

**Медицински Университет – София**

**Медицински Факултет**

**Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа  
медицина**

**СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ ПО  
ИНФЕКЦИОЗНИ И ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ „ПРОФ. ИВ. КИРОВ“ ЕАД-  
СОФИЯ**

**Д-р Трифон Костадинов Вълков**

**ЕТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧНО ПРОТИЧАНЕ, ДИАГНОСТИЧНИ ПОДХОДИ И  
ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ОСТРИ ИНФЕКЦИИ НА ЦНС С ВИРУСНА И С  
БАКТЕРИАЛНА ЕТИОЛОГИЯ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И  
НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“**

**София, 2018**

Дисертационният труд съдържа 102 страници, 21 таблици и 14 фигури. В библиографията са включени 301 заглавия, от които 20 на кирилица и 281 на латиница.

Дисертационната работа е извършена в СБАЛИПБ „ПРОФ. ИВ. КИРОВ“ ЕАД – Клиника за лечение на пациенти с въздушно-капкови, покривни, трансмисивни и невроинфекции.

Дисертацията е обсъдена и насочена за защита от катедрен съвет на Катедрата по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, проведен на 15.01.2018 г.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 04.06.2018 г. от .....ч. в зала № 2 на Катедрата по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина.

**Медицински Университет – София**

**Медицински Факултет**

**Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина**

**СПЕЦИАЛИЗИРАНА БОЛНИЦА ЗА АКТИВНО ЛЕЧЕНИЕ ПО  
ИНФЕКЦИОЗНИ И ПАРАЗИТНИ БОЛЕСТИ „ПРОФ. ИВ. КИРОВ“ ЕАД-  
СОФИЯ**

**Д-р Трифон Костадинов Вълков**

**ЕТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧНО ПРОТИЧАНЕ, ДИАГНОСТИЧНИ ПОДХОДИ И  
ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ОСТРИ ИНФЕКЦИИ НА ЦНС С ВИРУСНА И С  
БАКТЕРИАЛНА ЕТИОЛОГИЯ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И  
НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“**

**Научна специалност: Инфекциозни болести**

**Шифър 7.1. Медицина**

**Научен ръководител**

**Доц. Д-р Ивайло Еленков, дм**

**Официални рецензенти**

**Проф. д-р Цеца Дойчинова, дм**

**Доц. д-р Георги Попов, дм**

**София, 2018**

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АБ- антибиотик

БМ- бактериален менингит

ВМ- вирусен менингит

КАС- киселинно-алкално състояние

КАТ- компютърно-аксиална томография

КГДП- катар на горните дихателни пътища

КЛБ- кръвно-ликворна бариера

КМБ- кръвно-мозъчна бариера

ЛП- лумбална пункция

МРД- менинго-радикулерно дразнене

МРС- менинго-радикулерен синдром

НИ- невроинфекция

ОП- опортюнистична инфекция

НФС- назофарингиален смив

ПЗП- пространствозаемащ процес

СУЕ- скорост на утаяване на еритроцитите

ЦНС- централна нервна система

ЧМН- черепно-мозъчни нерви

$\alpha_1$  АТ-  $\alpha_1$  антитрипсин

$\alpha_2$  МG-  $\alpha_2$  микроглобулин

CRP- С-реактивен протеин

CSF- цереброспинална течност

Ig A- имуноглобулин А

Ig G- имуниглобилин G

Ig M- имуноглобулин M.

## Въведение

Инфекциите на ЦНС са разпространени в цял свят, обхващат всички възрастови групи и се характеризират с висок леталитет.

На фона на днешните възможности за ранна и бърза диагностика в лицето на съвременната техника за образна диагностика, модерни молекулярно-биологични методики и нови терапевтични подходи, малко са инфекциозните заболявания, които могат да доведат до екзитус и острите инфекции на ЦНС са едно от тях.

Инфекциите на ЦНС са едно от заболяванията, претърпели най-голяма промяна от епидемиологична гледна точка през последните години. След въвеждането на масовите имунизационни програми прави впечатление все по – честото изолиране на щамове, невключени в състава на ваксините (63, 66, 89, 96, 103, 134).

Според локализацията на процеса НИ се определят като: менингити, енцефалити, миелити, полирадикулоневрити, както и различни комбинации от тях.

Предизвикват се от различни етиологични причинители: вируси, бактерии, гъби, паразити и др. Може да възникнат както епидемично, така и спорадично. Най – често се причиняват от вируси и бактерии (1, 8, 16, 172, 175). При имунокомпрометирани болни преобладават гъбичните и паразитните причинители (21, 22, 48, 52, 115, 138).

