

На правах рукописи

Широкова Александра Сергеевна

Клинико-лабораторные предикторы исходов
энтеровирусных менингитов у детей

14.01.11 - нервные болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства».

Научный руководитель:

Заслуженный деятель науки
Российской Федерации,
доктор медицинских наук, профессор

Скрипченко Наталья Викторовна

Официальные оппоненты:

профессор кафедры неврологии,
нейрохирургии и медицинской генетики
ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный
медицинский университет» Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор

Семенов Владимир Александрович

Доцент кафедры инфекционных болезней
ФГБОУ ВО «Пермский государственный
медицинский университет им. академика
Е.А. Вагнера» Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент

Сумливая Ольга Николаевна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (г. Владивосток).

Защита состоится «___» _____ 2019 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.01 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайте www.psm.ru, с авторефератом на сайтах www.psm.ru и www.vak.minobrnauki.gov.ru
Автореферат разослан «___» _____ 2019 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Мудрова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Энтеровирусные инфекции (ЭВИ) ввиду своей распространенности, отсутствия мер специфической профилактики и поражения преимущественно детей имеют важное медико-социальное значение (Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Мурина Е.А., 2012). В Российской Федерации наибольший уровень заболеваемости ЭВИ отмечается в Дальневосточном федеральном округе. В Хабаровском крае данный показатель в отдельные годы превышает средний по России, имеет четкую сезонность с пиком в конце лета (до 80% случаев). Среди клинических форм заболевания преобладает серозный вирусный менингит (Протасеня И.И. и соавт., 2017).

Наиболее уязвимыми к энтеровирусному менингиту (ЭВМ) оказываются дети, которые находятся в периоде пубертатного кризиса и важных когнитивных изменений, влияющих на дальнейшее формирование личности (Матюнина Н.В. и соавт., 2015). Наличие у данной группы пациентов отягощенного преморбидного фона может утяжелять течение и исход заболевания.

В связи с избирательным поражением ЭВИ детского населения, которое в силу ряда причин нельзя назвать практически здоровым, изучение клинко-лабораторных предикторов течения и исходов ЭВМ у детей и подростков имеет важное медико-социальное значение, как для Дальнего Востока, так и других регионов России, неблагоприятных по ЭВИ.

Степень разработанности темы исследования

При активном изучении влияния перинатальных повреждений нервной системы (НС) и синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (СНДСТ) на качество жизни детей и подростков (Нечаева Г.И., 2005, Геннова О.А., 2011) маркеры повреждения мозговой ткани, диагностическая и прогностическая ценность нейроспецифических белков при нейроинфекциях изучены недостаточно, что делает данное исследование актуальным не только в научном, но и практическом плане.

Цель исследования - изучить ближайшие и отдаленные исходы среднетяжелого течения энтеровирусного менингита у детей в Хабаровском крае и факторы, их модифицирующие.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические проявления острого периода и исходов в период ранней и поздней реконвалесценции у детей с энтеровирусным менингитом среднетяжелого течения.

2. Охарактеризовать вегетативный тонус и когнитивные функции у пациентов -реконвалесцентов энтеровирусного менингита среднетяжелого течения в различные периоды заболевания в зависимости от уровня плеоцитоза острого периода.

3. Оценить содержание белка S100 и нейронспецифической енолазы в крови детей в острый период энтеровирусного менингита и период ранней и поздней реконвалесценции в зависимости от уровня плеоцитоза в остром периоде заболевания.

4. Провести корреляционный анализ между содержанием нейроспецифических белков (белок S100 и нейронспецифическая енолаза), состоянием вегетативного тонуса и когнитивными нарушениями у реконвалесцентов энтеровирусного менингита.

5. Оптимизировать методы медикаментозной коррекции вегетативного статуса и когнитивных нарушений у реконвалесцентов энтеровирусного менингита.

Новизна исследования

Энтеровирусный менингит у детей в Хабаровском крае протекает изолированно ($76,57 \pm 2,5\%$), с преобладанием среднетяжелого течения ($92,31 \pm 1,58\%$) и характеризуется формированием в периоде ранней и поздней реконвалесценции когнитивных нарушений и расстройств вегетативного тонуса.

Выявлено, что на течение и исходы энтеровирусного менингита оказывает влияние преморбидный фон пациентов.

Установлено, что в периоде ранней и поздней реконвалесценции энтеровирусного менингита у детей сохраняется интрацеллюлярный дисбаланс за счет повышенного содержания нейроспецифического белка S100, что коррелирует с выраженностью вегетативных и когнитивных нарушений.

