

**УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
ОРДЕНА ДРУЖБЫ НАРОДОВ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

УДК 616.831.9-002-05

**Зенькова
Светлана Константиновна**

**БАКТЕРИАЛЬНЫЕ МЕНИНГИТЫ: КЛИНИКО-
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ, ЛЕЧЕНИЕ**

**Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

по специальности 14.00.10 – инфекционные болезни

Витебск, 2010

Работа выполнена в учреждении образования «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»

Научный руководитель:

Семенов Валерий Михайлович,
доктор медицинских наук, профессор,
декан лечебного факультета УО
«Витебский государственный орден
Дружбы народов медицинский
университет»

Официальные оппоненты:

Жаворонок Сергей Владимирович,
доктор медицинских наук, профессор
кафедры инфекционных болезней УО
«Белорусская государственная
медицинская академия последипломного
образования»

Астапов Анатолий Архипович,
кандидат медицинских наук, доцент
кафедры детских инфекционных болезней
УО «Белорусский государственный
медицинский университет», заслуженный
врач Республики Беларусь

УО «Гродненский государственный
медицинский университет»



**Оппонирующая
организация:**

Защита состоится «14» мая 2010 года в 12.00 часов на заседании совета по защите диссертации Д 03.16.01 при УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет» по адресу: 210602 г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, конференцзал. Тел/факс: 24-33-46.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»: 210602 г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27а.

Автореферат разослан «___» апреля 2010 г.

Ученый секретарь совета Д 03.16.01
по защите диссертаций,
доктор медицинских наук, профессор



Т.И. Дмитраченко

ВВЕДЕНИЕ

Гнойные менингиты полиэтиологичны, однако от 80 до 96% всех этиологически расшифрованных случаев обусловлены тремя основными возбудителями - *N.meningitidis*, *S.pneumoniae* и *H.influenzae* (А.А. Демина, 1999). Из-за возникновения периодических подъемов заболеваемости, эпидемий и пандемий наибольшую озабоченность вызывает менингококковая инфекция (И.С. Королева, 2004). Заболеваемость пневмококковым и гемофильным менингитами не носит эпидемического характера, однако менингиты данной группы часто характеризуются тяжелым течением, высокими показателями летальности (до 70%), частым развитием серьезных поздних осложнений (более 30%) (Г.В. Белошицкий, 2005; А.А. Демина, 2001).

Уровень этиологической расшифровки гнойных менингитов колеблется от 39,4% до 82,2% в зависимости от региона, оснащенности клинических лабораторий (М. Seyhan et al., 2008; S.A. Antoniuk et al., 2009; G. Ioannis et al., 2008; P.G. Rossi et al., 2009). Кроме того, течение гнойного менингита в современных условиях часто не соответствует классической клинической картине. В связи с чем актуальным является не только установление этиологического диагноза, но и дифференциальная диагностика вирусной и бактериальной причин инфекционного поражения ЦНС. Разработка высокочувствительного и доступного теста, с помощью которого можно было бы однозначно установить бактериальную этиологию менингита, в этой связи, имеет особое значение.

Наибольшую озабоченность во всем мире в настоящее время представляет так же стремительный рост резистентности *S.pneumoniae* и *H.influenzae* к широкому спектру антибактериальных препаратов (E. Sabuncu, 2009; R.R. Reinert, 2007; M.M. Torun et al., 2009; Ch.-Ch. Wang et al, 2008; S. Garcia-Cobos et al., 2008). В нашей республике мониторинг резистентности возбудителей бактериальных менингитов до настоящего времени не проводился и большая часть отечественных рекомендаций по лечению гнойных менингитов основана на данных зарубежных исследований.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Диссертация выполнялась в рамках задания ГНТП «Разработать методы диагностики бактериальных и паразитарных инфекций путем определения лимфоцитарной и гранулоцитарной сенсibiliзации» (№ государственной регистрации 20064363), НИР кафедры инфекционных болезней ВГМУ «Разработать и внедрить в Республике Беларусь рациональные методы комплексной терапии наиболее распространенных инфекционных заболе-

ваний» (№ государственной регистрации 20073717) и перспективного международного многоцентрового исследования (проект ПеГАС), проводимого Международной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).

Цель и задачи исследования

Целью работы явилось установление эпидемиологических, клинко-патогенетических особенностей гнойных менингитов для оптимизации антибактериальной терапии.

Для достижения поставленной цели определены следующие задачи:

1. Оценить эпидемиологические особенности менингококковой инфекции и гнойных менингитов (уровень заболеваемости, возрастную структуру, сезонность, летальность).
2. Изучить клинические особенности гнойных менингитов в зависимости от этиологического агента, вызвавшего заболевание.
3. Изучить иммуно-патогенетические изменения у больных гнойными менингитами.
4. Изучить резистентность к антибактериальным препаратам наиболее значимых возбудителей гнойного менингита.
5. Оценить возможность применения D-лактата в диагностике и оценке эффективности антибактериальной терапии при гнойных менингитах.
6. Оптимизировать схемы применения антибактериальных препаратов в лечении больных гнойными менингитами.

Объект исследования: 183 больных бактериальными менингитами различной этиологии в возрасте от 2 месяцев до 76 лет; 346 клинических изолятов *S.pneumoniae*, *H.influenzae* и *N.meningitidis*.

Предмет исследования: бактериальные менингиты.

Положения, выносимые на защиту

1. Уровень заболеваемости острыми гнойными менингитами в Республике Беларусь не имеет существенных отличий от стран Европы, при этом основной группой риска по заболеваемости менингококковой инфекцией и гнойными менингитами гемофильной этиологии являются дети до трех лет жизни ($53,75 \pm 0,8\%$ и $62,5 \pm 18,3\%$ соответственно), пневмококковой и стафилококковой этиологии – взрослые старше 20 лет ($71,43 \pm 7,8\%$ и $62,5 \pm 18,3\%$ соответственно). В этиологической структуре преобладают менингококки и пневмококки ($78,9 \pm 2,5\%$ и $12,7 \pm 2,0\%$ соответственно), что требует определения антибиотикорезистентности этих возбудителей для назначения стартового эмпирического антибактериального препарата.

В Республике Беларусь имеет место тенденция снижения уровня заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекции с одновременным снижением летальности, отсутствием сезонности, сниже-

нием удельного веса менингококков серогруппы В, что необходимо учитывать при организации противозидемических мероприятий.

2. Современное течение острых гнойных менингитов характеризуется в ряде случаев отсутствием в начале заболевания симптомов поражения мягкой мозговой оболочки и внутричерепной гипертензии (у $37,34 \pm 3,9\%$ больных гнойными менингитами отсутствуют менингеальные симптомы, у $24,02 \pm 3,2\%$ - рвота, у $9,82 \pm 2,8\%$ - головная боль), характерных для гнойного менингита изменений в спинномозговой жидкости (цитоз менее 1000 кл/мкл наблюдается у $41,95 \pm 3,8\%$ пациентов, лимфоцитарный характер цитоза - у $9,55 \pm 2,4\%$, концентрация белка менее 0,66 г/л - у $28,23 \pm 3,1\%$), что не позволяет своевременно провести дифференциальную диагностику.

В развитии иммуно-патогенетических нарушений при острых гнойных менингитах имеют значение клеточно-опосредованные реакции иммунитета - повышение ИЛ2-рецепторнесущих лимфоцитов и усиление выброса миелопероксидазы гранулоцитами в ответ на действие антигенов, что сопровождается более высокой и продолжительной лихорадкой, длительным лейкоцитозом крови и цитозом спинномозговой жидкости, более тяжелым течением заболевания с возможным развитием осложнений.

3. Среди наиболее значимых возбудителей острых гнойных менингитов, выделенных из спинномозговой жидкости, не наблюдается резистентности к антибактериальным препаратам только у *N.meningitidis*. *S.pneumoniae* проявляет резистентность к природным пенициллинам, сульфаниламидам, хлорамфениколу, при этом доля нечувствительных к пенициллину изолятов *S.pneumoniae* достигает 54%, к ко-тримоксазолу - 75%, к хлорамфениколу - 4%. С учетом современной этиологической структуры и уровня резистентности основных этиологических возбудителей гнойных менингитов в Республике Беларусь препаратами выбора при лечении инфекций ЦНС следует считать цефалоспорины III поколения.

4. Для дифференциальной диагностики гнойных и серозных менингитов можно применять определение уровня D-лактата в спинномозговой жидкости, при этом дифференциально-диагностическим значением является концентрация D-лактата ликвора, превышающая 6,26 мг/л, чувствительность и специфичность метода составляют 83,33% и 93,48% соответственно ($p=0,0001$). В процессе лечения больных бактериальным менингитом при наличии положительного эффекта от проводимой антибактериальной терапии концентрация D-лактата в спинномозговой жидкости в течение 2-4 дней снижается в 1,3-4,2 раза, что может применяться в качестве критерия эффективности антибактериальной терапии и необходимости ее коррекции.

