

*Береговой А.А., Джолбунова З.К.***КЫРГЫЗСТАНДА АЗЫРКЫ КЕЗДЕГИ КУРЧ БАКТЕРИАЛЫК
МЕНИНГИТТЕРДИ АНЫКТООДОГУ МАСЕЛЕЛЕР***Береговой А.А., Джолбунова З.К.***ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ
МЕНИНГИТОВ В КЫРГЫЗСТАНЕ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ***A.A. Beregovoi, Z.K. Djolbunova***THE PROBLEMS OF DIAGNOSTICS ACUTE BACTERIAL MENINGITIS
IN KYRGYZSTAN AT THE PRESENT STAGE**

УДК: 616.94-07 (575.2)

Бул макалада Кыргызстандагы курч бактериялык менингиттерди аныктоодогу негизги маселелер чагылдырылган. Туура этиологиялык себебин тастыктоодогу кыйынчылык жараткан факторлор аныкталды. Кыргызстанда дартты аныктоочу тез ыкмалар сүрөттөлүп, күнүмдүк колдонууга киргизүү кыйынчылыктары айтылган. Жана да жүзүн суюктуугунун иммундук факторлорун аныктоочу заманбап лаборатордук усулдарды колдонуу керектиги айтылган. Макалада эл аралык стандарттардын негизинде курч бактериялык менингиттин лабораториялык диагностикасынын жолдору баяндалган. Чет элдик изилдөөчүлөрдүн тажрыйбасы заманбап практикада колдонулган тест тутумдарынын бардык оң жана терс жактарын аныктайт, диагнозду тактоо жана туура дарылоо тактикасын түзүү үчүн жаңы ыкмаларды издөө зарылдыгын, ошондой эле узак мөөнөттүү татаалдашууларды алдын-ала айтуу аракеттерин көрөт, бул биздин мамлекетте дагы актуалдуу.

Негизги сөздөр: бактериялык менингит, лабораториялык диагностика, тез анализдер, иммундук факторлор, белдин пункциясы.

В данной статье описаны основные проблемы диагностики острых бактериальных менингитов в Кыргызстане. Определены факторы, затрудняющие постановку точного этиологически подтвержденного диагноза. Описаны новые в Кыргызстане методики экспресс-диагностики, сложности их внедрения в повседневную практику. А также освещён вопрос о необходимости применения более современных подходов лабораторной диагностики с определением иммунных факторов ликвора. В статье описаны методики лабораторной диагностики острых бактериальных менингитов на основании международных стандартов. Опыт иностранных исследователей определяет все положительные и отрицательные стороны используемых в современной практике тест-систем, показывает необходимость поиска новых методов для уточнения диагноза и построения верной тактики лечения, а также попытки прогнозирования отдалённых осложнений, что является актуальным и в нашей стране.

Ключевые слова: бактериальные менингиты, лабораторная диагностика, экспресс-тесты, иммунные факторы, люмбальная пункция.

This article describes the main problems of diagnosis of acute bacterial meningitis in Kyrgyzstan. Factors that make it difficult to establish an accurate etiologically confirmed diagnosis are identified. New methods of express diagnostics in Kyrgyzstan are described, the difficulties of their introduction into everyday practice. And also the question of the necessity of using more modern approaches of laboratory diagnostics with the definition of the immune factors of the CSF is highlighted. The article describes the methods of

laboratory diagnosis of acute bacterial meningitis based on international standards. The experience of foreign researchers determines all the positive and negative aspects of the test systems used in modern practice, shows the need to search for new methods to clarify the diagnosis and build the correct treatment tactics, as well as attempts to predict long-term complications, which is also relevant in our country.

Key words: bacterial meningitis, laboratory diagnostics, rapid tests, immune factors, lumbar puncture.

Введение. Менингит – это инфекционное заболевание с преимущественным поражением мягкой мозговой оболочки головного и спинного мозга, которое характеризуется общеинфекционным и общемозговым синдромом, а также воспалительными изменениями в церебральной жидкости [1, 8].