Было научно обосновано показание к назначению препарата релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100 детям с энтеровирусным менингитом для коррекции астеновегетативных нарушений в периоде ранней реконвалесценции.

Теоретическая и практическая значимость исследования

На основании выявленных особенностей течения энтеровирусного менингита у детей в Хабаровском крае, уточнения роли нейроспецифических белков в формировании резидуальных проявлений в периоде ранней и поздней реконвалесценции, актуализирована тактика диспансерного наблюдения за детьми-реконвалесцентами энтеровирусного менингита и предложено использование препаратов релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100 для коррекции астеновегетативных и когнитивных нарушений в данной группе пациентов.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось исследование применения методов научного познания, научных достижений отечественных и зарубежных исследователей, практических медицинских рекомендаций в области изучения инфекционных заболеваний нервной системы.

Объект исследования - 286 пациентов с энтеровирусным менингитом в возрасте от 10,1 до 17,0 лет (в том числе - 68 пациентов основной группы), а также 20 пациентов контрольной группы. Работа выполнена в дизайне открытого сравнительного ретро- и проспективного исследования с применением клинических, лабораторных и статистических методов. Диссертационное исследование включало несколько этапов. На первом этапе проведен анализ отечественных и зарубежных публикаций по теме исследования - изучено 291 наименование, в том числе 164 - отечественных и 127 - зарубежных. На втором этапе

выполнен ретро- и проспективный анализ клинико-лабораторных данных. На третьем этапе осуществлен анализ комплексного обследования пациентов, поступивших в стационар с энтеровирусными менингитом, и реконвалесцентов энтеровирусного менингита. Статистическая обработка результатов исследования выполнена с применением описательной статистики, многофакторного анализа, вычисления коэффициента парной корреляции Пирсона (r); корреляционного анализа с коэффициентом ранговой корреляции Спирмана [достоверная вероятность $> 0,95$ (95%); уровень значимости (вероятность ошибки) $< 0,05$ ($< 5\%$); достоверная вероятность $> 0,99$ (99%); уровень значимости (вероятность ошибки) $< 0,01$ ($< 1\%$)]. Статистические расчеты производили с использованием программной системы STATISTICA for Windows, версия 10.

Работа выполнена в соответствии с этическими нормами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 года № 266.

Протокол диссертационного исследования на тему «Клинико-лабораторная характеристика у подростков отдаленных исходов серозных менингитов в Хабаровском крае» был одобрен Комитетом по этике при ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 20.12.2013 г.).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Энтеровирусные менингиты у детей в Хабаровском крае в $92,31 \pm 1,58\%$ случаев имеют среднетяжелое течение. В периоде реконвалесценции у всех пациентов наблюдаются изменения вегетативного тонуса и когнитивные расстройства, степень выраженности которых коррелирует с особенностями преморбидного фона, возрастом, показателем плеоцитоза в остром периоде заболевания и содержанием нейроспецифических белков - нейронспецифической енолазы и белка S100.

2. Научно-обоснованным подходом к оптимизации исходов энтеровирусного менингита у детей является медикаментозная коррекция вегетативного то-

нуса и когнитивных расстройств с помощью препарата релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100.

Связь работы с научными программами, планами

Тема диссертации утверждена на заседании Ученого совета Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России) 28.11.2013. (протокол №8).

Диссертационная работа выполнена в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в рамках научно-исследовательской работы №007-04 «Клинико-лабораторная характеристика отдаленных исходов нейроинфекций у подростков и лиц молодого возраста».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 14.01.11 - «Нервные болезни» (медицинские науки), пунктам 2 (детская неврология), 7 (инфекционные заболевания нервной системы) и 20 (лечение неврологических больных и нейрореабилитация).

Личный вклад автора

Планирование разделов работы, определение методического подхода, разработка прогностических моделей, набор клинического материала (включая осмотр обследуемых пациентов, анкетирование детей и их родителей с целью оценки отдаленных исходов заболевания, взятие биологического материала для исследования), его интерпретация (работа с протоколами, ретроспективный и проспективный анализ клинико-инструментальных и лабораторных показателей у пациентов с ЭВМ и реконвалесцентов), статистическая обработка и обобщение материала диссертации выполнены лично автором.

Нейроиммунологические исследования проводились совместно с сотрудниками Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России.

Степень достоверности и апробации результатов работы

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается репрезентативным количеством наблюдений (68 пациентов основной и 20 пациентов контрольной группы, 286 медицинских карт стационарного больного), позволяющим проводить статистическую обработку и формулировать выводы.

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на заседании Ученого совета ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (протокол №9 от 29 ноября 2018 года).