Личный вклад соискателя. Научным руководителем предложена тема диссертации и ее методическое решение. Соискателем самостоятельно проведен клинический раздел работы, наблюдение за больными,

назначение обследования и лечения, оценка эффективности проводимой терапии; самостоятельно проведены бактериологические исследования по определению чувствительности микрофлоры к антибиотикам, определение концентрации D-лактата в спинномозговой жидкости, оценка выброса миелопероксидазы гранулоцитами крови в ответ на действие менингококкового антигена, процента ИЛ2-рецепторнесущих активированных лимфоцитов в периферической крови. Автором проведен анализ научных данных и обобщение полученных результатов, создана база данных, осуществлена их статистическая обработка, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Апробация результатов диссертации. Результаты исследования и основные положения диссертации представлены в виде докладов, доложены и обсуждены на: Международных научно-практических конференциях (Минск, 2003, 2008, 2009), Международном Евро-Азиатском конгрессе (Витебск, 2008), научно-практической конференции с международным участием (Киев, 2008), V Международной научно-практической конференции (Ташкент, 2009), ежегодных научных сессиях Витебского государственного медицинского университета (Витебск, 2002, 2003, 2004, 2007, 2008).

Опубликованность результатов диссертации. Основные положения диссертации опубликованы в 35 научных работах, из них 2 главы монографии (21 страница или 0,56 авторских листа, из которых лично автором 13 страниц или 0,35 авторских листа), 5 статей в рецензируемых журналах, соответствующих требованиям ВАК (из них 1 статья в единоличном авторстве), общим объемом 26 страниц или 2,4 авторских листа, из которых лично автором 15 страниц или 1,4 авторских листа, 20 статей в сборниках научных трудов и материалах конференций общим объемом 70 страниц и 9 тезисов докладов (18 страниц), или 4,7 авторских листа, из которых лично автором – 3,35 авторских листа.

Суммарный объем всех 35 публикаций составляет 135 страниц, или 7,66 авторских листа, из них лично автором 89 страницы, или 5,1 авторских листа (66,6%).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, состоящей из 5 глав, заключения, библиографического списка, приложения.

Полный объем диссертации составляет 158 страниц машинописи. Работа иллюстрирована 26 таблицами, 33 рисунками, 3 выписками из историй болезни, 3 приложениями.

В работе использованы 279 литературных источников, из них 66 русскоязычных работ и 213 англоязычных, список публикаций соискателя включает 35 печатных работ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В аналитическом обзоре литературы представлен анализ доступных литературных данных, характеризующих современные представления об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, клинических и диагностических аспектах гнойных менингитов. Приведены сведения о современном состоянии антибиотикорезистентности основных бактериальных патогенов гнойного менингита.

Материалы и методы исследования

Объектом исследования были 183 пациента с диагнозом бактериальный менингит в возрасте от 2 мес. до 76 лет, госпитализированных в Витебскую областную клиническую инфекционную больницу. Менингококковая этиология менингита была установлена у 66, пневмококковая - у 28, гемофильная - у трех больных, у 86 пациентов этиологию заболевания установить не удалось. Группу контроля составили 52 больных серозным менингитом. Диагноз устанавливался на основании эпидемиологических, клинических и лабораторных критериев.

Для постановки реакции латекс-агглютинации с целью идентификации возбудителей гнойных менингитов использовали коммерческие диагностические наборы "Directigen™" Meningitidis Individual Tests фирмы "БиоМерье", Франция. Определение ДНК *Neisseria* spp., *Haemophilus* spp., *Streptococcus* spp. в СМЖ осуществлялось методом ПЦР с использованием амплификатора «Corbett Research CG1-96».

D-лактат в СМЖ и крови определяли с применением метода, основанного на ферментативной конверсии D-лактата в пировиноградную кислоту с образованием НАДН⁺ (восстановленного).

Выброс миелопероксидазы гранулоцитами крови в ответ на действие бактериального антигена определяли согласно инструкции, утвержденной МЗ РБ, «Метод диагностики аллергии в реакции выброса миелопероксидазы гранулоцитами» (2005 г.). Для определения процента ИЛ2-рецепторнесущих активированных лимфоцитов использовали метод иммунофенотипирования лимфоцитов, предложенный Д.К. Новиковым (2000 г.).

Чувствительность к антибиотикам 321 клинического изолята *S.pneumoniae*, 3 клинических изолятов *H.influenzae* и 22 клинических изолятов *N.meningitidis* определяли методом серийных разведений в агаре Мюллера-Хинтона, диско-диффузионным методом с использованием дисков BBL фирмы Becton Dickinson (США). Результаты интерпретировали в соответствии со стандартами NCCLS.

Эпидемиологический анализ заболеваемости менингококковой инфекции за 1945-2008 гг. проведен с использованием данных «Отчетов об отдельных инфекционных, паразитарных заболеваниях и носителях» (форма №1),

утвержденных постановлением Министерства статистики и анализа РБ №38 от 12.06.01. Анализ заболеваемости гнойными менингитами и менингоэнцефалитами на территории Витебской области за 1997-2008 гг. проведен согласно данным учетной документации стационаров области.

Статистическую обработку данных проводили посредством статистических пакетов Microsoft Office Excel 2007, Statistica 7.0, MedCalc 10.2.

Эпидемиологические особенности гнойных менингитов

В динамике заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекции (ГФМИ) на территории Республики Беларусь за период 1945-2008 гг. отмечено наличие двух подъемов заболеваемости с пиками в 1945 и 1969 гг. (8,5 и 6,78 на 100 тыс. нас. соответственно), между которыми регистрировался период относительного эпидемиологического благополучия. С 1970 г. вплоть до настоящего времени вновь отмечается снижение уровня заболеваемости ГФМИ. В последние 10 лет заболеваемость ГФМИ на территории Республики Беларусь оставалась невысокой и в период 2003-2008 гг. колебалась в пределах 1,43-2,65 на 100 тыс. нас.

При анализе внутригодичного распределения ГФМИ в период 1996-2006 гг. какой-либо сезонности заболевания выявлено не было, на зимние и весенние месяцы пришлось чуть более половины (56,4%) всех зарегистрированных случаев.

За весь анализируемый период (1990-2008 гг.) ГФМИ регистрировались во всех возрастных группах, однако наибольший удельный вес приходился на детей дошкольного возраста (64,9-68,8% в зависимости от года). Доля детей до 3-х лет была максимальна и в общей структуре постоянно превышала 40%, с колебаниями от 41% до 63%.

Средний показатель летальности ГФМИ за период 1996-2008 гг. составил 8,6%. Причем с 1997 г. по 2002 г. летальность находилась на уровне 10,6-13,6%, а начиная с 2003 г. отмечено постепенное снижение летальности вплоть до настоящего времени. В 2008 г. летальность от ГФМИ снизилась до 4,3%.

Уровень лабораторного подтверждения ГФМИ в период 1993-2007 гг. был низким и не превышал 57%. Анализ серогрупповой характеристики циркулирующих в 1996-2007 гг. на территории РБ менингококков показал, что среди больных ГФМИ и менингококковым менингитом преобладали менингококки серогруппы В (48,7% и 48,2% соответственно), вторыми по частоте являлись менингококки серогруппы С (13,6% и 13,8% соответственно) и А (10,8% и 10,1% соответственно). Обращает на себя внимание наметившаяся в последнее время тенденция снижения частоты выделения от больных ГФМИ менингококков серогруппы В (с 68,1% в 2004 г. до 40% в 2007 г.) и рост

удельного веса менингококков серогруппы А (с 2,1% в 2001 г. до 24,6% в 2007 г.).

Уровень заболеваемости гнойными менингитами и менингоэнцефалитами на территории Витебской области в последние десять лет носил относительно равномерный характер и находился в пределах 3,46-4,85 на 100 тыс. нас. При этом кривая заболеваемости гнойными менингитами неменингококковой этиологии колебалась в границах 1,98-3,58 на 100 тыс. нас. и превышала в 1,7 раза показатели заболеваемости ГФМИ за аналогичный период. Уровень заболеваемости пневмококковым менингитом по обобщенным данным за последние десять лет составил 0,22 на 100 тыс. нас. с колебаниями от 0,07 до 0,46 на 100 тыс. нас. в зависимости от года. При анализе внутригодичного распределения заболеваемости гнойными менингитами неменингококковой этиологии сезонность обнаружить так же не удалось.