По биохимичен състав на цереброспиналната течност и патоморфологичните изменения в менингите се различават гнойни и серозни менингити. По литературни данни в над 70% от случаите се касае за серозен и в около 30% за гноен ликвор (25, 50, 247, 254). В България в 65% от пробите от ликвор са с характеристика на серозен и 35% на гноен ликвор (2, 4, 6, 7, 9, 10, 11).

По – голямата част от серозните менингити се предизвикват от вируси, а болшинството от гнойните менингити-от бактериален причинител. Основните направления, по които се работи в областта на НИ са: патогенеза, ранна и точна етиологична диагностика, комплексна съвременна терапия и профилактика с оглед намаляване честотата на леталитета и трайни неврологични усложнения. Продължава да се работи върху фармакологичната блокада на патогенетичните звена, което да подобри прогнозата по отношение на леталитета.

Въпреки диагностичния напредък, все още остава висок процентът на етиологично недоказани менингити. Това налага необходимостта от усъвършенстване на диагностичните подходи с цел ранно етиологично уточнение и стартиране на адекватно лечение. Бъдещият успех в борбата с острите инфекции на ЦНС е свързан повече с разработването на превантивни стратегии в лицето на ефективни поливалентни ваксини, отколкото на нови терапевтични средства.

- Информация по отношение на използваната литература е поместена в основния дисертационен труд

## **1. Цел и задачи.**

### 1.1 Цел:

Цел на настоящия труд е съвременен анализ на невроинфекциите по отношение тяхната вирусна и бактериална етиология, основни патогенетични механизми, особености в клиничното им протичане, специфична клинично-лабораторна диагностика и терапевтични подходи.

### 1.2 Задачи:

1. Да се проучи съвременната етиология на бактериалните НИ.
2. Да се проучи съвременната етиология на вирусните НИ.
3. Да се приучи патогенезата на НИ от гледна точка на увредата в пропускливостта на КМБ.
4. Да се проучат клиничните характеристики на бактериалните и вирусни НИ
5. Да се анализират основни клинично-лабораторни изследвания при болни с вирусни и бактериални НИ.
6. Да се изготви съвременен алгоритъм за диагностично-терапевтичен подход при пациенти със съмнение за невроинфекция.

## **2. Материали и методи.**

### **2.1 Материали**

Настоящото проучване включва проспективно и ретроспективно изследване на всички пациенти, хоспитализирани за периода от 2011 до 2015 г. включително в I<sup>-ва</sup> Клиника на СБЛИПБ „проф. Иван Киров“ ЕАД, гр. София, суспектни или с вече доказана остра инфекция на ЦНС.

Клиничното изследване стартира със снемане на подробна анамнеза на пациентите за време и начало на оплакванията и тяхната характеристика. В случаите, в които това не е възможно (нарушение в съзнанието) анамнезата е снемана от близките и придружаващите медицински екипи. От значение са началото и продължителността на оплакванията, както и придружаващите утежняващи фактори (артериална хипертония, предхождаща инфекция на горните дихателни пътища и средното ухо, имunosупресия, захарен диабет, заболявания на кръвта, различни по тежест нарушения в имунната защита, хирургични интервенции, особено неврохирургични). При постъпването на всички пациенти е снет щателен неврологичен статус. Нарушението в съзнанието е оценявано съгласно Glasgow coma scale (GCS) като показател за степента на нарушение на съзнанието при мозъчен оток. Последният се приема за задължителен компонент на острите инфекции на централната нервна система.

### **2.2 Методи**

В проучването са включени пациенти с клинични и клинико – лабораторни данни за остра инфекция на ЦНС.

На всички пациенти е снета щателна анамнеза и е проведен пълен сомато-неврологичен статус.

Клинични и клинико-лабораторни изследвания са провеждани по време на хоспитализацията, както и при изписването. Динамиката и нормализирането на неврологичния статус е много важен критерий за изхода от заболяването. При пациентите са провеждани стандартни лабораторни изследвания: хематологични (ПКК; ДКК; СУЕ); биохимични изследвания, киселинно-алкално състояние; йонограма и изследване на ликвор. В ликвора са изледвани броят на клетките посредством камера на Фукс-Розентал с вместимост 3,2 mm<sup>3</sup>; изследвани са стойностите на ликворната захар и белтък, както и флокулационните проби на Панди, Павлович и Ривалта.

(Клинична лаборатория към СБАЛИПБ „проф. Ив. Киров“ с ръководител д-р И. Габърска.)

- Микробиологични и вирусологични изследвания

При пациентите са извършвани микробиологични и вирусологични изследвания на ликвор: микроскопия по Грам; латекс-аглутинация; серологични изследвания - ELISA, латекс-аглутинация; молекулярно-биологични тестове - PCR.

Вирусните тестове включват изследване за грип; херпесни вируси; ентеровируси; полиомавируси и ХИВ. Допълнително по конкретни показания са изследвани гърлен секрет, хемокултура, урокултура, носен и ушен секрет, секрет от рана.