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на конкурсе «Эстафета вузовской науки -2014, г. Москва» (проект признан победителем платформы «Неврология»), XVII краевом конкурсе молодых ученых и аспирантов (г. Хабаровск, 2015), первой Международной (русскоязычной) неврологической школе в Судаче «Инновации в клинической неврологии» (г. Судак, 2015), XX Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» (г. Санкт-Петербург, 2015), V Юбилейном Балтийском конгрессе по детской неврологии (г. Санкт-Петербург, 2015), V внутривузовском конкурсе научно-исследовательских и инновационных проектов студентов и аспирантов ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» (г. Хабаровск, 2016) - получен грант на исследования, XIX краевом открытом конкурсе-конференции молодых ученых (г. Хабаровск, 2017).

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность отделения нейроинфекций и органической патологии нервной системы, отделения медицинской реабилитации ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» им. А.К. Пиотровича министерства здравоохранения Хабаровского края, КГБУЗ «Клинический центр восстановительной медицины и реабилитации министерства здравоохранения Хабаровского края, КГБУЗ «Детский клинический центр медицинской реабилитации «Амурский» министерства здравоохранения Хабаровского края используются при проведении занятий со студентами 4-6 курсов и курсантами ФГБОУ ВО ДВГМУ МЗ

России на кафедрах поликлинической педиатрии с курсом детских инфекционных болезней, неврологии и нейрохирургии с курсом ФПК и ППС.

Публикации

Содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в автореферате, 12 работах соискателя, в том числе 8, - опубликованных в журналах, рецензируемых ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 143 страницах, содержит 22 таблицы, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 291 источник (164 отечественных и 127 иностранных авторов), списка сокращений.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В диссертационное исследование включено 68 детей в возрасте 10 - 17 лет, больных ЭВМ, и 20 пациентов контрольной группы, соответствующих основной группе по полу, возрасту и анамнезу жизни (из группы риска развития перинатальных поражений НС и СНДСТ), без воспалительных и травматических поражений НС, обострений хронических соматических заболеваний. Проанализированы архивные данные 286 медицинских карт стационарного больного ЭВМ, 118 медицинских карт ребенка из основной и контрольной групп.

Количественную оценку непараметрических показателей (общее состояние пациентов, выраженность общемозговых и менингеальных симптомов, преморбидные особенности и тяжесть их проявлений и др.) осуществляли при помощи балльной характеристики, предложенной Н.И. Моисеевой (1967, 1972), В.Г. Шматко и соавт. (1988) и усовершенствованной нами в процессе исследования, что позволило сформировать валидные основную и контрольную группы. Критерием включения в группу являлось отсутствие на момент исследования острых и обострения хронических заболеваний. Выполнен осмотр пациентов с ЭВМ в остром периоде заболевания, в периоде ранней и поздней реконвалесценции. Проведены анкетирование детей и родителей, сбор жалоб. Изучены соматический и неврологический статусы, состояние оперативной и долговременной вербальной памяти по методике А.Р. Лурия (тест «Запоминание 10 слов»), внимания - по методике Б. Бурдона, содержание маркеров повреждения мозговой ткани - белка S100 и нейронспецифической енолазы (NSE) в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов CanAg S100 EIA (Швеция). Дана сравнительная оценка лечебной эффективности препарата релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100 в раннем восстановительном периоде болезни у 20 пациентов методом «копи-пар» («больной - контроль»). Статистические расчеты производили с использованием программной системы STATISTICA for Windows, версия 10 на персональном компьютере.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические особенности острого периода ЭВМ изучены у 760 пациентов двух возрастных групп - «10,1-17,0 лет» (286 человек) и «5 -9 лет» (474). Изолированный менингит был диагностирован в $76,57 \pm 2,5\%$ случаев, преобладала среднетяжелая форма (92,3%). В возрастной группе «10,1 - 17,0 лет» чаще встречался второй вариант ЭВМ - с умеренными клиническими симптомами (90,9%), реже первый (классический) и третий (асимптомный или ликвороположительный) (7,7% и 1,4% соответственно). Заболевание возникало остро, с лихорадкой, сопровождалось менингеальными симптомами и отсутствием рвоты ($p < 0,05$). Реже встречались лимфаденопатия, функциональные нарушения сердечно-сосудистой системы, гиперемия лица и инъекция сосудов склер ($p < 0,001$).

У большинства пациентов (82,9%) к моменту выписки из стационара интратекальный воспалительный процесс не был купирован – отсутствовала нормализация клеточного состава цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), сохранялось изменение содержания белка (преимущественно в сторону его снижения), что подтверждало несоответствие клинического выздоровления морфологическому восстановлению НС.