Анализ возрастной структуры больных гнойными менингитами неменингококковой этиологии показал, что на долю детей до 14 лет приходилось в среднем 46,3% всех случаев (21,6-72,7%). В возрастной группе старше 14 лет максимум пришелся на лиц трудоспособного возраста, что подчеркивает социальную значимость заболевания. При этом возрастное распределение определялось этиологией гнойного менингита, так гнойные менингиты гемофильной этиологии регистрировались в основном среди детей до шести лет (74%) с преобладанием наибольшего числа пациентов в возрасте до 3-х лет (62,5±18,3%), пневмококковой и стафилококковой этиологии - у взрослых старше 20 лет (71,43±7,8% и 62,5±18,3% соответственно).

Уровень этиологической расшифровки гнойных менингитов неменингококковой этиологии в Витебской области по обобщенным данным за 1997-2008 гг. составил 11,4±1,6%. Среди расшифрованных случаев бактериального менингита наиболее частым этиологическим агентом был менингококк (78,91±2,5%), реже встречались *S.pneumoniae* (12,73±2,0%), *Streptococcus* spp. (2,18±0,9%), *H.influenzae* и *S.aureus* (по 2,91±1,0%).

Показатель летальности при гнойных поражениях ЦНС в Витебской области в период с 1997 г. по 2008 г. колебался в пределах 0-14,3%, максимальное его значение было зарегистрировано в 1997 и 1999 гг. Летальным исходом наиболее часто заканчивались менингиты пневмококковой этиологии (11,43±5,5%), реже - менингококковой (5,99±1,6%). Анализ летальности в разных возрастных группах показал, что наиболее высокая летальность регистрировалась у лиц старше 60 лет (17,65±5,4%), у больных младше 60 лет этот показатель не превышал 5%.

Клинико-диагностические особенности гнойных менингитов различной этиологии

При анализе анамнестических данных было выявлено, что предшествующие поражения ЦНС имели место у $25,68 \pm 3,2\%$ больных гнойными менингитами и были более характерны для пневмококковых менингитов ($32,14 \pm 8,99\%$). При этом для пневмококкового менингита более характерным было наличие ЧМТ в анамнезе ($p=0,02$), для менингококкового и гемофильного – гидроцефалия и ЗПР. Заболевания, являющиеся возможным первичным очагом гнойного менингита, диагностировались у $13,11 \pm 2,5\%$ пациентов и чаще при пневмококковом менингите ($28,57 \pm 8,7\%$; $p=0,02$).

Во всех группах больных гнойным менингитом превалировало острое начало заболевания ($75,84 \pm 3,2\%$). Общее состояние при поступлении в большинстве случаев было расценено как тяжелое, либо крайне тяжелое ($83,8 \pm 2,8\%$). Симптомы ИТШ были выявлены у $8,74 \pm 2,1\%$ пациентов, ДВС синдром – у $7,1 \pm 1,9\%$, выраженный отек-набухание головного мозга – у $32,24 \pm 3,5\%$. При этом ИТШ, ДВС синдром были более характерны для менингитов менингококковой этиологии, а выраженный отек-набухание головного мозга – для пневмококковой ($p=0,02$).

Клинические симптомы и признаки бактериального менингита присутствовали у большинства пациентов. Менингеальные симптомы были положительны у $97,81 \pm 1,1\%$ больных, однако при поступлении они выявлялись только в $62,66 \pm 3,9\%$ случаев. Из менингеальных симптомов наиболее часто регистрировались ригидность мышц затылка ($94,54 \pm 1,7\%$) и симптом Кернига ($69,95 \pm 3,4\%$). Жалобы на головную боль предъявляли более 80% пациентов (таблица 1). Головная боль, как правило, носила интенсивный характер, локализовалась чаще в лобной ($65,38 \pm 9,5\%$) и височной ($53,85 \pm 9,97\%$) областях и обычно сохранялась не более 6 дней ($67,9 \pm 5,2\%$). Исключение составили лишь больные пневмококковым менингитом, у которых головная боль более 6 суток сохранялась достоверно чаще ($71,43 \pm 12,5\%$, $p=0,001$). У $75,98 \pm 3,2\%$ больных начало заболевания сопровождалось рвотой. Чаще рвота повторялась не более 2-3 раз в сутки ($67,46 \pm 4,2\%$) и, как правило, исчезала к концу первых-вторых суток после начала терапии ($88,1 \pm 2,9\%$).

Лихорадка регистрировалась у 146 ($83,43 \pm 2,3\%$) больных гнойными менингитами и наблюдалась чаще у пациентов с гемофильной и пневмококковой этиологией ($93,33 \pm 4,6\%$). Выраженность температурной реакции и ее продолжительность отличались у больных пневмококковым менингитом от пациентов другой этиологии ($p=0,008$ и $p=0,004$ соответственно).

Таблица 1 - Частота клинических симптомов при менингитах различной этиологии (%)

Симптом	Гнойный менингит					Серьезный менингит (n=52)
	гемофильный (n=3)	пневмококковый (n=28)	менингококковый (n=66)	неуточненный (n=86)	всего (n=183)	
Нарушение сознания	66,67	73,08*	21,21*	22,22	30,11	7,69
Головная боль	100	100*	80,77*	90,48	90,18	97,73
Рвота	100	76,92	67,19	81,40	75,98	80,39
Гиперестезия	0,0	45,00	36,84	36,84	37,23	13,64
Судороги	0,0	42,31*	20,90*	15,29	20,99	5,88
Очаговые симптомы	66,67	32,14	25,76	32,56	30,6	19,23
Поражение ЧМН	66,67	28,57	18,18	22,09	22,4	9,8
Экзантема	0,0	25,00*	89,39*	19,77	45,36	13,46

Примечание: * - $p < 0,05$ при сравнении частот встречаемости изучаемого признака в группах пневмококковый менингит и менингококковый менингит.

Очаговая симптоматика имела место у 56 больных (30,6±3,4%) гнойным менингитом, симптомы поражения ЧМН - у 41 (22,4±3,1%), причем поражение n.facialis и n.oculomotorius были более частыми. Гиперестезия регистрировалась в 37,23±4,2% случаев, судороги - в 20,99±3,04%. Нарушения сознания при поступлении были отмечены у 30,11±3,5% больных гнойными менингитами.

У 45,36±3,7% пациентов с гнойным менингитом наблюдалась экзантема. Сыпь достоверно чаще регистрировалась при менингококковом менингите, однако, классические характеристики, описываемые многими авторами, имела не всегда. Так, геморрагическая сыпь неправильной формы при менингококковом менингите имела место лишь в 62,71±6,4% случаев; у 10,17±3,97% пациентов наблюдалась геморрагическая сыпь округлой формы, либо петехии; в 22,03±5,4% случаев экзантема носила полиморфный характер; у двух больных (3,39±2,4%) регистрировалась пятнисто-папулезная, розеолезная сыпь с геморрагическим компонентом в центре; у одного (1,69%) - пятнисто-папулезная. При гнойном менингите менингококковой этиологии сыпь локализовалась чаще на коже нижних конечностей (96,55±2,4%) и туловища (75,86±5,7%). У 17 больных (29,31±6,03%) менингококковым менингитом экзантема была генерализованной. При менингите пневмококковой этиологии сыпь так же чаще имела геморрагический характер (85,71±14,3%), при этом в 40,0±24,5% случаев геморрагическая сыпь была неправильной формы.

При проведении люмбальной пункции у большинства больных бактериальными менингитами была получена мутная жидкость, вытекающая под давлением (79,75±3,2%). Цитоз в СМЖ в начале заболевания при бактериальных менингитах составил в среднем 1900 кл/мкл. При этом цитоз при менингококковом менингите был достоверно ниже, чем при бактериальных менингитах другой этиологии ($p=0,04$) (таблица 2). Следует отметить, что цитоз, превышающий 1000 кл/мкл, регистрировался лишь у 58,05±3,8% больных гнойным менингитом, в то же время низкий цитоз (менее 100 кл/мкл) - у 15,52±2,8% пациентов. Нейтрофильный цитоз более 80% отмечался лишь у 70,06±3,7% больных бактериальными менингитами. Повышение белка в СМЖ имело место у 84,69±2,5% пациентов с бактериальным менингитом, при этом белок более 0,66 г/л регистрировался в 71,77±3,1% случаев. Повышение белка в СМЖ было более характерно для пневмококкового менингита (95,65±4,4%), у больных менингитом менингококковой этиологии повышение концентрации белка в СМЖ отмечалось лишь в 68,85±5,98% случаев. Более характерным для пневмококкового менингита было и снижение содержания глюкозы в СМЖ.

