусных менингитах

P2- достоверность различий показателей в динамике при Коксаки В и ЕСНО- вирусных менингитах

смешанный плеоцитоз с преобладанием до 51% нейтрофилов, при нормальном уровне белка. Число клеток в ликворе составило соответственно: $166,1 \pm 25,7 * 10^6$ и $136,2 \pm 14,8 * 10^6$ ($p > 0,05$). В период клинического выздоровления в СМЖ наблюдалось значительное снижение числа клеток, однако оно не достигало нормы: $13,8 \pm 1,1 * 10^6$ и $20,1 \pm 4,7 * 10^6$ ($p < 0,05$). Таким образом, клинико- ликворологическое сопоставление менингитов Коксаки В и ЕСНО- вирусной этиологии показало, что санация СМЖ значительно отстает от клинического выздоровления.

При иммунологическом исследовании в первые дни от начала инфекции во всех возрастных группах у больных Коксаки В- вирусными менингитами наблюдалось снижение популяции Т-, В-, Тфр-, Тфч- лимфоцитов, повышенное содержание IgM при нормальном уровне ЦИК (табл. 3, 4). У детей 7-14 лет отмечалось повышенное содержание IgG и IgA. В период регресса клинических симптомов наиболее выраженные отклонения иммунитета в группе детей 7- 14 лет регистрировались в виде В-, Тфр-, Тфч- лимфопении, снижения количества ЦИК. В стартовой характеристике иммунограммы на первый-восьмой день болезни (табл. 3, 4) при ЕСНО- вирусных менингитах содержание Т-, В-, Тфч- лимфоцитов оказалось ниже возрастной нормы ($p < 0,05$). Исключение составляли больные дошкольного возраста, у которых уровень Тфр- лимфоцитов соответствовал показателю здоровых детей. В динамике заболевания (16- 23-ий день) основные параметры иммунитета у пациентов 3- 6 лет достигали нормы, в то время как у школьников сохранялись Т-, В- лимфопения, снижение НСТ и уровня ЦИК. Сопоставление стартовых иммунограмм в группах больных Коксаки В и ЕСНО- вирусными менингитами показало, что начальный период болезни характеризовался однотипными изменениями, с преимущественной заинтересованностью Т- клеточного звена иммунитета. В ранние сроки

болезни у детей регистрировалось снижение абсолютного количества Т-, В-, Тфч- лимфоцитов. В дальнейшем, в период клинического выздоровления, характер иммунологических отклонений зависел от возраста детей: у школьников уровень Т- лимфоцитов чаще восстанавливался до показателя возрастной нормы, тогда как у больных школьного возраста регистрировалась Т- и В- лимфопения.

Проблема лечения энтеровирусных менингитов остается актуальной и сегодня. [4]. Отсутствие специфических противовирусных препаратов диктует необходимость поиска новых лекарственных средств [1, 2]. В последние годы в педиатрии широкое распространение получили интерфероны, обладающие иммунокорректирующим эффектом. К числу таких препаратов относится α - 2- рекомбинантный интерферон- реаферон (РЕА). Этот препарат использовался нами в комплексе патогенетической терапии наряду с дегидратационными, вазоактивными и ноотропными средствами у 18 больных с Коксаки В- вирусными менингитами. Для оценки эффективности реаферонотерапии результаты исследований сопоставлялись с данными в контрольной группе детей, не получавших РЕА. Реаферон назначался внутримышечно в дозе 500 тыс- 1млн МЕ однократно в течение 7-10 дней.

В группе детей, получивших РЕА, уменьшалась в 1,5- 2 раза длительность лихорадочного периода- $3,4 \pm 0,4$ дня против - $6,1 \pm 1,0$ дня, менингеальных симптомов- $4,4 \pm 0,7$ дня и $7,1 \pm 0,92$ дня, головной боли - $3,1 \pm 0,35$ дня и $5,1 \pm 0,6$ дня по сравнению с детьми, не получившими препарат ($p < 0,05$). Анализ состава СМЖ показал, что в группе детей, пролеченных РЕА, при повторной люмбальной пункции число клеток было достоверно ниже, чем в контрольной, и составило соответственно- $16,1 \pm 3,8 * 10^6$ и $24,4 \pm 1,5 * 10^6$ ($p < 0,05$). При иммунологическом исследовании нами выявлено, что содержание Т-, Тфр- лимфоцитов существенно увеличивалось у детей, получивших РЕА, и

достигало уровня возрастной нормы по окончании лечения. Вместе с тем в группе, детей не получавших РЕА, нормализации иммунологических показателей не наступало

Выводы

1. В последние годы энтеровирусные менингиты занимают ведущее место в структуре детских нейроинфекций, характеризуются летне-осенней сезонностью, вовлечением в эпидемический процесс организованных детей и преимущественным выделением от больных вирусов Коксаки В 3, 5 и ЕСНО 30, 33.

2. Острому периоду энтеровирусных менингитов свойственно многообразие клинических признаков. Несмотря на сходство ведущих симптомов болезни Коксаки В и ЕСНО-вирусным менингитом, им присущи клинические различия. При менингитах, этиологически связанных с вирусами Коксаки В, в начале нейроинфекции чаще регистрировались острое начало, фебрильная лихорадка, гипертермия, меньшая выраженность менингеального комплекса. Менингиты, вызванные ЕСНО-вирусами, чаще протекали с субфебрильной температурой, выраженными общеинфекционными и менингеальными симптомами.

3. При энтеровирусных менингитах у детей, независимо от их этиологических различий, в раннем периоде болезни отмечались однотипные изменения иммунного ответа в виде Т-, В-, Тфч-лимфопении. Отклонения иммунитета сохранялись длительно и не восстанавливались в период клинического выздоровления.

4. Назначение РЕА в комплексе патогенетической терапии острого периода энтеровирусных менингитов способствовало нормализации показателей клеточного иммунитета, сокращению длительности лихорадки, головной боли и менингеальных симптомов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронцов А.Л. / В кн. : Реаферон. Сб. материалов научн. конф. для врачей-

практиков. Новосибирск.1993. С. 27-36.

2. Денисов Л.А. Там же. С. 20-36.
3. Заплотная А.А. //Журн. неврол. и психиатр. 1992. Т. 92. В. 2. С. 39-40.
4. Фомин В.В., Чеснакова О.А., Ерман Б.А. и др. Энтеровирусные нейроинфекции у детей. Екатеринбург: 1991. С. 174.
5. Amiel C.// Left infec.microbiol.clin. 1994. N 9 (1-2). P. 9-10.
6. Druyts-Voets-E., Van-Renterghem-L., Gerniers-S.// J-Infect. 1993. № 27 (3): 311-6
7. Matsumoto-K., Hatano-M., Sudo-M., Kimura-Y. // J- Infect. 1995. N 31 (3).- P. 219-237.
8. Tang-RB., Chen-SJ., Wu-KG., Lee-BH., Hwang-B. // Chung-Hua-I-Hsueh-Tsa-ChihTaipei. - 1996. -N 57 (2). - P. 134-8.
9. Tatomirovic-Z., Bokun-R., Trajkovic-Z. // Vojnosanit- Pregl. 1995. N 52 (4). P. 349-54.
10. Wang Daiming, Zhao Guo-chang, Zhuang Shi-mei. // Chin.Med. J. 1993, N 10.- С.106.

Ольга Петровна Ковтун,

доктор медицинских наук, кафедра детских инфекций УГМА