

чены преморбидный фон, поражение органов и систем, оцененная эффективность терапии, в том числе специфической противовирусной и иммунозамісної.

**Ключевые слова:** инфекционный мононуклеоз, вирусы семейства герпеса, поражения разных органов и систем, терапия

### **Infectious mononucleosis – polyetiological disease with multiple organs pathology**

**A. RUDENKO, L. MURAWSKA, T. BERESTOVA, P. DYACHENKO,  
O. ANDREEVA, P. KRUGLIKOV, B. PARHOMETS, ZH. SIDOROVA**

*A study of 24 patients with infectious mononucleosis, caused in 18 – by Epstein-Barr virus, in 2 – cytomegalovirus, 4 – herpesviruses association. Studied premorbid background, injures of organs and systems, evaluated the effectiveness specific antiviral therapy and immunesubstitute therapy.*

**Key words:** *infectious mononucleosis, herpes family viruses, injures of various organs and systems, therapy*

**УДК 616.9**

### **Бактериальные менингиты: новые подходы к диагностике и лечению**

**В.М. СЕМЕНОВ, С.К. ЗЕНЬКОВА, И.В. ЖИЛЬЦОВ,  
И.С. ВЕРЕМЕЙ, М.А. ВАСИЛЬЕВА**

*Статья посвящена оценке клинических особенностей гнойных менингитов, разработке новых подходов к дифференциальной диагностике и этиотропной терапии. Установлено, что течение гнойного менингита в современных условиях часто не соответствует классической клинической картине, что значительно затрудняет своевременную дифференциальную диагностику. Для улучшения дифференциальной диагностики между бактериальными и вирусными менингитами оптимальным является определение концентрации D-лактата в СМЖ (Se 83,33%, Sp 93,48%, p=0,0001). Тест-система БиоЛактам может успешно использоваться для качественной и количественной оценки бета-лактамазной активности СМЖ. Относительно высокая (более 20%) бета-лактамазная активность СМЖ достоверно увеличивает вероятность неудачи стартовой терапии пациентов с бактериальным менингитом бета-лактамамным антибиотиком в 1,8–2,3 раза, и требует назначения антибактериальных препаратов из других групп.*

**Ключевые слова:** *бактериальный менингит, дифференциальная диагностика, D-лактат, бета-лактамазная активность, антибактериальная терапия*

Бактериальные менингиты остаются одними из самых распространенных форм поражения центральной нервной системы во всем мире [2]. Высокая

летальность (10-25%), тяжелые последствия (41-50%), а так же вовлечение в эпидемиологический процесс детей младших возрастных групп (более 50%) сохраняют актуальность данной патологии и в наши дни [1; 3; 5]. Значительную проблему, на наш взгляд, представляет вопрос своевременной диагностики бактериальных менингитов. Установление этиологии менингита в ранние сроки заболевания является важным моментом, определяющим выбор рациональной терапии. Однако, как свидетельствуют данные литературы, на этапе первичного диагноза частота диагностических ошибок достигает 50-70%, причем особую сложность представляет собой дифференциальная диагностика бактериальных и вирусных менингитов [2].

**Целью исследования** явилось усовершенствование методов дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных менингитов, а также оценка возможности определения бета-лактамазной активности спинномозговой жидкости (СМЖ) при помощи тест-системы *БиоЛактам* с анализом ее значимости в решении вопроса о стартовой этиотропной терапии.

### **Материалы и методы**

В опытную группу вошли 183 пациента в возрасте от 2-х месяцев до 76 лет, госпитализированных в ВОКИБ в 2003–2010 гг. с диагнозом гнойный бактериальный менингит: менингококковой этиологии – 66 больных, пневмококковой – 28, гемофильной – 3, неустановленной этиологии – 86 пациентов. Группу контроля составили 52 больных вирусным менингитом различной этиологии. Содержание D-лактата в СМЖ определяли спектрофотометрическим методом, основанном на ферментативной конверсии D-лактата в пировиноградную кислоту с образованием НАДН<sup>+</sup>, в начале заболевания и в динамике. Для оценки бета-лактамазной активности СМЖ использовали тест-систему *БиоЛактам* производства фирмы Sivital, Республика Беларусь. Данные исследования обрабатывали с использованием пакетов программ Statistica 8.0, MedCalc 10.2.