В связи с широкой распространенностью в популяции СНДСТ и перинатальных поражений НС (Ракицкая Е.В. и соавт., 2010; Курзина Е.А. и соавт., 2013), у 68 детей были изучены преморбидные особенности и исходы среднетяжелого течения ЭВМ. В группе сравнения и группе контроля установлена высокая распространенность неблагоприятных преморбидных факторов: отягощенный акушерский анамнез (97,06%), резидуальные органические симптомы поражения НС (100%), СНДСТ 1-й (легкой) степени (100%) и синдром вегетативной дистонии - СВД (100%).

Так как вегетативная дезорганизация рассматривается как компонент СНДСТ, а усиление симпатoadреналового влияния считается характерной особенностью пубертатного периода и отражает общую возрастную активацию нейроэндокринной системы (Г.И. Нечаева и соавт., 2008; Н.Н. Заваденко, Ю.Е.

Нестеровская, 2012), с целью уточнения влияния среднетяжелого течения ЭВМ на течение пубертатного периода в обеих группах детей проведено исследование исходного вегетативного тонуса. Результаты, представленные в таблице 1, показали, что в группе реконвалесцентов ЭВМ во все периоды наблюдения в четыре раза чаще, чем в контрольной группе, выявлялась симпатикотония ($p < 0,05 - 0,001$), что позволило сделать вывод о вегетативной дистонии с преобладанием симпатикотонии как синдроме, характерном для периода ранней и поздней реконвалесценции ЭВМ.

Таблица 1 - Исходный вегетативный тонус (общая направленность вегетативных изменений) у пациентов основной и контрольной групп

Показатели (%)	Группы наблюдения			
	основная			контроль- ная - 4, n=20
	периоды наблюдения			
	ранняя реконвалесценция (1-й месяц) - 1, n=68	поздняя реконвалесценция (через 1 год), - 2, n=21	поздняя реконвалесценция (через 2 года), - 3, n=21	
Эйтония	-	-	-	
Дистония с преобладанием симпатикотонии	45,59±6,04*	42,86±11,07 [#]	42,86±11,07 [°]	10,0±6,88 * ^{#°}
Дистония с преобладанием ваготонии	11,77±3,91	14,29±7,83	14,29±7,83	15,0±8,19
Дистония смешанная	42,65±6,0	42,86±11,07	42,86±11,07	65,0±10,9 4

Примечание - Различия достоверны ($p < 0,05 - 0,001$): * - между 1 и 4; [#] - между 2 и 4, [°] - между 3 и 4

После выписки из стационара в период от 1-2 месяцев до 2-х лет у 85,29% обследованных детей отмечались перманентные астенические и эмоциональные расстройства, которые отсутствовали до настоящего заболевания. Незначительное отставание в учебе наблюдалось у 27,94% пациентов только в периоде ранней реконвалесценции. Достоверное снижение частоты встречаемости асте-

нических и эмоциональных расстройств ($p < 0,05 - 0,001$) свидетельствовало о прогрессивном улучшении состояния подростков на протяжении двух-трех лет от начала заболевания, однако более чем у половины реконвалесцентов период нейрореабилитации затягивался, что подтверждалось сохранением к концу периода наблюдения тех или иных жалоб (таблица 2).

Таблица 2 - Спектр жалоб (%) детей - реконвалесцентов ЭВМ в периоде ранней и поздней реконвалесценции

Жалобы (%)	Периоды наблюдения		
	Ранняя реконвалесценция(1-й месяц) - 1, n=68	Поздняя реконвалесценция(через 1 год), - 2, n=21	Поздняя реконвалесценция(через 2 года), - 3, n=21
Отсутствие жалоб	14,71±3,76* [#]	38,1±5,15*	42,86±5,25* [#]
Повышенная утомляемость	66,18±5,02 [#]	61,9±5,15 [°]	38,1±5,15 ^{#°}
Поведенческие нарушения	66,18±5,02* [#]	9,52±3,11*	4,76±2,26 [#]
Головные боли	57,35±5,24	61,9±5,15	52,38±5,29
Рассеянность внимания	38,24±5,15	38,1±5,15	28,57±4,79
Снижение памяти	35,29±5,07* [#]	4,76±2,26*	4,76±2,26 [#]
Незначительное отставание в учебе	27,94±4,76* [#]	-	-
Нарушения сна	19,12±4,17 [#]	28,57±4,79 [°]	4,76±2,26 ^{#°}
Метеозависимость	-	9,52±3,11*	19,05±4,16 [#]

