

*Н.А. Назарьева^{1,2}, О.А. Бегина², Н.В. Гладчук², С.П. Кокорева¹,
В.Б. Котлова¹, А.К. Покатаева¹, О.А. Жданова¹*
**ФАРМАКОТЕРАПИЯ ЭНТЕРОВИРУСНЫХ МЕНИНГИТОВ
У ДЕТЕЙ**

¹ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России,
каф. клинической фармакологии, каф. детских инфекционных болезней;
²БУЗ ВО «Областная детская клиническая больница №2», г. Воронеж

Резюме. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 63 детей в возрасте от 1 года до 17 лет с серозным менингитом энтеровирусной этиологии, находившихся на лечении в специализированном отделении в осенне-зимний период 2013-2016 гг. Оценивались эффективность лечения по динамике регресса клинической симптоматики в острый период заболевания, наличие или отсутствие побочных эффектов фармакотерапии, проводился фармакоэкономический анализ стоимости лечения одного больного. Все пациенты получали противовирусную, антибактериальную, дегидратирующую терапию, ноотропы. Нежелательных побочных реакций терапии не наблюдалось. В 2013 году отмечен более рациональный подход к назначению лекарственных препаратов и соответствие стандарту лечения, что коррелировало с минимальной стоимостью лечения. В 2016 и 2017 годах проведенная фармакотерапия признана рациональной в 70% случаев. На основании клинико-фармакологического анализа разработан алгоритм лечения энтеровирусного менингита, позволяющий повысить эффективность терапии и уменьшить затраты на лечение.

Ключевые слова: дети, энтеровирусный менингит, рациональная фармакотерапия.

Актуальность. В последние 20 лет наблюдается тенденция к распространению заболеваний, вызванных энтеровирусами, увеличилась частота встречаемости менингитов энтеровирусной этиологии [1]. Заболеваемость серозными менингитами определяется региональными и климатическими особенностями, а также качеством клинической и лабораторной диагностики [2]. В 2011-2017 годах в разных регионах России наблюдалось увеличение заболеваемости серозными менингитами, так в Удмуртии пик заболеваемости приходился на 2015 год, в Белгородской области наблюдали детей с серозными менингитами в 2011-2013 гг., в Саратовской области – в 2016 году [2, 3, 4].

Энтеровирусные менингиты составляют 60-70% от общего числа инфекционных поражений центральной нервной системы (ЦНС) [2, 5]. В подавляющем большинстве случаев они имеют легкое и средне-тяжелое течение и благоприятный прогноз [6]. Стандарты лечения энтеровирусных заболеваний включают различные противовирусные препараты, кроме того в реальной клинической практике используются антибиотики, препараты, влияющие на функции ЦНС, что может увеличивать частоту побочных реакций фармакотерапии и стоимость лечения и способствовать росту резистентности бактериальной флоры [7].

Цель исследования - анализ фармакотерапии энтеровирусных менингитов в детском инфекционном стационаре и разработка мероприятий по ее оптимизации.

Материал и методы исследования. Проводился ретроспективный анализ историй болезни 63 детей, получавших лечение по поводу менингитов энтеровирусной этиологии, рассчитывалась стоимость курса лечения и одного койко-дня терапии. На основании фармакоэкономического анализа разработан алгоритм лечения

энтеровирусного менингита, позволяющий повысить эффективность терапии и уменьшить затраты на лечение.

В исследование включали детей в возрасте от 1 года до 17 лет, проходивших лечение в Областной детской клинической больнице №2 г. Воронежа по поводу менингитов энтеровирусной этиологии.

Критерии включения: клинически и лабораторно подтвержденный диагноз энтеровирусного менингита; средняя степень тяжести заболевания.

Критерии неисключения: наличие у ребенка сопутствующей соматической патологии (детский церебральный паралич, врожденный порок сердца и т.п.); наличие у ребенка сопутствующей инфекционной патологии; наличие серозного менингита другой этиологии.