### **Результаты исследований и обсуждение**

Анализ клинических особенностей заболевания показал, что во всех группах больных гнойным менингитом превалировало острое начало с нарастанием симптоматики в течение 24–36 часов (75,84±3,22%). Тяжесть состояния при поступлении в большинстве случаев у больных с гнойными поражениями ЦНС была расценена как тяжелая либо крайне тяжелая (83,8±2,76%). ИТШ при поступлении был диагностирован у 8,74±2,09% пациентов, ДВС синдром – у 7,1±1,9%, выраженный отек-набухание головного мозга – у 32,24±3,46%. Классические симптомы и признаки бактериального менингита присутствовали у большинства пациентов. При этом наиболее частыми симптомами гной-

ного поражения мягкой мозговой оболочки в разгаре заболевания были: головная боль ( $90,18 \pm 2,82\%$ ), лихорадка ( $83,43 \pm 2,3\%$ ), рвота ( $75,98 \pm 3,2\%$ ) и менингеальные знаки ( $97,81 \pm 1,08\%$ ). Классическая триада (лихорадка, ригидность затылочных мышц, нарушение сознания) наблюдалась нами только у  $26,51 \pm 3,44\%$  больных гнойными менингитами. Лихорадка выше  $38,1^\circ\text{C}$  регистрировалась нами у 146 из 183 больных гнойными менингитами ( $83,43 \pm 2,3\%$ ). При серозных менингитах лихорадка диагностировалась достоверно реже – в  $55,77 \pm 6,95\%$  случаях,  $p < 0,0001$ .

У  $45,36 \pm 3,7\%$  больных гнойным менингитом диагностировалась экзантема, при этом в  $72,88 \pm 5,84\%$  случаев имела место геморрагическая сыпь, чаще локализованная на нижних конечностях, грудной клетке, пояснице. Такой характер сыпи статистически значимо чаще регистрировался при менингите менингококковой этиологии ( $89,39 \pm 3,82\%$  больных,  $p < 0,0001$ ). При менингитах пневмококковой этиологии сыпь наблюдалась у  $25,0 \pm 8,33\%$  пациентов, при неуточненной – в  $19,77 \pm 4,32\%$ . Необходимо отметить, что сыпь при пневмококковом и менингококковом менингитах по локализации и характеру не всегда отличалась. При менингококковом менингите, как это классически описывается, неправильные очертания сыпи имела лишь в  $62,71 \pm 6,4\%$  случаев. В  $10,17 \pm 3,97\%$  геморрагические высыпания имели округлую форму, что существенно затрудняло раннюю этиологическую диагностику. Наряду с геморрагической, в  $22,03 \pm 5,44\%$  случаев экзантема носила полиморфный характер. У двух больных ( $3,39 \pm 2,38\%$ ) наблюдалось наличие пятнисто-папулезной, розеолезной сыпи с геморрагическим компонентом в центре, у одного ( $1,69 \pm 1,69\%$ ) – пятнисто-папулезной. Локализовались высыпания чаще на коже нижних конечностей ( $96,55 \pm 2,42\%$ ) и туловища ( $75,86 \pm 5,67\%$ ). Причем изолированное поражение одной анатомической области отмечалось лишь у  $24,14 \pm 5,67\%$  пациентов, у остальных больных имело место распространение сыпи с нижних конечностей на туловище, верхние конечности, лицо. У  $29,31 \pm 6,03\%$  больных менингококковым менингитом экзантема носила генерализованный характер. При менингите пневмококковой этиологии экзантема так же чаще локализовалась на коже нижних конечностей и туловища (по  $80,00 \pm 20,00\%$ ). Характер сыпи в большинстве случаев был геморрагическим ( $85,71 \pm 14,29\%$ ), лишь у одного больного отмечалось наличие розеолезной сыпи. Наиболее характерным для геморрагической сыпи при пневмококковом менингите были ее округлые очертания ( $60,00 \pm 24,49\%$  случаев), однако у двух больных ( $40,00 \pm 24,49\%$ ) геморрагическая сыпь была неправильной формы, что может приводить к диагностическим ошибкам и гипердиагностике генерализованной формы менингококковой инфекции.