Этиологическая структура менингитов крайне сложна, большая доля среди них принадлежит острым бактериальным менингитам (ОБМ). Некоторые источники утверждают, что любая инфекция может вызвать развитие менингита. Установлено, что наиболее частыми возбудителями менингита являются *Neisseria meningitis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* [9]. Однако число возбудителей прогрессивно увеличивается. Это связано, прежде всего, с изменением биологических свойств микроорганизмов, в частности с появлением высоковирулентных и резистентных к антибактериальным препаратам штаммов [8]. В связи с этим, изучение этиологической структуры ОБМ для усовершенствования их диагностики, терапии и профилактики, в настоящее время имеет особую актуальность [2-4, 8].

Ситуация осложняется ещё и невозможностью своевременного выявления бактерионосительства, которое может продолжаться до нескольких месяцев. Так менингококконосителей на одного больного генерализованной формой приходится от 100 до 10 000. У 35% здорового населения выявляют пневмококковую инфекцию, при этом 70% всех пневмоний и 25% отитов вызваны именно этим микроорганизмом. Гемофильная палочка выделяется из носоглотки у 90% здоровых людей. Бактерионосительство, а также локализованные формы инфекции, представляют боль-

шую эпидемиологическую опасность и часто остаются без лабораторного контроля, а, следовательно, и без лечебно-профилактических мероприятий [11].

Лабораторный компонент наблюдения за ОБМ играет одну из ключевых ролей в подтверждении и уточнении диагноза. Устанавливая вид возбудителя заболевания и антибиотикочувствительность микроорганизма, микробиолог обеспечивает клинициста необходимой информацией для построения тактики ведения пациента. Лабораторный мониторинг играет также важную роль для эпидемиологического надзора за ОБМ, что необходимо для выявления и контроля эпидемий и вспышек, принятия решений о проведении специфической вакцинопрофилактики при возникновении очага инфекции, а также для рационального использования противоэпидемических мероприятий, основываясь на потребностях населения. В таком случае, грамотно организованная и хорошо оснащённая лаборатория – это основа для решения как рутинных ежедневных проблем, так и масштабных вопросов, связанных с менингитами. Больные с ОБМ имеют схожую клиническую картину. В связи с этим, лабораторная диагностика дополняет клиническое обследование для выявления этиологии инфекционного процесса [13]. Для получения достоверных результатов анализов и идентификации микроорганизма важен правильный забор и транспортировка биологического материала, которым являются только стерильные среды (ликвор и кровь). Взятие клинических образцов необходимо проводить до применения антибактериального лечения. В связи с тем, что основные возбудители менингита (менингококк, пневмококк, гемофильная палочка) малоустойчивые в окружающей среде бактерии, исследование материала необходимо осуществлять как можно раньше. Учитывая международные рекомендации ВОЗ по лабораторной диагностике ОБМ, вызванных перечисленными выше возбудителями, определение микроорганизмов может проводиться следующими методами: бактериоскопическим исследованием ликвора и крови, выявлении роста бактерий на питательных средах, окрашивание препаратов культуры по Граму, выявлением специфических антигенов экспресс-методом при реакции латекс-агглютинации, а также при использовании быстрого диагностического метода [5,

13]. Вышеуказанным методам присвоена сила А (по рейтинговой схеме для оценки силы рекомендации).

Исследование культуры, полученной из ликвора и крови пациента, безусловно является золотым стандартом для подтверждения диагноза ОБМ. После выделения, культура используется для выяснения генотипических и фенотипических свойств, определения антибактериальной чувствительности микроорганизма, а также для поиска антигенов, которые могли бы участвовать в конструировании вакцинного препарата [12]. Однако в связи с необходимостью создания особых условий для транспортировки и хранения биологического материала, а также с частым использованием антибактериальной терапии на догоспитальном этапе, результативность культурального метода довольно низкая. Для уточнения диагноза, а также выявления видовой принадлежности этиологического агента, используют экспресс-методы диагностики. В настоящее время в лабораторной практике используется некультуральный экспресс-метод латекс-агглютинации. Однако при проведении анализа данным методом интерпретация результатов может быть затруднена в связи с низкой бактериальной нагрузкой биологического образца. Если культуру бактерий нельзя выделить из клинического материала, используют генетические методы с применением экстракции ДНК [13].