Таблица 2 - Частота изменений в СМЖ при менингитах различной этиологии (%)

Показатель СМЖ	Гнойный менингит					Серозный менингит (n=52)
	гемофильный (n=3)	пневмококковый (n=28)	менингококковый (n=66)	неуточненный (n=86)	всего (n=183)	
Цитоз >1000 кл/мкл	66,66	65,38	43,75	66,67	58,05	2,08
Цитоз <100 кл/мкл	0,0	7,69*	35,94*	2,47	15,52	68,75
Доля нейтрофилов >80%	100	80,0*	56,6*	75,0	70,06	14,89
Доля нейтрофилов <50%	0,0	8,0	20,75	2,63	9,55	57,45
Белок >1 г/л	66,66	78,26*	39,34*	47,54	48,8	0
Белок <0,33 г/л	0,0	4,35*	31,15*	9,84	15,31	65,96

Примечание: * - $p<0,05$ при сравнении частот встречаемости изучаемого признака в группах пневмококковый менингит и менингококковый менингит.

Анализ концентрации D-лактата в СМЖ показал, что при бактериальных менингитах уровень D-лактата в СМЖ в начале заболевания был достоверно выше, чем у больных группы контроля ($p<0,00001$). При бактериальных менингитах медиана концентрации D-лактата в СМЖ на 1-4 сутки от начала заболевания составила 10,5 мг/л, при вирусных - 1,58 мг/л.

Проведенный ROC-анализ диагностической ценности определения концентрации D-лактата в СМЖ позволил установить точку диагностического разделения бактериальной и вирусной этиологии менингита - 6,265 мг/л (Se - 83,33%, Sp - 93,48%, $p=0,0001$) (рисунок). При этом уровень D-лактата, превышающий 8,6 мг/л, обладает 100% специфичностью. Площадь поля под кривой ROC-анализа равна 0,932, что позволяет считать определение концентрации D-лактата в СМЖ достоверным методом диагностики бактериальной этиологии заболевания. Достоверных различий в уровне D-лактата в СМЖ при различной этиологии бактериального менингита выявлено не было ($p=0,83$). Достоверной корреляции между уровнем цитоза в СМЖ, содержанием глюкозы в СМЖ и концентрацией D-лактата в СМЖ так же не установлено. Более высокие уровни D-лактата в спинномозговой жидкости в первые дни заболевания достоверно чаще регистрировались у пациентов с гнойными менингоэнцефалитами ($p=0,04$).

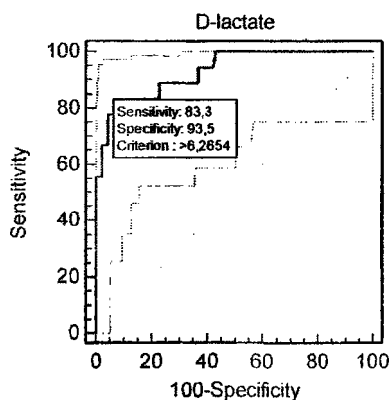


Рисунок – Кривая ROC-анализа концентрации D-лактата в СМЖ для диагностики бактериального менингита в наблюдаемой группе больных (MedCalc 10.2)

В процессе лечения больных бактериальным менингитом при наличии положительного эффекта от проводимой антибактериальной терапии концентрация D-лактата в СМЖ у всех больных в течение 2-4 дней снижалась в 1,3-4,2 раза, а при отрицательной динамике - повышалась в 4,6-9,2 раза, что может служить хорошим критерием эффективности проводимой антибактериальной терапии.

Проведенный анализ выброса миелопероксидазы гранулоцитами крови в ответ на действие бактериального антигена показал, что у больных гнойными менингитами с положительными результатами реакции чаще отмечалось более тяжелое общее состояние, требующее госпитализации в ОРИТ, у них чаще развивались такие осложнения, как ИТШ, ДВС-синдром, выраженный

отек головного мозга ($80,0 \pm 20,0\%$ vs $60,0 \pm 16,3\%$), и достоверно чаще регистрировались нарушения сознания различной степени выраженности ($p=0,004$). При этом заболевание часто характеризовалось затяжным течением, выражающемся в продолжительной лихорадке, длительном сохранении симптомов интоксикации, общемозгового и собственно менингеального синдромов, что в $80,0 \pm 20,0\%$ случаев требовало смены проводимой антибактериальной терапии и приводило к достоверно большей длительности госпитализации и лечения ($Me=34$ дня, $p=0,02$). У пациентов с положительными результатами реакции выброса миелопероксидазы показатели СМЖ чаще соответствовали классической картине: цитоз превышал 1000 кл/мкл в $75,0 \pm 25,0\%$ случаев; доля нейтрофилов, превышающая 80%, регистрировалась у 100% пациентов; белок более 1 г/л был зарегистрирован в $80,0 \pm 20,0\%$ случаев ($p=0,046$).

У больных гнойными менингитами различной этиологии значительно чаще, чем в группе контроля, отмечалось увеличение числа ИЛ2-рецепторнесущих активированных лимфоцитов ($83,33 \pm 16,7\%$, $p=0,07$). У пациентов с повышенным уровнем ИЛ2-рецепторнесущих активированных лимфоцитов гнойный менингит характеризовался более высокой и продолжительной лихорадкой, при этом имелась сильная прямая корреляция доли CD25-позитивных лимфоцитов с максимальными значениями температурной кривой ($R=0,9$; $p=0,04$). Кроме того, у пациентов с повышенными значениями CD25-позитивных лимфоцитов клинико-лабораторные изменения (лейкоцитоз в ОАК, цитоз в СМЖ) так же сохранялись более продолжительное время, а уровень ИЛ2-рецепторнесущих активированных лимфоцитов сильно коррелировал с СОЭ ($R=0,83$; $p=0,04$).

Этиотропная терапия больных гнойными менингитами

Препаратом выбора для лечения пациентов с бактериальным менингитом, согласно действующим рекомендациям «Клинические протоколы диагностики и лечения больных с патологией нервной системы» №274 от 19.05.2005 г., в нашей республике является бензилпенициллин. Однако в нашем исследовании чувствительными к пенициллину были только 38,03-41,4% назофарингеальных изолятов *S.pneumoniae* и 50,0±11,5% штаммов, выделенных из СМЖ. При этом в структуре назофарингеальных изолятов максимум пришелся на умеренно-резистентные штаммы (51,5±2,9%), а в структуре штаммов, выделенных из СМЖ, - на резистентные (40,0±11,2%). При исследовании чувствительности к ампициллину был выявлен 1 умеренно устойчивый штамм *S.pneumoniae*, выделенный из носоглотки (0,33%), и 1 резистентный, выделенный из СМЖ (5,0%), что не регистрировалось ранее. Доля нечувствительных культур пневмококка к цефотаксиму составила 1,56±0,7%. При анализе распределения МПК пенициллина было установлено, что хотя 44,85±2,9% *S.pneumoniae* расположены в зоне чувствительности

(0,008-0,06 мг/л), распределение штаммов в пределах данной категории значительно смещено в сторону умеренной резистентности (35,55% изолятов из 44,85% имеют МПК, равную 0,06 мг/л), что может привести к дальнейшему росту резистентности. Анализ распределения МПК амоксициллина, цефотаксима показал, что наибольшая часть изолятов *S.pneumoniae* находятся в зоне высокой чувствительности. Наименьшей активностью в отношении *S.pneumoniae* обладают ко-тримоксазол и тетрациклин, к которым резистентны 75,08±2,4% и 65,73±2,7% изолятов соответственно. К хлорамфениколу оказались чувствительны 96,01±1,1% назофарингеальных изолятов и 100% изолятов, выделенных из СМЖ. Все штаммы пневмококка, независимо от условий выделения, были высоко чувствительными к ванкомицину, при этом большинство изолятов расположились в зоне высокой чувствительности - 93,02±1,5%. Из других антибактериальных препаратов, все тестируемые штаммы *S.pneumoniae* были чувствительны к левофлоксацину, меропенему, рифампицину.

Все штаммы *N.meningitidis*, выделенные из СМЖ и крови больных ГФМИ, оказались чувствительными ко всем тестируемым антибиотикам.