При серозном менингите экзантема имела геморрагический либо пятнисто-папулезный характер (по  $42,86 \pm 20,2\%$ ), располагалась так же с

одинаковой частотой на коже лица, туловища, нижних конечностей (по  $71,43 \pm 18,44\%$ ), появлялась на первые-третьи сутки от начала заболевания ( $85,71 \pm 14,29\%$ ) и быстро, в течение 3–5 дней, исчезала.

Те или иные нарушения сознания при поступлении были отмечены у  $30,11 \pm 3,47\%$  больных гнойными менингитами различной этиологии. Сравнительный анализ показал, что нарушение сознания достоверно чаще диагностировалось у пациентов с менингитами пневмококковой этиологии ( $73,08 \pm 8,87\%$ ,  $p < 0,0001$ ). При менингококковых менингитах нарушение сознания регистрировалось нами лишь в  $21,21 \pm 5,07\%$  случаев. При этом характер нарушений сознания у больных разных групп колебался от его спутанности и сопора до комы. При серозных менингитах нарушение сознания было зарегистрировано у четырех больных ( $7,69 \pm 3,73\%$ ), причем не было отмечено ни одного случая комы.

Наиболее постоянным симптомом при сохраненном сознании была головная боль, жалобы на которую предъявляли более 80% пациентов. Головная боль носила интенсивный характер, локализовалась чаще в лобной ( $65,38 \pm 9,51\%$ ) и височной ( $53,85 \pm 9,97\%$ ) областях. Длительность головной боли чаще всего не превышала 6 дней ( $67,9 \pm 5,22\%$ ).

У  $75,98 \pm 3,2\%$  больных начало заболевания сопровождалось рвотой. Чаще рвота повторялась не более 2–3 раз в сутки ( $67,46 \pm 4,19\%$ ), многократная рвота наблюдалась лишь у  $16,2 \pm 2,76\%$  больных гнойным менингитом. Как правило, этот симптом исчезал к концу первых-вторых суток после начала терапии ( $88,1 \pm 2,9\%$ ). Гиперестезия регистрировалась лишь в  $37,23 \pm 4,15\%$  случаев гнойного менингита.

Менингеальные симптомы были положительны практически у всех пациентов с гнойным менингитом ( $97,81 \pm 1,08\%$ ). Однако необходимо отметить, что при поступлении менингеальные симптомы были выявлены только у  $62,66 \pm 3,86\%$  больных, в  $37,34 \pm 3,86\%$  случаев они появились позже, как правило, на вторые сутки госпитализации, затрудняя своевременную диагностику. Из менингеальных симптомов у больных гнойными менингитами наиболее часто регистрировалась ригидность мышц затылка ( $94,54 \pm 1,68\%$ ); симптом Кернига был положителен у  $69,95 \pm 3,4\%$ , верхний симптом Брудинского – у  $15,85 \pm 2,71\%$ , нижний симптом Брудинского – у  $4,37 \pm 1,52\%$ , «менингеальная поза» – у  $14,75 \pm 2,63\%$  пациентов. Судороги отмечались нами у  $20,99 \pm 3,04\%$  пациентов с гнойным менингитом.