Исследование проводили в течение трех эпидемических сезонов 2013, 2016 и 2017 годов. Оценка основных клинических симптомов и лабораторных данных пациента проводилась в течение периода стационарного лечения, который составлял около 3 недель. Оценивались эффективность лечения по динамике регресса клинической симптоматики в острый период заболевания, наличия или отсутствия побочных эффектов фармакотерапии, проводился фармакоэкономический анализ стоимости лечения одного больного.

Статистический анализ данных выполнен с использованием статистических программ. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, для сравнения показателей использовались непараметрические методы – критерии χ^2 , Манна-Уитни.

Полученные результаты и их обсуждение. Среди всех пациентов преобладали мальчики (от 73,3% до 78,9% в зависимости от эпидемического сезона). Возрастная структура заболевших детей отличалась в разные годы – в 2016 и 2013 годах преобладали школьники 7-16 лет (89,4% и 62,3% соответственно), в 2017 году – дети от 3 до 7 лет – 73,4%.

Все больные с серозным менингитом получали комплексное лечение: дегидратационную и дезинтоксикационную терапию с учетом тяжести состояния, противовирусную терапию, ноотропы, диуретики, витамины группы В, анальгетики, антибиотики по показаниям. Противовирусная терапия включала применение умифеновира или меглуминакридонацетата, с дегидратационной целью использовались ацетазоламид, фуросемид, манитол при выраженных симптомах внутричерепной гипертензии. После купирования симптомов интоксикации в терапию добавлялись ноотропы (пирацетам, глицин), витамины В1, В6. Для коррекции побочных эффектов ацетазоламида применялся калия и магния аспарагинат. В таблице представлена структура и частота назначения лекарственных препаратов детям с энтеровирусными менингитами.

Таблица.

Фармакотерапия у пациентов с энтеровирусными менингитами

Проводимая терапия	Число пациентов, абс. (%)		
	2013 (n=29)	2016 (n=19)	2017 (n=15)
Инфузионная терапия	16 (55,2)	16 (84,2)	14 (93,3)
Диуретики			
Ацетазоламид (диакарб)	29 (100)	18 (94,7)	14 (93,3)
Ноотропы			
Пирацетам	29 (100)	17 (89,5)	13 (86,7)
Глицин		3 (15,8)	
Кортексин			2 (13,3)
Антибактериальные препараты			
Цефтриаксон	20 (68,9)	19 (100)	100%
Противовирусные препараты			
Умифеновир	16 (55,2)	17 (89,5)	10 (66,7)
Интерферон альфа	1 (3,4)		1 (6,7)
Меглуминаакридонacetат	12 (41,4)	2 (10,5)	5 (33,3)
Витамины			
Цианкобаламин	16 (55,2)	17 (89,5)	15 (100)
Препараты калия			
Калия и магния аспарагинат	29 (100)	18 (94,7)	14 (93,3)
Стоимость медикаментозного лечения 1 больного, руб. (в ценах 2017 года)	847,5	912,0	1100,0

В 2013 году отмечен более рациональный подход к назначению лекарственных препаратов и соответствие стандарту лечения, по сравнению с 2016 и 2017 годами: все пациенты получали дегидратационную терапию, отмечалось более обоснованное назначение инфузионной и антибактериальной терапии.

В 2016 и 2017 годах проведенная фармакотерапия признана рациональной в 70% случаев. Лимфоцитарный характер плеоцитоза, отсутствие нейтрофильного сдвига в общем анализе крови у 30% пациентов свидетельствовало о необоснованном назначении антибактериальной терапии. Длительность антибактериальной терапии составляла 5-7 суток. Увеличение частоты использования антибактериальных препаратов и инфузионной терапии приводило к увеличению стоимости лечения пациентов.

У 3 пациентов (в 2013 и 2017 годах) одновременно назначались препараты со сходным механизмом действия (меглумина акридонacetат и умифеновир, пирацетам и глицин). В 2016 и 2017 годах были пациенты, которые не получали патогенетически обоснованную дегидратационную терапию препаратом ацетазоламид.