Среди трех, выделенных из СМЖ, изолятов *H.influenzae* один оказался резистентным к ампициллину, сохраняя при этом чувствительность к цефалоспорином третьего поколения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

Проведенные исследования позволили сделать следующие выводы:

1. В Республике Беларусь показатель заболеваемости гнойными менингитами, менингоэнцефалитами в последние десять лет сохраняется на уровне 3,46-4,85 на 100 тыс. нас. Показатель заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекции в последние 15 лет имеет статистически значимую тенденцию к снижению с 3,65 на 100 тыс. населения до 1,43 на 100 тыс. населения с одновременным снижением летальности с 13,6% до 4,3% ($p < 0,01$). Уровень заболеваемости пневмококковым менингитом в последние десять лет колеблется в пределах от 0,07 до 0,46 на 100 тыс. нас. Летальность при пневмококковом менингите достигает 11,4%. В структуре гнойных менингитов основное значение имеют *N.meningitidis*, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *Streptococcus* spp. и *S.aureus* (78,91±2,5%; 12,73±2,0%; 2,91±1,0%; 2,18±0,9%; 2,91±1,0% соответственно). Существенную долю составляют гнойные менингиты неустановленной этиологии (56,28±1,98%), что требует оптимизации методов лабораторной диагностики. При менингококковой инфекции менингококки серогруппы В являются основными этиологическими агентами в развитии гнойных менингитов и менингоэнцефалитов (48,2%), меньшее значение имеют менингококки серогрупп А и С (10,1% и 13,8% соответственно). В течение

последних шести лет имеет место статистически значимая тенденция к снижению этиологического значения менингококков серогруппы В ($p < 0,01$) и возрастание серогруппы А ($p < 0,01$). В последние 10 лет в Республике Беларусь менингококковая инфекция не имеет характерной зимне-весенней сезонности [18; 20; 21; 22; 24; 26; 33; 35].

2. Основной группой риска по заболеваемости гнойными менингитами гемофильной этиологии являются дети до трех лет жизни ($62,5 \pm 18,3\%$), пневмококковой и стафилококковой – взрослые старше 20 лет ($71,43 \pm 7,8\%$ и $62,5 \pm 18,3\%$ соответственно). Генерализованные формы менингококковой инфекции достоверно чаще регистрируются у детей до 14 лет ($66,9\% - 88,6\%$, $p < 0,001$), причем максимум приходится на детей до трех лет ($53,75 \pm 0,8\%$) [18; 20; 21; 22; 24; 26; 33; 35].

3. В современных условиях проявления гнойных менингитов имеют существенные отличия от традиционно принятых критериев клинической диагностики, что заключается в отсутствии симптомов поражения мозговых оболочек в начале заболевания у $37,34 \pm 3,9\%$ больных, отсутствии клинических проявлений гипертензионного синдрома (головной боли - у $9,82 \pm 2,8\%$, рвоты - у $24,02 \pm 3,2\%$ больных), отсутствии гиперестезии у $62,77 \pm 4,2\%$ больных. У $41,95 \pm 3,8\%$ больных гнойным менингитом цитоз в СМЖ не превышает 1000 кл/мкл, причем цитоз менее 100 кл/мкл регистрируется у $15,52 \pm 2,8\%$ больных; процентное содержание нейтрофилов менее 60% имеет место в $13,46 \pm 2,7\%$ случаев, в $9,55 \pm 2,4\%$ из которых цитоз носит лимфоцитарный характер; нормальное или сниженное содержание белка в СМЖ регистрируется у $15,31 \pm 2,5\%$ больных.

Для пневмококкового менингита более характерным является: наличие в анамнезе ЧМТ ($25,0 \pm 8,3\%$, $p = 0,02$), более тяжелое и бурное течение заболевания, проявляющееся более частым нарушением сознания ($73,08 \pm 8,9\%$, $p < 0,0001$), развитием судорожного синдрома ($42,31 \pm 9,9\%$, $p = 0,04$); наличие классических изменений в СМЖ, включающих цитоз, превышающий 1000 клеток в 1 мкл ($65,38 \pm 9,5\%$), удельный вес нейтрофилов, превышающий 80% ($80,0 \pm 8,2\%$, $p < 0,05$), уровень белка, превышающий 1 г/л ($78,26 \pm 8,8\%$, $p < 0,001$). Для менингитов менингококковой этиологии более характерным является наличие экзантемы ($89,39 \pm 3,8\%$, $p < 0,001$). В $13,68 \pm 3,3\%$ случаев геморрагическая сыпь встречается при гнойных менингитах неменингококковой этиологии [6; 12; 14; 15; 16; 18; 19; 20; 23].

4. Существенную роль в развитии патологического процесса при гнойных менингитах играют клеточно-опосредованные реакции иммунитета. Удельный вес ИЛ2-рецепторнесущих активированных лимфоцитов существенно выше у больных гнойными менингитами по сравнению с контрольной группой ($p = 0,07$). Высокий уровень CD25-позитивных лимфоцитов регистрируется чаще у больных с более высокой ($> 39^\circ\text{C}$) и продолжительной лихорадкой; более продолжительным лейкоцитозом крови

и высоким цитозом в СМЖ (более 1000 кл/мкл). У больных гнойными менингитами с тяжелым течением (сопровождающимся нарушениями сознания) достоверно чаще наблюдается положительная реакция выброса миелопероксидазы гранулоцитами крови в ответ на действие бактериального антигена ($p=0,004$) [6].

5. Уровень нечувствительных к пенициллину клинических изолятов *S.pneumoniae*, включая выделенные из СМЖ больных пневмококковым менингитом, циркулирующих на территории Республики Беларусь достигает $54,83 \pm 2,78\%$, при этом регистрируются штаммы, проявляющие высокую резистентность к пенициллину (МПК ≥ 4 мг/л), что не позволяет рекомендовать указанный препарат в этиотропной терапии пневмококковых менингитов. Доля нечувствительных клинических изолятов *S.pneumoniae* к ко-тримоксазолу достигает $75,08 \pm 2,4\%$, тетрациклину - $65,73 \pm 2,7\%$, при сохраняющейся высокой чувствительности к аминопенициллинам ($99,38 \pm 0,4\%$), цефалоспорином III поколения ($98,44 \pm 0,7\%$), ванкомицину (100%), хлорамфениколу ($96,26 \pm 1,1\%$). Клинические изоляты *H.influenzae*, выделенные из СМЖ больных гнойными менингитами, проявляют резистентность к аминопенициллинам при сохраняющейся чувствительности к цефалоспорином III поколения, что определяет указанные препараты в качестве препаратов выбора при лечении больных с инфекционными поражениями ЦНС. Среди клинических изолятов *N.meningitidis*, выделенных из СМЖ и назофарингеальных мазков, сохраняется высокая чувствительность ко всем исследуемым препаратам, что позволяет рекомендовать использование пенициллина в качестве препарата выбора при менингококковой этиологии гнойного менингита [1; 2; 3; 4; 5; 6; 7; 8; 9; 10; 11; 13; 15; 17; 27; 28; 29; 30; 31].

6. Для улучшения дифференциальной диагностики между гнойными и серозными менингитами оптимальным является определение уровня D-лактата в спинномозговой жидкости. Уровень D-лактата в цереброспинальной жидкости в 1-4 сутки от начала заболевания при бактериальных менингитах составляет 10,5 мг/л (верхний и нижний квартиль: 7,24-13,18 мг/л) и имеет достоверные различия от менингитов вирусной этиологии и других поражений ЦНС ($p < 0,00001$). Дифференциально-диагностическим значением D-лактата является концентрация 6,265 мг/л, чувствительность и специфичность при этом составляют 83,33% и 93,48% соответственно. При этом уровень D-лактата 8,62 мг/л обладает 100% специфичностью, что позволяет при концентрации D-лактата в цереброспинальной жидкости выше этого значения со 100% вероятностью отнести менингит к бактериальному. Уровень концентрации D-лактата в СМЖ у больных гнойными менингитами не зависит от этиологии заболевания, тяжести течения, но имеет достоверно более высокие значения ($p=0,04$) у больных с очаговой симптоматикой. В процессе лечения больных

бактериальным менингитом при наличии положительного эффекта от проводимой антибактериальной терапии концентрация D-лактата в СМЖ в течение 2-4 дней снижается в 1,3-4,2 раза, а при отрицательной динамике - повышается в 4,6-9,2 раза. При этом к концу лечения достигается снижение концентрации D-лактата в СМЖ до уровня менее 3,5 мг/л [6; 25; 32; 34].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Установленные особенности течения гнойных менингитов различной этиологии могут быть использованы в их дифференциальной диагностике. Отличительными особенностями пневмококкового менингита от менингитов другой этиологии являются: возраст больных старше 20 лет; наличие предшествующей патологии ЦНС; более тяжелое и бурное течение заболевания; изменения в СМЖ, включающие: цитоз, превышающий 1000 кл/мкл; удельный вес нейтрофилов, превышающий 80%; уровень белка, превышающий 1 г/л. Отличительной особенностью гнойного менингита гемофильной этиологии является возраст заболевших до трех лет жизни, менингококковой - наличие экзантемы.