Очаговая симптоматика в виде горизонтального, вертикального нистагма, гемипареза, асимметрии сухожильных рефлексов, нарушения чувствительности, патологических стопных знаков и др. имела место у  $30,6 \pm 3,42\%$  больных гнойным менингитом и у  $19,23 \pm 5,52\%$  больных серозным менингитом. Симптомы поражения ЧМН имели место у 41 больного гнойным

менингитом, причем на первый план по частоте встречаемости выходили: поражение VII (n.facialis) и III (n.oculomotorius) ( $14,21 \pm 2,59\%$  и  $10,38 \pm 2,26\%$  соответственно), реже встречалось поражение XII (n.hypoglossus) и IV (n.trochlearis) ЧМН ( $3,28 \pm 1,32\%$  и  $2,7 \pm 1,2\%$  соответственно).

Проведенный нами анализ изменений гемограммы показал, что у  $86,29 \pm 2,61\%$  больных гнойными менингитами наблюдался лейкоцитоз в общем анализе крови. Уровень лейкоцитов наиболее часто превышал нормальные показатели в 1,5–2,5 раза. Однако следует отметить, что максимальное число лейкоцитов только у  $47,98 \pm 3,81\%$  больных гнойным менингитом было зафиксировано при поступлении, у остальных пациентов показатели крови ухудшались на фоне лечения. Нейтрофиллез регистрировался нами у  $82,02 \pm 2,89\%$  больных гнойными менингитами при поступлении и еще у  $12,47\%$  он формировался в динамике. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево отмечался у  $96,51 \pm 1,4\%$  больных. Превышение нормального уровня СОЭ было зарегистрировано нами у  $63,07 \pm 3,65\%$  пациентов гнойными менингитами различной этиологии уже при поступлении в стационар. В динамике ускорение СОЭ было отмечено в  $96,11 \pm 1,45\%$  случаев. Необходимо отметить, что лейкоцитоз, нейтрофиллез, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ наблюдались достаточно часто и при вирусных менингитах (в  $46,94 \pm 7,2\%$ ,  $74,47 \pm 6,0\%$ ;  $62,75 \pm 6,84\%$  и  $79,17 \pm 5,92\%$  случаев соответственно), что может приводить к ошибкам в диагностике и неоправданному назначению антибактериальных препаратов.

При проведении люмбальной пункции у большинства больных бактериальными менингитами была получена мутная жидкость, которая вытекала под давлением ( $79,75 \pm 3,21\%$ ). Цитоз в СМЖ в начале заболевания (1–2 сутки) при бактериальных менингитах составил в среднем 1900 клеток в 1 мкл ( $25\%$ ,  $75\%$ : 354 кл/мкл, 8320 кл/мкл). Следует отметить, что цитоз, превышающий 1000 клеток в 1 мкл, регистрировался нами лишь у  $58,05 \pm 3,75\%$  больных гнойным менингитом, в то же время низкий цитоз, менее 100 кл/мкл, диагностировался у  $15,52 \pm 2,75\%$  пациентов. Сравнительный анализ показал, что для менингитов пневмококковой этиологии более характерным являлось наличие высокого цитоза в СМЖ, более 1,5 тыс. кл/мкл ( $65,38 \pm 9,51\%$ ), в то время как для менингитов менингококковой этиологии – относительно низкого, менее 1000 клеток ( $56,25 \pm 6,25\%$ ). В отдельных случаях высокий цитоз наблюдался и при серозных менингитах. Так, цитоз в СМЖ более 1000 кл/мкл (1440 клеток) был зарегистрирован у одного больного энтеровирусным менингитом. Однако наиболее часто при серозных менингитах цитоз в СМЖ не превышал 100 кл/мкл ( $68,75 \pm 6,76\%$ ), несколько реже цитоз составлял 100–250 кл/мкл ( $18,75 \pm 5,69\%$ ). Нейтрофильный цитоз, превышающий 80%, был лишь у  $70,06 \pm 3,67\%$  больных бактериальными