Неблагоприятных побочных реакций на фоне проводимой терапии не выявлено. Все дети выписаны с клиническим выздоровлением на 14-15 сутки.

В настоящее время существуют стандарты лечения энтеровирусной инфекции и серозного менингита [7, 8]. Основными группами препаратов являются: противовирусные препараты, антигистаминные, нестероидные противовоспалительные препараты, а так же дезинтоксикационная терапия. При паралитической или полиомиелито подобной форме заболевания дополнительно назначают ингибиторы антихолинэстеразы и глюкокортикостероиды.

Энтеровирусная инфекция в большинстве случаев имеет легкое течение и сопровождается быстрым выздоровлением, но указанные вирусы могут вызывать и тяжелые осложнения. У большинства противовирусных препаратов мало исследований по эффективности применения при энтеровирусной инфекции. Меглуминаакридонат и умифеновир, кроме противовирусного действия, обладают иммуномодулирующими свойствами, стимулируют выработку интерферонов, что позволяет использовать их в терапии вирусных инфекций [9].

Для оптимизации лечения, снижения риска развития антибиотикорезистентности, рационального расходования денежных средств в стационаре разработан алгоритм ведения пациентов с серозными менингитами энтеровирусной этиологии.

Выводы. Фармакотерапия пациентов с серозными менингитами энтеровирусной этиологии должна включать противовирусную и дегидратирующую терапию.

Назначение антибактериальных препаратов необходимо проводить при наличии признаков бактериальной инфекции.

Исключение препаратов однонаправленного действия из групп ноотропных и противовирусных препаратов позволит уменьшить полипрагмазию и стоимость лечения больного.

Литература.

1. Серозные менингиты у детей: новые подходы к терапии / Н.В. Скрипченко [и др.] // Вопросы современной педиатрии. 2005. Т. 4, № 4. С 11-16.
2. Попова Н.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика серозных менингитов у детей раннего и дошкольного возраста / Н.М. Попова, М.А. Зямбахтина, Л.И. Хузина // Синергия наук. – 2018. - № 23. – С. 920-923.
3. Клинико-эпидемиологическая характеристика серозных менингитов у детей в Белгородской области / А.А. Агаркова [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2015. - № 4 (201). – С. 65-68.
4. Сидельникова Э.С. Особенности клинических проявлений энтеровирусной инфекции у детей / Э.С. Сидельникова, А.М. Пархоменко, П.А. Железников // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7, № 6. – С. 1005.
5. Энтеровирусные менингиты у детей: современные подходы к диагностике и лечению / Г.П. Мартынова [и др.] // Детские инфекции. – 2018. Т. 17, № 3. С. 11-16.
6. Энтеровирусные инфекции и менингит у детей / А.С. Шишов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 2. – С. 9-15.
7. Куприна Н.П. Рабочий протокол ведения больных энтеровирусными менингитами / Н.П. Куприна, С.П. Кокорева // Детские инфекции. – 2005. Т.4, № 2. С. 53-56.
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 года N 779н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при серозном менингите средней степени тяжести» [Электронный ресурс]. – Москва, 2012. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8550-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-9-noyabrya-2012-g-779n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-detyam-pri-seroznom-meningite-sredney-stepeni-tyazhesti>
9. Оптимизация терапии энтеровирусного менингита на фоне герпетических инфекций у детей / Э.Н. Симованьян [и др.] // Детские инфекции. 2009. - № 3. С. 62-67.

Abstract.