2. Для дифференциальной диагностики гнойных и серозных менингитов, а так же оптимизации применения антибактериальных препаратов в лечении больных острыми гнойными менингитами может быть рекомендовано использование метода определения уровня D-лактата в СМЖ. При концентрации D-лактата в СМЖ от 6,26 мг/л до 8,6 мг/л менингит следует отнести к возможно бактериальному, при концентрации более 8,6 мг/л – к бактериальному и начать антибактериальную терапию. В процессе лечения больных бактериальным менингитом при снижении концентрации D-лактата в СМЖ в динамике проводимую этиотропную терапию считать эффективной, при его повышении – неэффективной и произвести ее коррекцию.

3. Учитывая наличие высокой резистентности *S.pneumoniae* к природным пенициллинам, ко-тримоксазолу, тетрациклину, а так же наличие резистентности *H.influenzae* к аминопенициллинам, препаратом выбора при лечении инфекций ЦНС следует считать цефалоспорины III поколения, а в качестве препаратов резерва - ванкомицин, меропенем.

4. В связи с сохранением высокой чувствительности клинических изолятов *N.meningitidis* ко всем исследуемым препаратам, препаратом выбора при доказанной менингококковой этиологии гнойного менингита является пенициллин.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Монография

1. Острые инфекционные поражения дыхательной системы / В.М. Семенов, Т.И. Дмитраченко, С.К. Зенькова, В.В. Скворцова, И.В. Жильцов, Е.А. Булдык, С.М. Логвиненко. – М.: Мед. лит., 2006. – С. 62-66, 126-141.

Статьи в журналах

2. Клинико-микробиологические аспекты применения бета-лактамовых антибиотиков при пневмококковой инфекции / В.В. Скворцова, Т.И. Дмитраченко, С.К. Зенькова, И.В. Жильцов // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2005. - Т 4. - №1. – С. 98-102.

3. Резистентность *Streptococcus pneumoniae* к макролидам в Республике Беларусь / Т.И. Дмитраченко, Р.С. Козлов, О.И. Кречикова, В.В. Скворцова, С.К. Зенькова, В.М. Семенов, Л.С. Страчунский // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2005. - №1. – С. 68-75.

4. Частота носительства и резистентность к антимикробным препаратам *S.pneumoniae* / В.В. Скворцова, С.К. Зенькова, Т.И. Дмитраченко, И.В. Жильцов // Проблемы здоровья и экологии. – 2005. - №1 (3). – С. 99-102.

5. Носительство *S.pneumoniae* у детей / В.В. Скворцова, С.К. Зенькова, Т.И. Дмитраченко, В.М. Семенов // Журнал охраны материнства и детства. - 2006. - №1(7). – С. 115-118.

6. Зенькова, С.К. Клинико-патогенетические особенности гнойных менингитов у детей / С.К. Зенькова // Журнал охраны материнства и детства. - 2009. - №2 (14). – С. 22-26.

Материалы конференций и сборники научных трудов

7. Носительство *S.pneumoniae* у детей закрытых организованных коллективов / В.В. Скворцова, И.В. Жильцов, С.К. Зенькова, Ю.В. Козина // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 55-ой итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых ВГМУ. Витебск, ВГМУ, 23-24 апреля, 2003 // МЗ РБ, Витебский государственный медицинский университет ; редкол.: А.П. Солодков [и др.] - Витебск, 2003. – С. 108-109.

8. Роль провизора в формировании антибиотикорезистентности среди возбудителей инфекционных заболеваний / М.В. Эйдельштейн, Д.В. Пискун, В.В. Скворцова, С.К. Зенькова, Н.В. Антонова // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 55-ой итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых ВГМУ. Витебск, ВГМУ, 23-24 апреля, 2003 // МЗ РБ, Витебский государственный

медицинский университет ; редкол.: А.П. Солодков [и др.] - Витебск, 2003. – С. 113-114.

9. Частота назофарингеального носительства и чувствительность к антибиотикам *Streptococcus pneumoniae* у детей из закрытых организованных коллективов в Республике Беларусь / Т.И. Дмитраченко, В.М. Семенов, Л.С. Страчунский, Р.С. Козлов, О.И. Кречикова, В.В. Скворцова, С.К. Зенькова, И.В. Жильцов // Резистентность микроорганизмов к антимикробным препаратам: материалы международной научно-практической конференции. Минск, НИИЭИМ, 27-28 мая, 2003 // МЗ РБ, ГУ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, Калифорнийский университет, ОО «Белорусское научное медицинское общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. - Минск, 2003. – С. 66-68.

10. Дмитраченко, Т.И. Проблемы этиотропной терапии бактериальных инфекций дыхательных путей / Т.И. Дмитраченко, В.В. Скворцова, С.К. Зенькова // Инфекционные болезни человека: материалы V съезда инфекционистов Республики Беларусь. Минск, 19-20 ноября, 2003 // МЗ РБ, Научное общество инфекционистов Республики Беларусь ; редкол.: В.М. Семенов [и др.] - Минск: ООО «ДокторДизайн», 2003. – С. 204-206.

11. Резистентность к антибактериальным препаратам пневмококков в Республике Беларусь / Т.И. Дмитраченко, В.М. Семенов, Л.С. Страчунский, Р.С. Козлов, В.В. Скворцова, С.К. Зенькова, И.В. Жильцов, С.М. Логвиненко // Фундаментальные клинические и фармацевтические проблемы патологии человека: сборник трудов сотрудников Витебского государственного медицинского университета, посвященный 70-летию образования ВГМУ. Выпуск 3. - Витебск, 2004. – С. 209-213.

12. Зенькова, С.К. Особенности клиники серьезных менингитов у детей / С.К. Зенькова, В.В. Бондарь, И.В. Семенова // Актуальные вопросы современной медицины: материалы 56-ой итоговой научной конференции студентов и молодых ученых ВГМУ. Витебск, ВГМУ, 28-29 апреля, 2004 // МЗ РБ, Витебский государственный медицинский университет ; редкол.: А.П. Солодков [и др.] - Витебск, 2004. – С. 109-110.

13. Скворцова, В.В. Пневмококк в закрытых детских коллективах Республики Беларусь / В.В. Скворцова, С.К. Зенькова // Актуальные вопросы современной медицины: материалы 56-ой итоговой научной конференции студентов и молодых ученых ВГМУ. Витебск, ВГМУ, 28-29 апреля, 2004 // МЗ РБ, Витебский государственный медицинский университет ; редкол.: А.П. Солодков [и др.] - Витебск, 2004. – С. 112-113.

14. Зенькова, С.К. Анализ клинического течения серьезных менингитов в современных условиях / С.К. Зенькова, П.А. Ерашов, Т.А. Шендалесова // Студенческая медицинская наука XXI века: материалы V Международной научно-практической конференции. Витебск, ВГМУ, 17-18 ноября, 2005 //

МЗ РБ, Витебский государственный медицинский университет ; редкол.: А.П. Солодков [и др.] - Витебск, 2005. – С. 248-250.

15. Зенькова, С.К. Клиническая характеристика и эффективность антибактериальной терапии гнойных менингитов / С.К. Зенькова, В.В. Скворцова, Т.А. Шендалесова // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 61-й научной сессии университета. Витебск, ВГМУ, 21-22 марта, 2006 // МЗ РБ, Витебский государственный медицинский университет ; редкол.: А.П. Солодков [и др.] - Витебск, 2006. – С. 100-103.

16. Зенькова, С.К. Анализ клинического течения гнойных менингитов / С.К. Зенькова, Т.А. Шендалесова, П.А. Ерашов // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 58-ой итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Витебск, ВГМУ, 26-27 апреля, 2006 // МЗ РБ, Витебский государственный медицинский университет ; редкол.: А.П. Солодков [и др.] - Витебск, 2006. – С. 293-296.

17. Резистентность пневмококка к бета-лактамам антибиотикам в Республике Беларусь / С.К. Зенькова, В.В. Скворцова, В.М. Семенов, Т.И. Дмитраченко // Профилактика и лечение госпитальных инфекций. Резистентность микроорганизмов к химиопрепаратам: материалы республиканской научно-практической конференции. Минск, БелМАПО, 15 декабря, 2006 / МЗ РБ, БелМАПО, Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии ; редкол.: Л.П. Титов [и др.] – Минск, 2006. – С. 138-145.

18. Зенькова, С.К. Клинико-эпидемиологические особенности менингококковой инфекции в витебской области / С.К. Зенькова, Т.А. Шендалесова, П.А. Ерашов // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 59 итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Витебск, ВГМУ, 26-27 апреля, 2007 // МЗ РБ, Витебский государственный медицинский университет ; редкол.: А.П. Солодков [и др.] - Витебск, 2007. – С. 234-237.