менингитами. Настораживает тот факт, что у пятой части больных менингококковым менингитом и у седьмой части больных серозными менингитами клеточный состав СМЖ не соответствовал общепринятым канонам. Так, лимфоцитарный характер цитоза регистрировался нами у  $20,75 \pm 5,62\%$  больных менингококковым менингитом в начале заболевания, а у  $14,89 \pm 5,25\%$  больных серозным менингитом было отмечено наличие нейтрофильного цитоза, превышающего 80%. Практически у всех больных пневмококковым менингитом ( $95,65 \pm 4,35\%$ ) было зарегистрировано повышение белка в СМЖ, при этом белок более 1 г/л был обнаружен в  $78,26 \pm 8,79\%$  случаев. У больных же менингитом неустановленной этиологии и у больных менингококковым менингитом повышение уровня белка в СМЖ отмечалось реже, в  $90,16 \pm 2,71\%$  и  $68,85 \pm 5,98\%$  случаев соответственно. Причем уровень белка в СМЖ, превышающий 1 г/л, зарегистрирован только у  $47,54 \pm 4,54\%$  больных менингитом неустановленной этиологии и у  $39,34 \pm 6,31\%$  больных менингитами менингококковой этиологии. У всех больных серозным менингитом уровень белка в СМЖ не превышал 1,0 г/л, находясь наиболее часто в интервале 0,1–0,4 г/л ( $63,83 \pm 7,08\%$ ). Более характерным для пневмококкового менингита было и снижение содержания глюкозы в СМЖ. Так, среднее содержание глюкозы в СМЖ при менингите пневмококковой этиологии составило 1,1 ммоль/л (25%-75%: 0–2,0 ммоль/л), при менингитах же другой этиологии – 2,66–2,9 ммоль/л.

Анализ определения концентрации D-лактата в СМЖ показал, что его уровень в СМЖ в начале заболевания при бактериальных менингитах был достоверно выше, чем у больных из группы контроля ( $p < 0,00001$  по U тесту Манна-Уитни). При бактериальных менингитах медиана концентрации D-лактата в СМЖ на 1–4 сутки госпитализации составила 10,5 мг/л (верхний и нижний квартиль: 7,24–13,18 мг/л); при вирусных поражениях центральной нервной системы она находилась на отметке 1,58 мг/л (верхний и нижний квартиль: 0,31–3,88 мг/л) и была сопоставима с уровнем D-лактата в СМЖ у больных ОРВИ с симптомами менингизма (медиана 1,67 мг/л; верхний и нижний квартиль: 0,73–2,78 мг/л).

Для определения диагностической ценности концентрации D-лактата в спинномозговой жидкости в дифференциальной диагностике бактериального и вирусного менингитов нами был выполнен Roc-анализ. Проведенный ROC-анализ позволил установить точку диагностического разделения бактериальной и вирусной этиологии патологического процесса. В результате анализа достоверно ( $p = 0,0001$ ) установлено, что таковой является значение D-лактата 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. Обращает на себя внимание, что площадь поля под кривой ROC-анализа концентрации D-лактата в спинномозговой жидкости для диагностики бактериального менингита была 0,932, что позволяет считать определение уровня D-лактата в спинномозговой жидкости достоверным методом диагностики бактериальной этиологии менингеального воспаления [5].

Более детальный анализ показал, что практически у всех больных бактериальными менингитами концентрация D-лактата в цереброспинальной жидкости на 1–4 сутки заболевания была выше 6,26 мг/л, исключение составили трое больных. У двух из них был диагностирован вторичный характер гнойного процесса, у одного – менингококковая этиология заболевания. У всех трех больных концентрацию D-лактата определили на первые сутки заболевания до начала антибактериальной терапии. Низкие уровни D-лактата у этих больных, на наш взгляд, можно объяснить более постепенным развитием менингита при вторичном характере и отсутствием выхода D-лактата из бактериальной клетки вследствие сохранения ее целостности. Все вышесказанное подчеркивает важность определения концентрации D-лактата в СМЖ, особенно на 2–4 сутки заболевания и после начала антибактериальной терапии, когда другие методы этиологической диагностики становятся менее информативными.