Проблема прогнозирования течения и исхода заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) является актуальной задачей исследований. В современной практике особое внимание уделяют изучению прогностической ценности показателей иммунного ответа спинномозговой жидкости (СМЖ), которые отражают не только состояние локальной, но и системной иммунной защиты при инфекционно-воспалительных болезнях ЦНС. В ликворе концентрируются медиаторы воспаления и иммунорегуляции, которые синтезируются клетками ЦНС, а также поступающие из крови через повреждённый гематоэнцефалический барьер, компоненты системного иммунного ответа. В современной практике давно успешно применяются показатели, характеризующие содержание белка, иммуноглобулинов классов G, A, M, глюкозы, лактата, лейкоцитов с дифференцировкой их типов в СМЖ [6].

Диагностическая значимость определения иммунных факторов в ЦСЖ больных при бактериальных, грибковых и паразитарных инфекциях ЦНС [10]

Показатели	Цель определения	Заболевания ЦНС	Источник литературы
Белок, альбумин, лактат, глюкоза, IgA, IgM, IgG, цитоз	Оценка тяжести воспаления в ЦНС	Бактериальные инфекции ЦНС	Y. Sommer и соавт.
Индекс ЦСЖ/ сыворотка IgG	Ранний предиктор неблагоприятного исхода	Бактериальные инфекции ЦНС	P. Lackner и соавт.
IL -6 и IL -12	Дифференциальная диагностика	Бактериальный менингит против серозного менингита	C. Hsien и соавт.

IL -6 и IL -10	То же	Гнойный менингит против КЭ	J. Zajkowska
SB 7-H3 и TNF α	То же	Бактериальный менингит против серозного менингита	X. Chen и соавт.
Синтез IFN - γ клетками ЦСЖ в ответ на ESA T-6	Этиологическая диагностика	Туберкулезный менингит	R. Juan и соавт. M. Luca и соавт.
Антитела к возбудителю	То же	НБ	R. Bennet и соавт. J. Panelius и соавт. B. Skogman и соавт.
Основной белок миелина	Оценка психосоматического статуса	НБ	L. Кепа и соавт.
IFN - γ , TNF α , IL-6 и IL -8	Прогноз исхода	Криптококковый менингит при AIDS	A. Siddiqui и соавт.
Цитоз и число CD 19+ В-клеток	Определение стадии болезни	Трипаносомоз	B. Bouteille и соавт.

Указанные выше проблемы не обошли стороной и Кыргызстан. В республике, несмотря на высокие показатели заболеваемости, не проводится обязательная регистрация ОБМ по этиологии. Возможно, это связано с трудностями этиологической расшифровки, которая определяет тяжесть болезни, что показывает необходимость уточнения возбудителя менингита для назначения этиотропной терапии, поиска эффективных и своевременных лечебно-диагностических и профилактических мероприятий [7]. Нехватка и дороговизна питательных сред делают постановку диагноза в некоторых случаях невозможной. Зарекомендовавшие себя в мировой практике тест-системы для экспресс-диагностики, получаемые по грантам зарубежных лабораторий, малочисленны и крайне дороги для самостоятельной закупки стационаром. А российские аналоги латексной тест-системы, которые более доступны, до сих пор проходят испытания. Отсутствие квалифицированных специалистов-иммунологов не позволяет определять иммунный статус пациента с целью прогнозирования тяжести и исхода заболевания. Таким образом, проблема лабораторного контроля и этиологической расшифровки ОБМ, делают затруднительной постановку диагноза и проведения надлежащей терапии.

Целью настоящего исследования явилось освещение проблем, связанных с лабораторной диагностики ОБМ в Кыргызстане, определение факторов, затрудняющих этиологическую расшифровку, а также возможности использования новых экспресс-методов диагностики.