19. Ерашов, П.А. Анализ клинического течения менингитов различной этиологии / П.А. Ерашов, С.К. Зенькова, Т.А. Шендалесова // Актуальные вопросы современной медицины и фармации: материалы 59 итоговой научно-практической конференции студентов и молодых ученых. Витебск, ВГМУ, 26-27 апреля, 2007 // МЗ РБ, Витебский государственный медицинский университет ; редкол.: А.П. Солодков [и др.] – Витебск, 2007. – С. 231-234.

20. Зенькова, С.К. Особенности эпидемиологии и клинической картины менингококковой инфекции в Витебской области / С.К. Зенькова, Ю.Е. Иванская, П.А. Ерашов // Студенческая медицинская наука XXI века: материалы VII международной научно-практической конференции. Витебск, ВГМУ, 1-2 ноября, 2007 // МЗ РБ, Витебский государственный медицинский

университет; редкол.: А.П. Солодков [и др.] – Витебск: ВГМУ, 2007. – С. 309-312.

21. Эпидемиологические особенности менингококковой инфекции в Витебской области / С.К. Зенькова, В.М. Семенов, С.М. Радишевич, Т.И. Дмитраченко // Совершенствование осуществления государственного санитарного надзора в Республике Беларусь: материалы XI съезда гигиенистов и эпидемиологов Республики Беларусь. Минск, 16 ноября, 2007 // МЗ РБ, Белорусская ассоциация социал-гигиенистов и организаторов Здравоохранения, Белорусское научное общество гигиенистов, Белорусское научное общество микробиологов, эпидемиологов, паразитологов ; редкол.: М.И Римжа [и др.] – Минск, 2007. - С. 211-217.

22. Семенов, В.М. Эпидемиологические особенности менингококковой инфекции в витебской области / В.М. Семенов, С.К. Зенькова // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 63-й научной сессии университета. Витебск, ВГМУ, 26-27 марта, 2008 // МЗ РБ, Витебский государственный медицинский университет ; редкол.: В.П. Дейкало [и др.] – Витебск, 2008 – С. 139-141.

23. Зенькова, С.К. Особенности клинического течения генерализованных форм менингококковой инфекции на современном этапе / С.К. Зенькова // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 63-й научной сессии университета. Витебск, ВГМУ, 26-27 марта, 2008 // МЗ РБ, Витебский государственный медицинский университет ; редкол.: В.П. Дейкало [и др.] – Витебск, 2008. – С. 103-105.

24. Эпидемиологические особенности менингококковой инфекции в Республике Беларусь / В.М. Семенов, С.К. Зенькова, Н.С. Себут, Р.И. Жук, Т.И. Дмитраченко // Актуальные вопросы инфекционной патологии: материалы международного Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням. ВГМУ, Витебск, 5-6 июня 2008 / УО «Витебский государственный медицинский университет, Научное общество инфекционистов Республики Беларусь, Ассоциация инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Научное общество инфекционистов Республики Узбекистан, Санкт-Петербургская научная общественная организация «Центр изучения инфекций» ООО «ИНГИЛС» ; редкол.: В.М. Семенов [и др.] – Витебск: ККУП «Витебский областной центр маркетинга», 2008. – С. 66.

25. Зенькова, С.К. Уровень D-лактата как критерий дифференциальной диагностики менингитов / С.К. Зенькова, В.М. Семенов, И.С. Веремей // Актуальные вопросы инфекционной патологии: материалы международного Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням. ВГМУ, Витебск, 5-6 июня 2008 / УО «Витебский государственный медицинский университет, Научное общество инфекционистов Республики

Беларусь, Ассоциация инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Научное общество инфекционистов Республики Узбекистан, Санкт-Петербургская научная общественная организация «Центр изучения инфекций» ООО «ИНГИЛС»; редкол.: В.М. Семенов [и др.] – Витебск: ККУП «Витебский областной центр маркетинга», 2008. – С. 185-186.

26. Семенов, В.М. Эпидемиологические особенности инфекционных поражений центральной нервной системы в Витебской области / В.М. Семенов, С.К. Зенькова // Современные проблемы инфекционной патологии человека: сборник научных трудов - Минск, 2009. – С. 168-171.

Тезисы докладов

27. Использование антибиотиков при лечении больных респираторными инфекциями / Д.Н. Лавринович, Д.В. Пискун, В.В. Скворцова, С.К. Зенькова // Студенческая медицинская наука XXI века: материалы II Международной научно-практической конференции. Витебск, ВГМУ, 31 октября – 1 ноября 2002 // МЗ РБ, Витебский государственный медицинский университет; редкол.: А.П. Солодков [и др.] - Витебск, 2002. – С. 177-178.

28. Зенькова, С.К. Анализ самостоятельного применения антибиотиков среди немедицинского населения / С.К. Зенькова, В.В. Скворцова, Д.В. Пискун // Материалы научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященная памяти академика Островского. Гродно, ГрГМУ, 10-11 апреля, 2003 // МЗ РБ, Гродненский государственный медицинский университет, Совет молодых ученых, Студенческое научное общество. – Гродно, 2003. – С. 78-79.

29. Назофарингеальное носительство *S.pneumoniae* у детей закрытых организованных коллективов в Республике Беларусь / Т.И. Дмитраченко, В.М. Семенов, Л.С. Страчунский, Р.С. Козлов, О.И. Кречикова, В.В. Скворцова, С.К. Зенькова, И.В. Жильцов // VI Российский съезд врачей-инфекционистов: материалы съезда. Санкт-Петербург, ВМА, 29-31 октября, 2003 // МЗ РФ, Российская академия медицинских наук, Северо-Западное отделение российской академии медицинских наук, Главно военно-медицинское управление МО РФ, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Комитете по ЗО администрации Санкт-Петербурга, Центр изучения клещевых, новых и возвращающихся инфекций, ОО «Человек и его здоровье»; редкол.: Ю.В. Лобзин [и др.] - Санкт-Петербург, 2003. – С. 109-110.

30. Зенькова, С.К. Самолечение как один из факторов формирования резистентности среди возбудителей инфекционных заболеваний / С.К. Зенькова, Д.В. Пискун // Студенческая медицинская наука XXI века: материалы III Международной научно-практической конференции. Витебск, ВГМУ, 30-31 октября, 2003 // МЗ РБ, Витебский государственный

медицинский университет ; редкол.: А.П. Солодков [и др.] - Витебск, 2003. – С. 155-156.

31. Персистенция и чувствительность к антибиотикам основных респираторных патогенов / В.М. Семенов, С.К. Зенькова, В.В. Скворцова, Т.И. Дмитраченко, С.М. Логвиненко, Е.А. Булдык // Юбилейная научная конференция, посвященная 175-летию со дня рождения С.П. Боткина: материалы юбилейной научной конференции, посвященной 175-летию С.П. Боткина. ВМА, Санкт-Петербург, 29-31 мая 2007 / Военно-Медицинская академия им. С.М. Кирова, ОО «Человек и его здоровье» ; редкол.: А.Н. Богданова [и др.] – СПб.: Изд-во «Человек и здоровье», 2007. – С. 286-287.

32. Семенов, В.М. Варианты решения проблемы дифференциальной диагностики менингитов на современном этапе / В.М. Семенов, С.К. Зенькова, И.С. Веремей // Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения: материалы Российской научно-практической конференции. Санкт-Петербург, Военно-медицинская академия, 3-4 декабря, 2008 // Северо-Западное отделение российской академии медицинских наук, Главно военно-медицинское управление МО РФ, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Научно-исследовательский институт детских инфекций, Комитете по ЗО правительства Санкт-Петербурга, ОО «Человек и его здоровье», Центр изучения клещевых, новых и возвращающихся инфекций ; редкол.: Ю.В. Лобзин [и др.] - Санкт-Петербург, 2008. - С. 218-219.

33. Эпидемиологические особенности менингококковой инфекции на территории Республики Беларусь / В.М. Семенов, С.К. Зенькова, Н.С. Себут, Р.И. Жук // Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения: материалы Российской научно-практической конференции. Санкт-Петербург, Военно-медицинская академия, 3-4 декабря, 2008 // Северо-Западное отделение российской академии медицинских наук, Главно военно-медицинское управление МО РФ, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Научно-исследовательский институт детских инфекций, Комитете по ЗО правительства Санкт-Петербурга, ОО «Человек и его здоровье», Центр изучения клещевых, новых и возвращающихся инфекций ; редкол.: Ю.В. Лобзин [и др.] - Санкт-Петербург, 2008. - С. 219.