Достоверных различий в уровне D-лактата в СМЖ при различной этиологии бактериального менингита выявлено не было ( $p=0,83$ ). Анализ зависимости течения заболевания от концентрации D-лактата в СМЖ в начале заболевания показал, что при неблагоприятном течении, выражающемся в наличие очаговой симптоматики со стороны ЦНС, уровень D-лактата в СМЖ был достоверно выше ( $p=0,036$ ), чем у больных с гладким течением без сопутствующего энцефалита. Выявленный факт, с одной стороны, говорит о возможности использовать высокий уровень D-лактата в СМЖ как маркера неблагоприятного течения заболевания, а с другой указывает на влияние массивного поступления и разрушения бактерий в пределах спинномозгового канала на развитие сопутствующих воспалительных изменений в веществе головного мозга. В процессе лечения больных бактериальным менингитом при наличии положительного эффекта от проводимой антибактериальной терапии концентрация D-лактата в СМЖ в течение 2–4 дней снижалась в 1,28–4,197 раза, а при отрицательной динамике – повышалась в 4,62–9,22 раз. При этом к концу лечения у всех больных было достигнуто снижение концентрации D-лактата в СМЖ до уровня асептического менингита.

Оценка наличия и уровня бета-лактамазной активности СМЖ при помощи тест-системы *БиоЛактам* показала, что средний уровень бета-лактамазной активности СМЖ составляет 15,9% (95% ДИ: 13,3...18,4).

Минимальный выявленный уровень активности был равен 0, максимальный – 97,8%. При этом в группах больных вирусными (Me=9,4; 25% – 6,0, 75% – 15,3) и бактериальными (Me=13,1; 25% – 4,1, 75% – 28,2) менингитами средние уровни бета-лактамазной активности ликвора оказались сравнимы, хотя в последнем случае были несколько выше ( $p=0,31$ ).

Корреляционный анализ выявил наличие прямых корреляций между уровнем бета-лактамазной активности СМЖ и уровнем цитоза ( $R=0,422$ ,  $p<0,0001$ ), общего белка в ликворе ( $R=0,441$ ,  $p<0,0001$ ), выраженностью осадочной реакции Панди ( $R=0,551$ ,  $p<0,0001$ ), а также обратной корреляции между уровнем бета-лактамазной активности и уровнем глюкозы в СМЖ ( $R=-0,263$ ,  $p=0,033$ ). Результаты корреляционного анализа позволяют сделать вывод относительно природы бета-лактамазной активности СМЖ: очевидно, что в ряде случаев она связана не только с продукцией бета-лактамаз возбудителями бактериальных менингитов, но и со свойствами белков, входящих в состав ликвора (т.н. биологическая резистентность), выраженностью воспалительной реакции мозговых оболочек.

Частотный анализ распределения уровней бета-лактамазной активности проб СМЖ показал, что данное распределение сильно смещено влево, т.е. большая часть проб ликвора не проявляет значимой бета-лактамазной активности. В то же время четко выделяется группа (25%) образцов СМЖ, обладающих высокой (более 20%) бета-лактамазной активностью.

Нами был также проведен анализ достоверности различий клинико-лабораторных показателей, характеризующих эффективность проводимой антибактериальной терапии, между группами пациентов с высокой и низкой бета-лактамазной активностью СМЖ. Проведенный анализ показал, что относительно высокая (более 20%) бета-лактамазная активность СМЖ достоверно увеличивает вероятность неудачи стартовой эмпирической антибактериальной терапии бета-лактамами антибиотиками, проводимой пациентам с бактериальными поражениями ЦНС, в 1,8–2,3 раза. Нижний предел доверительных интервалов всех рассчитанных нами отношений рисков превышает единицу, что указывает на высокую статистическую значимость результатов вычислений.