Материалы и методы исследования. Были обследованы 95 пациентов, больных ОБМ в возрасте от 10 лет и старше, госпитализированных в Республиканскую клиническую инфекционную больницу (РКИБ) г. Бишкек в 2017-2019 годы. Наблюдение за больными проводилось в отделении реанимации и интенсивной терапии (РИТ) и в других профильных отделениях РКИБ в этот период. Всем больным были

проведены общеклинические, биохимические исследования. Для этиологической расшифровки ОБМ использовался бактериологический метод лабораторной диагностики и экспресс-методы (латекс-агглютинация и Binax NOW streptococcus pneumonia test). Статистическая обработка проводилась по программе SPSS.

Результаты и их обсуждение. Больные поступали в стационар преимущественно на 1-2 сутки от начала заболевания (65,3% пациентов). Несмотря на относительно ранние сроки поступления, 48,4% больных были госпитализированы из приёмного покоя сразу в отделение РИТ в связи с развитием отёка головного мозга. Ещё 10,5% больных переводились в отделение РИТ на 1 или 2 сутки нахождения в стационаре по тяжести состояния. Лечение на дому получали 7,4% больных.

Наличие вышеуказанных обстоятельств понизило вероятность постановки точного этиологически расшифрованного диагноза более чем в два раза. Это связано в первую очередь с абсолютным противопоказанием для проведения люмбальной пункции – риском возникновения дислокационного синдрома при резком снижении внутричерепного давления, вызванного отёком головного мозга. При этом характерная для ОБМ симптоматика требует незамедлительного назначения антибактериальной терапии. На 2-3 сутки нахождения в стационаре, после купирования отёка головного мозга, бактериальная нагрузка исследуемых биологических жидкостей (кровь, ликвор) значительно снижается. Рекомендованные ВОЗом «золотые стандарты» диагностического поиска (бактериоскопическое исследование, латекс-агглютинация), необходимо проводить в кратчайшие сроки до начала лечения, а, следовательно, позже точность данных методов значительно снижается.

Большинство пациентов находились в стационаре с диагнозами гнойный менингит неустановленной этиологии и менингококковая инфекция, смешан-

ная генерализованная форма (менингит и менингококкемия) неустановленная (соответственно 36,8% и 28,4%). Ещё 8,4% больных был выставлен клинически диагноз вторичный ОБМ неустановленной этиологии.

13,7% больных ранее переносили ОБМ, в связи с чем находились под наблюдением у невропатолога. ЧМТ отмечалась в анамнезе у 15,8% пациентов. Данные состояния предрасполагают к развитию в дальнейшем ОБМ и отягощают их течение, что также затрудняет диагностику.

При обследовании больных классическими методами результаты анализов показали следующее: бактериоскопия СМЖ проводилась 20,0% больных ОБМ. Из них у 11,6% выявлены грамм «-» кокки, у 2,1% – диплококки и у 6,3% – бактерии не обнаружены. Бактериологический посев ликвора в 49,5% случаях не дал результата и лишь у 2,1% больных при посеве выявлен пневмококк, и у 3,2% – менингококк группы А. Анализ крови на толстую каплю выявил у 2,1% больных диплококки, наличие кокков в 29,5% случаев и 3,2% бактерии не были обнаружены. Кровь была стерильна у 33,7% обследуемых, диплококки обнаружены у 4,2%, пневмококк – у 1,1%, золотистый стафилококк, эпидермальный стафилококк – у 5,3%. Кровь на менингококковую инфекцию оказался отри-

цательным у 16,8% пациентов, у 12,6% больных определился менингококк группы А и по 1,1% пришлось на пневмококк и золотистый стафилококк. А при исследовании мазка со слизистой оболочки носоглотки в 100% случаях анализ был отрицательным.

Следует отметить, что ни одним из вышеуказанных классических методов обследования выявить менингококк групп В и С не удалось.