Примечание - Различия достоверны ($p < 0,05 - 0,001$): * - между 1 и 2; [#] - между 1 и 3, [°] - между 2 и 3

Таким образом, в результате исследования были выявлены стабильные симптомы - рассеянность внимания, головная боль, появление метеозависимости в периоде поздней реконвалесценции. Их возникновению могли способствовать особенности вегетативного тонуса пациентов с ЭВМ (дистония с преобладанием симпатикотонии), преморбидные неврологические факторы (перинатальные поражения НС и СНДСТ), отсутствие приверженности к лечению у родителей (72,06% не обращались к врачу после выписки из стационара, 47,06% возобновили посещение детьми секций и факультативов), раннее воз-

вращение детей в образовательные учреждения, связанное слетне-осенней сезонностью заболевания. Возникновение указанных симптомов негативно влияло на ближайшие и отдаленные исходы ЭВМ и, как следствие, на качество жизни и психосоциальную адаптацию детей.

В связи с обнаруженным несоответствием клинического выздоровления и отсутствием нормализации клеточного состава ЦСЖ были изучены ближайшие и отдаленные исходы ЭВМ у 35 детей - реконвалесцентов ЭВМ среднетяжелого течения с разным плеоцитозом в остром периоде заболевания - до 100 кл/мкл (14 человек) и более 100 кл/мкл (21 человек), и у 20 пациентов контрольной группы. Обследование проводилось четырехкратно - в остром периоде, через один месяц после выписки из стационара и через один и два года. Обе группы были валидными по полу - преобладали мальчики (удельный вес девочек составил $14,29 \pm 9,35\%$ и $23,81 \pm 9,29\%$), возрасту ($11,43 \pm 0,28$ лет и $11,43 \pm 0,24$ лет), тяжести течения заболевания (ЭВМ средней степени тяжести), продолжительности лихорадочного периода ($4,79 \pm 0,54$ суток и $3,71 \pm 0,29$ суток), продолжительности сохранения менингеальных симптомов ($4,07 \pm 0,18$ суток и $4,09 \pm 0,38$ суток), основным показателям гемограммы - содержанию лейкоцитов в периферической крови [$(6,02 \pm 0,54) \times 10^9/\text{л}$ и $(6,55 \pm 0,42) \times 10^9/\text{л}$] и СОЭ ($13,71 \pm 2,36$ мм/ч и $12,29 \pm 1,4$ мм/ч), выраженности клинических проявлений заболевания ($2,68 \pm 0,35$ баллов и $3,0 \pm 0,37$ баллов) и частоте выявления вегетативных расстройств к моменту выписки пациентов из стационара ($64,29 \pm 12,81\%$ и $76,19 \pm 9,29\%$).

Статистически значимые различия у реконвалесцентов групп сравнения обнаруживались по таким показателям, как «содержание клеток в ЦСЖ» ($28,29 \pm 4,9$ кл/мкл и $287,0 \pm 25,67$ кл/мкл; $p < 0,001$), «содержание белка в ЦСЖ» ($0,17 \pm 0,02$ г/л и $0,26 \pm 0,03$ г/л, $p < 0,01$) к моменту выписки из стационара, а также «выраженность клинических проявлений заболевания в разгар болезни» ($8,93 \pm 0,18$ баллов и $11,43 \pm 0,15$ баллов, $p < 0,001$).

В таблице 3 представлены показатели уровня НСБ. Среднестатистические показатели содержания белка S100 в группах сравнения на всех этапах наблю-

дения были высокими и превышали таковые в контрольной группе в два и более раз ($p < 0,001$). Максимальные значения ($279,82 \pm 23,76$ нг/л в первой группе и $268,44 \pm 16,97$ нг/л - во второй группе) были зарегистрированы через один месяц после выписки пациентов из стационара и достоверно не отличались. Через 12 месяцев в основных группах отмечено снижение содержания белка S100 в периферической крови до $219,07 \pm 30,44$ нг/л и $222,77 \pm 28,59$ нг/л, соответственно, однако даже спустя два года после перенесенного ЭВМ данные показатели оставались достоверно выше, чем в контрольной группе ($149,17 \pm 24,4$ нг/л и $181,73 \pm 27,64$ нг/л, соответственно).

Среднестатистические показатели уровня NSE в остром периоде и в разные периоды реконвалесценции находились в пределах референтных значений. Достоверных различий с контрольной группой получено не было.