34. Семенов, В.М. Уровень D-лактата в спинномозговой жидкости при гнойных и серозных менингитах / В.М. Семенов, С.К. Зенькова, И.С. Веремей // Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний: материалы V Международной научно-практической конференции. Ташкент, НИИ Эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний, 15-16 сентября, 2009 // МЗ РУ, НИИ Эпидемиологии, микробиологии и

инфекционных заболеваний, Научное общество инфекционистов республики Узбекистан, НИИ Вирусологии ; редкол.: М.Д. Ахмедова [и др.]. - Ташкент, 2009. – С. 84-85.

35. Зенькова, С.К. Эпидемиологические особенности инфекций центральной нервной системы в республике Беларусь / С.К. Зенькова, В.М. Семенов // Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний: материалы V Международной научно-практической конференции. Ташкент, НИИ Эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний, 15-16 сентября, 2009 // МЗ РУ, НИИ Эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний, Научное общество инфекционистов республики Узбекистан, НИИ Вирусологии ; редкол.: М.Д. Ахмедова [и др.]. - Ташкент, 2009. – С. 131.

Инструкции на метод

Использование D-лактата для дифференциальной диагностики гнойных и серозных менингитов и коррекции антибактериальной терапии / В.М. Семенов, С.К. Зенькова, И.С. Веремей, И.В. Жильцов. – Витебск, 2009. – 8 с.

РЭЗЮМЕ

Зянькова Святлана Канстанцінаўна Бактэрыяльныя мэнінгіты: клініка-эпідэміялагічныя і патагенетычныя асаблівасці, лячэнне

Ключавыя словы: гнойны мэнінгіт, мэнінгакакавая інфекцыя, D-лактат, антыбіётыкарэзісцэнтнасць, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *N.meningitidis*.

Мэта даследавання: вызначыць эпідэміялагічныя, клініка-патагенетычныя асаблівасці гнойных мэнінгітаў для аптымізацыі антыбактэрыяльнай тэрапіі.

Метады даследавання: клінічныя, мікробіялагічныя, імуналагічныя, біяхімічныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі і іх навуковая навізна: Узровень захворвання гнойнымі мэнінгітамі складае 3,46-4,85 на 100 тыс. нас., ГФМІ - 1,43-3,65 на 100 тыс. нас. У структуры гнойных мэнінгітаў асноўнае значэнне маюць *N.meningitidis* і *S.pneumoniae*, пры гэтым мэнінгакокі серагрупы В з'яўляюцца асноўнымі этыялагічнымі агентамі. Гнойныя мэнінгіты неўсталяванай этыялогіі складаюць 56,3%. Мэнінгіты мэнінгакакавай і гемафільнай этыялогіі часцей за ўсё адзначаюцца ў дзяцей ва ўзросце да трох гадоў, пнеўмакакавай і стафілакакавай - у дарослых ва ўзросце 20 гадоў і болей. У сучасных умовах праявы гнойных мэнінгітаў часта не адпавядаюць традыцыйна прынятым крытэрам клінічнай дыягностыкі гнойнага мэнінгіту, што ўскладняе правядзенне дыягностыкі захворвання. Для паляпшэння дыферэнцыяльнай дыягностыкі паміж гнойнымі і серознымі мэнінгітамі, а таксама для ацэнкі эфектыўнасці этыятропнай тэрапіі аптымальным з'яўляецца вызначэнне ўзроўня D-лактату ў спіннамазгавой вадкасці. Узровень D-лактату ў спіннамазгавой вадкасці вышэй за 6,26 мг/л з'яўляецца дыферэнцыяльным дзеля вызначэння бактэрыяльнага мэнінгіту (Se 83,33%, Sp 93,48%). Прэпаратам выбару пры лячэнні інфекцый ЦНС з улікам дадзеных адчувальнасці *S.pneumoniae* і *H.influenzae* варта лічыць цэфаласпарыны III пакалення, а ў якасці прэпаратаў рэзерву - ванкаміцын, меранэм. Пры даказанай мэнінгакакавай этыялогіі гнойнага мэнінгіту прэпаратам выбару з'яўляецца пеніцылін.

Выкарыстанне вынікаў: распрацаваны метады дыферэнцыяльнай дыягностыкі інфекцыйных паражэнняў ЦНС, прапанаваны прэпараты выбару для этыятропнай тэрапіі бактэрыяльных мэнінгітаў.

Галіна выкарыстання: інфекцыйныя хваробы, неўралогія, тэрапія.

РЕЗЮМЕ

Зенькова Светлана Константиновна

Бактериальные менингиты: клинико-эпидемиологические и патогенетические особенности, лечение

Ключевые слова: гнойный менингит, менингококковая инфекция, D-лактат, антибиотикорезистентность, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *N.meningitidis*.

Цель работы: установить эпидемиологические, клинико-патогенетические особенности гнойных менингитов для оптимизации антибактериальной терапии.

Методы исследования: клинические, микробиологические, иммунологические, биохимические, статистические.

Полученные результаты и их научная новизна: Уровень заболеваемости гнойными менингитами составляет 3,46-4,85 на 100 тыс. нас., ГФМИ – 1,43-3,65 на 100 тыс. нас. В структуре гнойных менингитов основное значение имеют *N.meningitidis* и *S.pneumoniae*, при этом менингококки серогруппы В являются основными этиологическими агентами. Гнойные менингиты неустановленной этиологии составляют 56,3%. Менингиты менингококковой и гемофильной этиологии чаще регистрируются у детей до трех лет, пневмококковой и стафилококковой – у взрослых старше 20 лет. В современных условиях проявления гнойных менингитов часто не соответствуют традиционно принятым критериям клинической диагностики гнойного менингита, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики. Для улучшения дифференциальной диагностики между бактериальными и вирусными менингитами, а так же для оценки эффективности этиотропной терапии оптимальным является определение уровня D-лактата в спинномозговой жидкости. Дифференциально-диагностическим значением является концентрация D-лактата ликвора, превышающая 6,26 мг/л (Se 83,33%, Sp 93,48%). Препаратом выбора при лечении инфекций ЦНС с учетом данных чувствительности *S.pneumoniae* и *H.influenzae* следует считать цефалоспорины III поколения, а в качестве препаратов резерва – ванкомицин, меропенем. При доказанной менингококковой этиологии гнойного менингита препаратом выбора является пенициллин.

Использование результатов: разработан метод дифференциальной диагностики инфекционных поражений ЦНС, предложены препараты выбора для этиотропной терапии бактериальных менингитов.

Область применения: инфекционные болезни, неврология, терапия.

SUMMARY

Ziankova Sviatlana Kanstantinauna Bacterial meningitis: clinical, epidemiological and pathogenetic features, treatment

Key words: purulent meningitis, meningococcal infection, D-lactate, antibiotic resistance, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *N.meningitidis*.

Aim of study: to determine epidemiological, clinical, and pathogenetic features of purulent meningitis for antibacterial treatment optimization.

Methods of study: clinical, microbiological, immunological, biochemical, statistical.

Results and their scientific novelty: The prevalence of purulent meningitis is 3,46-4,85 per 100 000, the prevalence of generalized form of meningococcal infection is 1,43-3,65 per 100 000. The most frequent etiological agents of purulent meningitis are *N.meningitidis* and *S.pneumoniae*, among *N.meningitidis* specimens - *N.meningitidis* serogroup B. In 56,3% of cases etiology of purulent meningitis remains unknown. Meningococcal and hemophilic meningitis mostly occurs in children under three years old, pneumococcal and staphylococcal meningitis mostly occurs in adults above 20 years old. At present the clinical features of purulent meningitis are often atypical. CSF D-lactate concentration determination is a good method for differential diagnostics between bacterial and viral meningitis, and also a good technique for antibacterial therapy efficiency evaluation. Differential diagnostic level of CSF D-lactate is 6,265 mg/l (Se 83,33%, Sp 93,48%). In consideration of *S.pneumoniae* and *H.influenzae* susceptibility the drugs of choice for antibacterial therapy of CNS infections are third generation cephalosporins, the drugs of second line are vancomycin and meropenem. The drug of choice for antibacterial therapy of confirmed meningococcal infection still remains penicillin.

Using of results: the method for differential diagnostics of CNS infections had been developed, the drugs of choice for antibacterial therapy of bacterial meningitis were proposed.

Application field: infectious diseases, neurology, therapy.

Подписано в печать Р.С.Ч.10 Формат 60x84 1/16.
Бумага типографская №2. Гарнитура Times Усл. печ. листов
Уч.-изд. л. 139 Тираж 60 экз. Заказ № 286 126
Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный
медицинский университет»
ЛИ № 02330/0549444 от 8.04.2009 г.

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете.
210023, г. Витебск, Фрунзе, 27
Тел. (8-0212) 261966