Используемые недавно методы экспресс-диагностики применялись у 20,0% больных. Так латекс-агглютинация у 6,3% пациентов выявила менингококк группы А, пневмококк – в 1,1% и у 3,2% результат был отрицательным. Binax NOW streptococcus pneumonia test был положительным у 5,3% больных и отрицательным – у 4,2%. Эти методы диагностики проявили себя, даже когда классические методы диагностики были отрицательными.

Нахождение пациентов в стационаре затягивалось в большинстве случаев (44,2% больных) до двух недель. Лабораторно не удавалось определить чувствительность к антибактериальным препаратам, что отразилось и на лечении – комбинированную противомикробную терапию с двух, а то и с трёхкратной сменой препаратов получали 34,7% больных. Летальный исход заболевания отмечался в 8,4%.

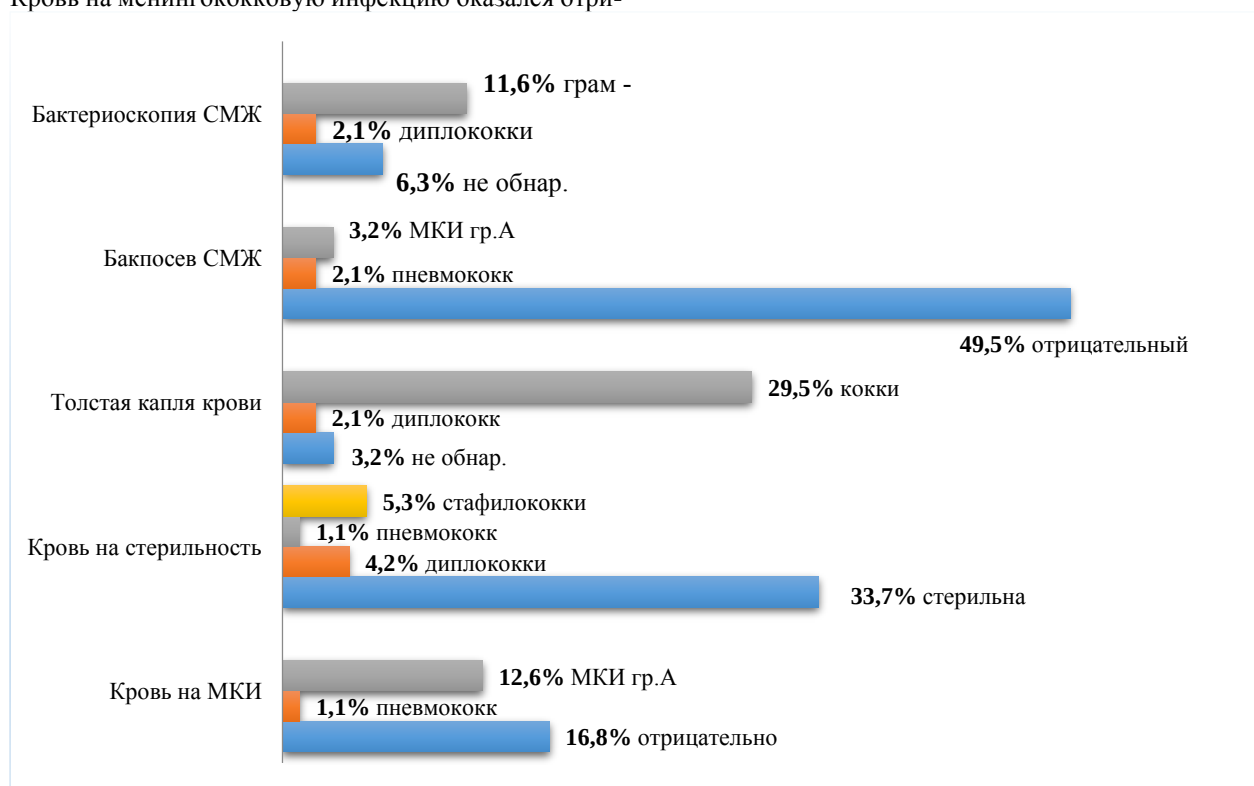


Рис. Результаты проводимых лабораторных тестов.