Проведенный корреляционный анализ обнаружил прямую среднюю связь между уровнем NSE и белка S100 в крови реконвалесцентов ЭВМ через один год ($r = 0,54$; $p < 0,05$) и через два года ($r = 0,57$; $p < 0,05$) после перенесенного заболевания; в периоде поздней реконвалесценции - прямую среднюю связь между выраженностью вегетативной дисфункции и уровнем NSE (через один год $r = 0,31$; $p > 0,05$; через два года $r = 0,49$; $p < 0,05$), а также связь между выраженностью вегетативной дисфункции и уровнем белка S100 - прямую сильную ($r = 0,78$; $p < 0,05$) и прямую среднюю ($r = 0,56$; $p < 0,05$) - через один и два года, соответственно.

При проведении нейропсихологического тестирования в группах сравнения у всех обследованных детей были выявлены соответствовавшие преморбидной патологии отвлекаемость, рассеянность внимания, неусидчивость. Достоверное снижение показателей оперативной памяти имело место только в период ранней реконвалесценции. Показатель «Отсроченное воспроизведение слов» к моменту выписки из стационара был хуже, чем в группе контроля ($p < 0,05 - 0,001$). Показатели отсроченного тестирования во второй группе были хуже, чем в первой ($p < 0,05$).

В таблице 4 представлены результаты исследования внимания по методике Б. Бурдона. Устойчивость внимания выше среднего в группах сравнения и в контрольной группе не зарегистрирована.

Таблица 3 - Содержание нейроспецифических белков у реконвалесцентов ЭВМ

Показатель	Визиты после перенесенного заболевания								3 группа (контроль) (n=20)
	При выписке из стационара		Через 1 месяц		Через 1 год		Через 2 года		
	1 группа (n=14)	2 группа (n=21)	1 группа (n=14)	2 группа (n=21)	1 группа (n=14)	2 группа (n=21)	1 группа (n=14)	2 группа (n=21)	
Содержание NSE, мкг/л	11,53±1,19	10,84±0,96	9,85±0,48	9,18±0,41	13,49±0,62	14,46±0,87	10,86±1,37	10,97±1,12	11,87±0,44
Содержание белка S100, нг/л	225,67±25,28°	255,44±21,97"	279,82±23,76°	268,44±16,97"	219,07±30,44°	222,77±28,59"	149,17±24,4°	181,73±27,64"	100,72±2,69°"

Примечание - Различия достоверны (p < 0,001): ° - между 1 и 3, " – между 2 и 3

Таблица 4 - Характеристика устойчивости внимания у пациентов групп сравнения (методика Б. Бурдона)

Показатели устойчивости внимания	Визиты после перенесенного заболевания								3 группа (контроль) (n=20)
	При выписке из стационара		Через 1 месяц		Через 1 год		Через 2 года		
	1 группа (n=14)	2 группа (n=21)	1 группа (n=14)	2 группа (n=21)	1 группа (n=14)	2 группа (n=21)	1 группа (n=14)	2 группа (n=21)	
Низкая, %	14,28±9,7*	47,62±11,17*"	-	14,29±7,83	-	9,33±6,5	-	-	15,0±11,18"
Ниже среднего, %	50,0±13,87	33,33±10,54	50,0±13,87	52,38±11,17	42,86±13,73	52,34±11,17	28,57±12,53	33,33±10,54	35,0±10,67
Средняя, %	35,72±13,29	19,05±8,75"	50,0±13,87	33,33±10,54	57,14±13,73	38,33±10,87	71,43±12,53	66,67±10,54	50,0±11,18"

Примечание - Различия достоверны (p < 0,05): * - между 1 и 2, ° - между 1 и 3, " – между 2 и 3

При выписке из стационара у пациентов в обеих группах преобладала низкая устойчивость внимания, которая была достоверно выше во 2 группе (плеоцитоз более 100 кл/мкл) ($47,62 \pm 11,17\%$) ($p < 0,05$). Это позволяет рассматривать плеоцитоз в ликворе « $101 < a \leq 500$ кл/мкл» и более как предиктор неблагоприятного исхода даже среднетяжелого ЭВМ.

Установлено наличие слабой положительной связи между содержанием белка S100 и объемом долгосрочной вербальной памяти в период ранней реконвалесценции и спустя один год ($r = 0,3$ и $r = 0,159$ соответственно, $p > 0,05$). Выявлена слабая отрицательная связь между объемом краткосрочной вербальной памяти и уровнем белка S100 при первом воспроизведении через два года после перенесенной нейроинфекции ($r = -0,33$; $p > 0,05$). Обнаружена слабая отрицательная связь между объемом краткосрочной вербальной памяти и уровнем NSE при первом и последнем воспроизведениях через один год ($r = -0,33$; $p > 0,05$) и через два года ($r = -0,48$; $p < 0,05$) после ЭВМ.