Корреляционный анализ зависимости успешности антибактериальной терапии, проводимой больным с бактериальными менингитами, от уровня бета-лактамазной активности их СМЖ, выявил корреляции, которые указывают на связь повышенного уровня бета-лактамазной активности СМЖ со сниженной эффективностью проводимой этим больным антибактериальной терапии бета-лактамами антибиотиками первой линии (цефалоспорины 3-го поколения, аминопенициллины), что потребовало назначения бета-лактаменных препаратов резерва либо антибиотиков из других фармакологи-

ческих групп (аминогликозидов, рифампицина, хлорамфеникола, фторхинолонов, ко-тримоксазола и т. п.).

### Выводы

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.

Для улучшения дифференциальной диагностики между бактериальными и вирусными менингитами оптимальным является определение концентрации D-лактата в спинномозговой жидкости. Концентрация D-лактата в цереброспинальной жидкости в начале заболевания при бактериальных менингитах достоверно выше, чем при менингитах вирусной этиологии и других поражениях ЦНС ( $p < 0,00001$ ) и составляет в среднем 10,5 мг/л. Дифференциально-диагностическим значением D-лактата является концентрация 6,265 мг/л, чувствительность и специфичность при котором составляют 83,33% и 93,48% соответственно. При этом уровень D-лактата 8,62 мг/л обладает 100% специфичностью. Концентрация D-лактата в СМЖ у больных гнойными менингитами не зависит от этиологии заболевания, тяжести течения, но имеет достоверно более высокие значения ( $p = 0,036$ ) у больных с очаговой симптоматикой.

Тест-система *БиоЛактам* может успешно использоваться для качественной и количественной оценки бета-лактамазной активности СМЖ. До 97,6% проб ликвора обладает собственной бета-лактамазной активностью, отличной от нуля. Относительно высокая (более 20%) бета-лактамазная активность СМЖ достоверно увеличивает вероятность неудачи стартовой терапии пациента с бактериальным менингитом бета-лактамамным антибиотиком в 1,8–2,3 раза, и требует назначения антибактериальных препаратов из других групп.

### Література

1. Демина А.А. НІВ–инфекция: меры борьбы и профилактики / А.А. Демина, Л.В. Спирихина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – № 3. – С. 52–56.
2. Михайлов Е.В. Алгоритм этиологической диагностики менингита у детей с учетом уровня белков острой фазы воспаления / Е.В. Михайлов, А.В. Штейнберг, И.Г. Еремеева // Детские инфекции. – 2008. – № 3. – С. 61–64.

3. Королева И.С. Основные направления и результаты научных исследований по проблеме менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов / И.С. Королева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 2. – С. 40–44.

4. Паклин Н.Б. Логистическая регрессия и ROC–анализ – математический аппарат [Электронный ресурс] / Н.Б. Паклин, BaseGroup Labs. – Режим доступа: <http://www.basegroup.ru/library/analysis/regression/logistic>

5. Вильниц А.А. Сенсоневральная тугоухость при бактериальных гнойных менингитах у детей / А.А. Вильниц [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 5. – С. 28–31.

### **Бактеріальні менінгіти: нові підходи до діагностики та лікування**

**В.М. СЕМЕНОВ, С.К. ЗІНЬКОВА, І.В. ЖІЛЬЦОВ,  
І.С. ВЕРЕМІЙ, М.А. ВАСІЛЬЄВА**

*Стаття присвячена оцінці клінічних особливостей гнійних менінгітів, розробці нових підходів до диференціальної діагностики та етіотропної терапії. Встановлено, що тичення гнійного менінгіту в сучасних умовах часто не відповідає класичній клінічній картині, що значно ускладнює своєчасну диференціальну діагностику. Для поліпшення диференціальної діагностики між бактеріальними та вірусними менінгітами оптимальним з визначення концентрації D-лактату в СМЖ (Se 83,33%, Sp 93,48%,  $p = 0,0001$ ). Тест-система БіоЛактам може успішно використовуватися для якісної і кількісної оцінки бета-лактамазної активності СМЖ. Відносно висока (більше 20%) бета-лактамазна активність СМЖ достовірно збільшує ймовірність невдачі стартової терапії пацієнтів з бактеріальним менінгітом бета-лактамних антибіотиком в 1,8–2,3 рази, і вимагає призначення антибактеріальних препаратів з інших груп.*