Выводы.

1. В Кыргызстане очень низкий уровень подтверждённых лабораторно причинных агентов, вызвавших ОБМ (73,6% больным выявить возбудителя заболевания не удалось).

2. Несмотря на ранние сроки поступления в стационар, что должно было облегчить постановку диагноза, большинству больных (58,9%) люмбальная пункция не проводилась, в связи с угрозой развития дислокационного синдрома. Ещё 7,4% больных получали антибактериальное лечение на догоспитальном этапе, что привело к неточной лабораторной диагностике.

3. Экспресс-методы лабораторной диагностики (латекс-агглютинация и Binaх NOW streptococcus pneumonia test) во всех случаях применения (20,0%) помогли уточнить диагноз, даже когда классические методы оказались отрицательными. Данное обстоятельство показывает необходимость внедрения экспресс-методов в практику.

4. Учитывая тяжесть течения ОБМ с высоким показателем развития осложнений, необходимо применять более современные подходы лабораторной диагностики с определением иммунных факторов ликвора, с целью прогнозирования исхода, определения тактики терапии и разработки алгоритмов профилактики и реабилитации.

Литература:

1. Ashwal S., Tomasi L., Schneider O. [et al.] / Bacterial meningitis in pathophysiology and treatment // *Neurology*. 1992. - №42. - P. 739-741.
2. Bashir H.E., Laundry M., Booy R. Diagnosis and treatment bacterial meningitis // *Arch. Dis. Child*. - 2003. - №88. - P.615-662.
3. Benca J., Ondrusova A., Rudinsky B. [et al.] / Nosocomial meningitis caused by Enterobacteriaceae: risk factors and outcome in 1992-2007 // *Neuroendocrinology* left. - 2007. - №28(2). - P. 27-29.
4. Kaplan S.L., Schutze G.E., Leake J.A., Barson W.J. / Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children // *Pediatrics*. 2006. № 118 (4). P. 979-984.
5. LaForce F.M., Konde K., Viviani S., Preziosi M.P. / The meningitis vaccine project. // *Vaccine* 2007; 25 (September (Suppl. 1)): A97-100.
6. Sommer J., Gaul C., Heckmann J. et al. // *Eur. Neurol.* - 2002. - Vol. 42. - N2. - P. 224-232.
7. Береговой А.А., Джолбунова З.К., Кадырова Р.М. / Клинико-эпидемиологические особенности течения острых бактериальных менингитов в различных возрастных группах // *Бюллетень науки и практики*. М., 2019. Т.5. №11. С.104-114.
8. Джафарова К.А. / Этиологическая структура гнойных менингитов у детей // *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010. Т. 6, № 4. С. 780-782.
9. Джафарова К.А., Рашидова Ш.М., Раджабов Ф.М. / Сравнительная характеристика клинико-лабораторных показателей и исходов бактериальных менингитов у детей разных возрастных групп // *Современная педиатрия*. - 2014. - №4(60). - С. 31-34.
10. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Алексеева Л.А. / Иммунные факторы в цереброспинальной жидкости при бактериальных, грибковых или паразитарных нейроинфекциях (обзор литературы). // *Клиническая лабораторная диагностика*. – Спб., 2012. - №11. - С. 43-47.
11. Королева И.С. и соавт. / Эпидемиологические особенности носительства *Haemophilus influenzae* типа b. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. - №3. - 2000. - С.15-19
12. Королева И.С., Белошицкий Г.В. / Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты: Руководство по лабораторной диагностике. // Под ред. В.И. Покровского. - М., 2007. - С.112.
13. Королёва М.А. / Эпидемиологический мониторинг за гнойными бактериальными менингитами в Российской Федерации (диссертация). // М., 2014. – С. 176.
14. Куличенко Т.В. и соавт. / Роль *Streptococcus pneumoniae* в структуре бактериальных инфекций у детей, госпитализированных в стационары г.Москвы в 2011-2012 // *Педиатрическая фармакология*. - М., 2013. Т. 10. №5. - С. 6-12.