*N.A.Nazarieva^{1,2}, O.A.Begina², N.V.Gladchuk²,
S.P.Kokoreva¹, V.B.Kotlova¹, A.K.Pokataeva¹, O.A.Zhdanova¹*

PHARMACOTHERAPY OF ENTEROVIRAL MENINGITIS IN CHILDREN

¹Voronezh State Medical University, ²Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No. 2

A retrospective analysis of case histories of 63 children aged 1 to 17 years with serous meningitis of enterovirus etiology, who were treated in a specialized department during the autumn-winter period of 2013-2016, was carried out. Effectiveness of the treatment was assessed according to the dynamics of regression of clinical symptoms during the acute period of the disease, presence or absence of side effects of pharmacotherapy; a pharmacoeconomic analysis of the treatment cost per patient was carried out. All patients received antiviral, antibacterial and dehydrating therapy, nootropics. No adverse side effects of the therapy were observed. A more rational approach to prescribing drugs and compliance with the standard of the treatment were noted in 2013 which correlated with the minimum treatment cost. In 2016 and 2017 the pharmacotherapy conducted was recognized as rational in 70% of the cases. A treatment algorithm for enterovirus meningitis is developed based on the clinical and pharmacological analysis which makes possible to increase effectiveness of the therapy and reduce the treatment cost.

Keywords: children, enterovirus meningitis, rational pharmacotherapy.

References.

1. Serous meningitis in children: new approaches to therapy / N.V. Skripchenko [et al.] // *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2005. Vol. 4, N 4. P. 11-16.
2. Popova N.M. Clinical and epidemiological characteristics of serous meningitis in children of early and preschool age / N.M. Popova, M.A. Ziambkhtina, L.I. Huzina // *Sinergiya nauk*. – 2018. – N 23. – P. 920-923.
3. Clinico-epidemiological characteristics of serous meningitis in children in the Belgorod region / A.A. Agarkova [et al.] // *Scientific bulletins of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacia*. – 2015. – N 4 (201). – P. 65-68.
4. Sidelnikova E.S. Characteristic of clinical manifestations of enterovirus infection in children / E.S. Sidelnikova, A.M. Parhomenko, P.A. Zheleznykov // *Bulletin of Medical Internet Conferences*. – 2017. – Vol. 7, N 6. – C. 1005.
5. Enteroviral meningitis in children: modern approaches to diagnosis and treatment / G.P. Martynova [et al.] // *Children infections*. 2018. Vol. 17, N. 3. P. 11-16: <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-11-16>.
6. Enterovirus infections and meningitis in children / A.S. Shyshov [et al.] // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. – 2016. – Vol. 116, N 2. – P. 9-15.
7. Kuprina N.P. Working protocol for management of patients with enteroviral meningitis / N.P. Kuprina, S.P. Kokoreva // *Children Infections*. – 2005. Vol. 4, № 2. P. 53-56.
8. Order N 779n of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 9, 2012. On approval of the standard for specialized medical care for children with moderate serous meningitis [Electronic source]. – Moscow, 2012. – Accessible at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8550-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-9-noyabrya-2012-g-779n-ob-utverzhenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-detyam-pri-seroznom-meningite-sredney-stepeni-tyazhesti>
9. Optimization of therapy of enteroviral meningitis with a background of herpetic infections in children / E.N. Simovanyan [et al.] // *Children Infections*. 2009. – № 3. P. 62-67.

Сведения об авторах: Назарьева Нонна Алексеевна – ассистент, врач – клинический фармаколог ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, БУЗ ВО ОДКБ №2 ponazar@yandex.ru; Бегина Ольга Анатольевна – врач – клинический фармаколог БУЗ ВО ОДКБ №2, o_begina@mail.ru; Гладчук Наталия Вячеславовна – заместитель руководителя медицинской организации БУЗ ВО ОДКБ №2, gladchuknv@vodkb2.zdrav36.ru; Кокорева Светлана Петровна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, kokorevasp@hotmail.com; Котлова Вероника Борисовна – кандидат медицинских наук, ассистент ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, det.infection@vsmaburdenko.ru; Покатаева Анна Константиновна – студент ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, jofmt@rambler.ru; Жданова Ольга

Александровна – доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, olga.vr9@yandex.ru

Цитировать:

Фармакотерапия энтеровирусных менингитов у детей / Н. А. Назарьева, О. А. Бегина, Н. В. Гладчук, С. П. Кокорева, В. Б. Котлова, А. К. Покатаева, О. А. Жданова // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Т. 22, № 3. – С. 16–21.