**Ключові слова:** бактеріальний менінгіт, диференційна діагностика, D-лактат, бета-лактамазна активність, антибактеріальна терапія

### **Bacterial meningitis: new approaches to diagnostics and treatment**

**V.M. SEMENOV, S.K. ZENKOVA, I.V. ZHYLTSOU,  
I.S. VEREMEY, M.A. VASILYEVA**

*Article is devoted an estimation of clinical features of a purulent meningitis, working out of new approaches to differential diagnostics and empirical antibacterial treatment. It is established that the current of a purulent meningitis in modern conditions often does not correspond to a classical clinical picture that considerably complicates timely differential diagnostics. It is established, that D-lactate concentration in CSF  $> 6,265$  mg/l is a good marker for bacterial meningitis (sensitivity 83,33%, specificity 93,48%,  $p=0,0001$ ). In the present study we have evaluated the fundamental possibility of determination of beta-lactamase activity of cerebrospinal fluid (CSF) using the test system «BioLactam», and also made an analysis of clinical significance of this parameter. Relatively high (above 20%) level of CSF beta-lactamase activity 1,8–2,3 times increases the probability of fail of starting empirical antibacterial treatment performed for the patients with bacterial CNS lesions, this*

increase is statistically significant and demands appointment of antibacterial preparations from other groups.

**Key words:** bacterial meningitis, differential diagnostic, D-lactate, beta-lactamase activity, antibacterial therapy

**УДК 616.9: 616.157:615.28**

## **Особенности антимикробной резистентности *S. Pneumoniae* в Республике Беларусь**

**В.В. СКВОРЦОВА, С.К. ЗЕНЬКОВА, Т.И. ДМИТРАЧЕНКО,  
В.М. СЕМЕНОВ, И.В. ЖИЛЬЦОВ**

*Представлены результаты исследования резистентности к антибактериальным препаратам 205 назофарингеальных изолятов *S. Pneumoniae*, выделенных у 285 детей закрытых организованных детских коллективов и 96 клинических изолятов. В настоящее время сохраняется достаточно высокая чувствительность клинических изолятов пневмококка к пенициллину, составляющая  $80,21 \pm 2,29\%$ . В то же время уровень чувствительности к пенициллину для пневмококков, циркулирующих в закрытых детских коллективах, не превышает тридцати процентов ( $28,29 \pm 3,14\%$ ). При этом сохраняется высокая чувствительность пневмококка к цефотаксиму (100%), амоксициллину ( $99,67 \pm 0,33\%$ ), амоксициллину/клавуланату (100%). В Республике Беларусь сохраняется высокая чувствительность клинических изолятов пневмококка к макролидам и линкосамидам, при этом имеется четкая тенденция роста резистентности к указанным антибактериальным препаратам. Проведен анализ чувствительности пневмококка к другим антибактериальным препаратам, традиционно используемым при лечении инфекций дыхательных путей и пневмококковой инфекции в частности.*

**Ключевые слова.** *пневмококк, чувствительность к антибиотикам, бета-лактамы антибиотики, макролиды, клиндамицин, тетрациклин, ко-тримаксозол*

В последние годы проблема резистентности к антибиотикам приобрела большое значение в клинической практике, что обусловлено, в первую очередь, нерациональным и чрезмерно широким использованием антимикробных препаратов. В этой ситуации резистентность пневмококка, являющегося наиболее значимым респираторным патогеном, играет существенную роль в выборе антибактериальной терапии при лечении больных инфекциями дыхательных путей, ЦНС, бактериемии. Сегодня во многих странах мира отмечается неуклонный рост резистентности пневмококка к нескольким группам антибактериальных препаратов, которые постоянно используются в терапии респираторных инфекций и включают бета-лактамы антибиотики, макролиды, тетрациклины, сульфаниламиды.