Для коррекции когнитивных и вегетативных нарушений у детей - реконвалесцентов ЭВМ мы использовали препарат релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100, как обладающий выраженным вегетостабилизирующим, ноотропным, анксиолитическим и нейропротекторным действием (Корабельникова Е.А., 2014).

Обследовано 32 ребенка с ЭВМ среднетяжелого течения, у которых плеоцитоз в ЦСЖ в разгар болезни превышал 100 кл/мкл и которым после выписки из стационара (с четвертой недели болезни) был назначен препарат релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100 по 1 таблетке 3 раза в день в течение двух месяцев. Основную группу составили 16 пациентов, получавших терапию по указанной выше схеме. Группа сравнения была сформирована по принципу «копи-пар» реконвалесцентов, не получавших какие-либо медикаментозные средства.

В результате исследования было установлено следующее: показатель содержания белка S100 в контрольной группе превышал среднестатистическую норму (90 нг/л); в острейшем периоде заболевания содержание белка S100 в

ЦСЖ было выше, чем в сыворотке крови; обнаружено увеличение содержания белка S100 в течение трех месяцев.

Пациентов с устойчивостью внимания выше среднего в группах сравнения обнаружено не было. После двухмесячного курса лечения с использованием препаратарелиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100 в основной группе показатель средней устойчивости внимания регистрировался 1,6 раза чаще ($p > 0,05$), а среднестатистические показатели достоверно не различались с таковыми в контрольной группе ($p > 0,05$).

ВЫВОДЫ:

1. Установлено, что у детей 10 - 14 лет среднетяжелое течение энтеровирусных менингитов характеризуется непродолжительным лихорадочным периодом, умеренными общемозговыми и менингеальными симптомами. У 82,9% пациентов к моменту выписки из стационара отсутствует нормализация клеточного состава ликвора. Плеоцитоз, превышающий 100 кл/мкл, является предиктором неблагоприятного течения энтеровирусного менингита.

2. Выявлено, что у $82,35 \pm 4,65\%$ детей имеет место преморбидная перинатальная и соматическая (синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани) патология, влияние которой на исходы среднетяжелого течения энтеровирусного менингита подтверждаются наличием средней прямой корреляционной связи между преморбидным фоном пациентов, точностью выполнения теста Б. Бурдона и шкальной характеристикой внимания ($p = 0,31$; $p < 0,05$).

3. У реконвалесцентов энтеровирусного менингита имеет место более высокое содержание белка S100 в сыворотке крови, чем в валидной контрольной группе, и выявляются корреляционные связи между уровнем нейронспецифической енолазы и белка S100, и выраженностью когнитивных и вегетативных нарушений на протяжении не менее двух лет.

4. Наиболее уязвимыми у детей с энтеровирусным менингитом среднетяжелого течения являются вегетативные и когнитивные функции. Клинически это проявляется стойкими расстройствами астенического характера и синдро-

мом вегетативной дистонии с преобладанием симпатикотонии. Когнитивные нарушения обнаруживаются преимущественно в периоде ранней реконвалесценции (при выписке из стационара и спустя один месяц после перенесенного заболевания), и более выражены у пациентов с плеоцитозом в цереброспинальной жидкости более 100 кл/мкл.

5. Препарат релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100, предложенный для коррекции всех типов вегетативных расстройств у детей, способствует восстановлению когнитивных функций путем оптимизации концентрации внимания и может быть использован в качестве медикаментозного корректора астеновегетативных расстройств и когнитивных функций у реконвалесцентов энтеровирусного менингита с высоким плеоцитозом в цереброспинальной жидкости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Диспансерное наблюдение реконвалесцентов энтеровирусного менингита рекомендуется проводить на протяжении двух лет после перенесенного заболевания, с обязательным исследованием вегетативного тонуса и когнитивных функций (с использованием теста Б. Бурдона и теста А.Р. Лурия) на первом месяце после выписки, через 1 и 2 года после перенесенного заболевания.

2. Пациентам с энтеровирусным менингитом среднетяжелого течения, протекавшего с плеоцитозом в цереброспинальной жидкости более 100 кл/мкл в остром периоде заболевания, рекомендуется определение содержания нейроспецифических белков (S100 и нейронспецифической енолазы) при выписке из стационара и в период ранней реконвалесценции (через 1 месяц). При обнаружении повышения белка S100 более 90 нг/мкл, рекомендуется назначение препарата релиз-активных антител к мозгоспецифическому белку S100 по схеме: 1 таблетка 3 раза в день в течение двух месяцев.

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ
ДИССЕРТАЦИИ**

В научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Широкова, А.С. Клинико-иммунологические особенности подростков - реконвалесцентов энтеровирусного менингита / А.С. Широкова, Т.А. Захарычева, М.Ю. Флейшман, Г.Г. Обухова // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. - 2018. - №2 (97). - С. 29-34.
2. Широкова, А.С. Клинические проявления энтеровирусного менингита у детей и подростков / А.С. Широкова, И.И. Протасеня, Н.В. Скрипченко и др. // Дальневосточный медицинский журнал. - 2017. - № 4. - С. 44-47.
3. Широкова, А.С. Особенности периода реконвалесценции у подростков, перенесших энтеровирусный менингит / А.С. Широкова, Н.В. Скрипченко, Т.А. Захарычева, И.И. Протасеня // Нейрохирургия и неврология детского возраста. - 2015. - №3 (45). - С. 19-24.
4. Яхиева-Онихимовская, Д.А. Роль нейроспецифических белков в диагностике неврологической патологии у дошкольников, родившихся на 34-37-й неделях гестации / Д.А. Яхиева-Онихимовская, О.А. Сенькевич, А.С. Широкова, О.И. Галянт // Вопросы практической педиатрии. - 2017. - № 4. - С. 49-53.
5. Скрипченко, Н.В. Нейронспецифическая енолаза и белок S100 - биомаркеры повреждений головного мозга. Состояние вопроса и клиническое применение / Н.В. Скрипченко, А.С. Широкова // Нейрохирургия и неврология детского возраста. - 2016. - №4 (50). - С. 16-25.
6. Широкова, А.С. Фармакокоррекция астеновегетативных нарушений у детей и подростков - реконвалесцентов энтеровирусного менингита / А.С. Широкова, Н.В. Скрипченко, Т.А. Захарычева, М.Ю. Флейшман // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. - 2018. - № 9 (104). - С. 48-51.
7. Широкова, А.С. Преморбидные особенности и исходы энтеровирусного менингита у подростков / А.С. Широкова, Т.Г. Маховская, Т.А. Заха-

рычева // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. - 2018. - № 2 (97). - С. 35-40.

8. Яхиева-Онихимовская, Д.А. Психофизическое развитие, содержание нейроспецифической енолазы и стресс-реализующих гормонов у «поздних недоношенных» детей в возрасте 4-6 лет / Д.А. Яхиева-Онихимовская, О.А. Сенькевич, А.С. Широкова // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. - 2018. - №4 (99). - С. 11-15.

Публикации в других изданиях

9. Захарычева, Т.А. Реабилитация подростков - реконвалесцентов по вирусным менингитам / Т.А. Захарычева, Н.В. Скрипченко, А.С. Широкова, И.И. Протасеня // Труды института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова РАМН. Медицинская вирусология. - 2015. - Т. 29. - №2. - С. 129.

10. Широкова, А.С. Течение и ближайшие исходы энтеровирусных менингитов у подростков / А.С. Широкова, И.И. Протасеня, Н.В. Скрипченко // Материалы XIII конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». - М. - 2014. - С.77-78.

11. Широкова, А.С. Клинико-эпидемиологические особенности течения энтеровирусных менингитов у подростков / А.С. Широкова, И.И. Протасеня, Н.В. Скрипченко // V Юбилейный конгресс по детской неврологии при поддержке ICNA. Сборник материалов конгресса / Под редакцией: профессора Гужевой В.И. СПб.: Издательство «Человек и его здоровье», 2015. - С. 402-403.

12. Широкова, А.С. Когнитивные функции у подростков, перенесших энтеровирусный менингит / А.С. Широкова // Научно-практическая конференция неврологов. XX Всероссийская конференция «Нейроиммунология. Рассеянный склероз». III Симпозиум «Современные возможности нейровизуализации»: материалы: СПб. - 2015. - С. 103.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД - артериальное давление

ВНС - вегетативная нервная система

НСБ - нейроспецифические белки

НС - нервная система

ПГИП - перинатальные гипоксически-ишемические повреждения

СВД - синдром вегетативной дисфункции / дистонии

СНДСТ - синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани

ЦНС - центральная нервная система

ЦСЖ - цереброспинальная жидкость

ЭВИ - энтеровирусные инфекции

ЭВМ - энтеровирусный менингит

NSE - нейронспецифическая енолаза

Подписано в печать2019.

Объем: 1,0 п.л.

Тираж 100 экз.

Заказ №

Отпечатано в типографии издательства ФГБОУ ВО ДВГМУ.

Адрес: 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35