(Микробиологична лаборатория към СБАЛИПБ „проф. Ив. Киров“ с ръководител д-р И. Томова; НЦЗПБ и Национална референтна лаборатория по вирусология.)

С цел определяне степента на нарушение в пропускливостта на КМБ, при седем болни с различен етиологичен причинител изолиран в ликвор, наред със стандартните клинично-лабораторни изследвания, се проведе електрофоретично изследване паралелно в проби от серум и ликвор. В пробите бяха измерени и съпоставени концентрациите на албумина и три основни класа имуноглобулини: IgA; IgM и IgG.

(Централна лаборатория към УМБАЛ- Александровска с ръководител Проф. д-р Д. Свинаров.)

- Статистическа обработка

Статистическият анализ включва непараметрични и параметрични тестове за оценка на статистически значима разлика между изследваните групи. За ниво на значимост за отхвърляне на нулевата хипотеза е избран  $p < 0,05$ . Категорийните разлики между отделните групи са анализирани посредством основни статистически параметрични и непараметрични методи:

- Дискриптивен анализ
- Кростабулация
- Вариационен анализ
- Дисперсионен анализ
- Регресионен анализ
- Критерий хи – квадрат

За оценка на силата на тези асоциации е използван 95% доверителен интервал на разликите.

### **3. Резултати**

Пациентите са 116 на брой - 57 мъже и 59 жени, на възраст от 0 до 85 години. Схематичните разпределения по пол и възрастови групи са представени на фигура 1.

**фиг.1 Разпределение на пациентите по възраст**



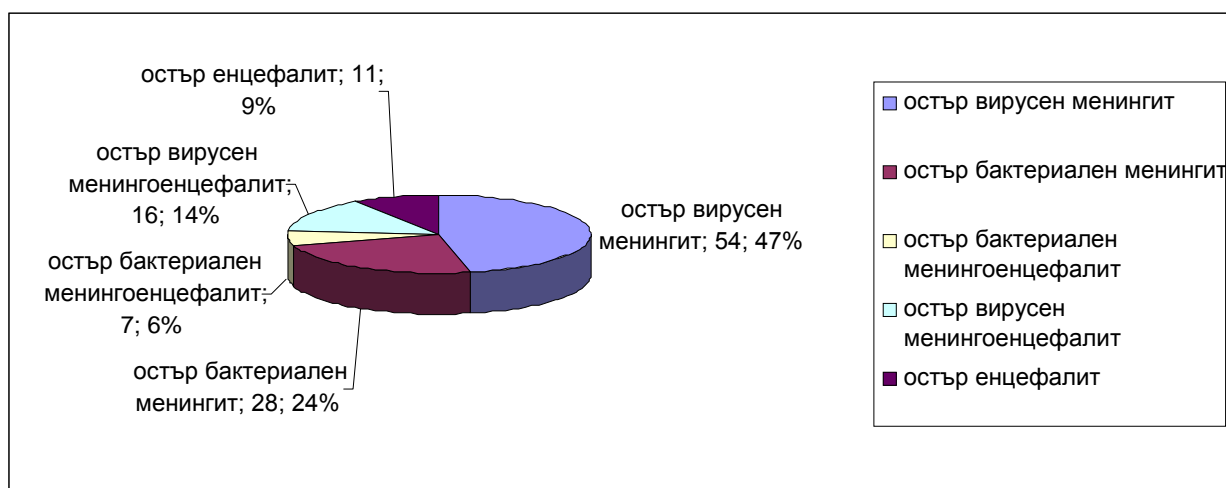
Преобладаващата възрастова група е между 18 и 40 години, следвана от тази между 0 и 18 годишна възраст. В най – малък брой са пациентите над 65 годишна възраст, Табл. 1.

Таблица 1. Разпределение на пациентите по възрастови групи

възраст	брой	%
0 до 18 г.	37	31,9
<b>18-40 г.</b>	<b>50</b>	<b>43,1</b>
40-64 г.	18	15,5
65 и над 65 год.	11	9,5
Общо	116	100

Разпределението по диагнози на включените в настоящото проучване 116 пациенти е следното, Фиг. 2. Близко половината от тях са с клинични и клинично-лабораторни данни за остър вирусен менингит – 54 (47%). По честота следва острият бактериален менингит – 28 (24%). Остър вирусен менингоенцефалит е налице при 16 (14%), а остър бактериален менингоенцефалит – при 7 (6%).

Фиг. 2. Разпределение по диагнози на 116 пациенти с НИ



### 3.1 Резултати от клинично-епидемиологично изследване

Епидемиологична анамнеза. Както се вижда от фигура 3 данни за посещение в колективи са налице при повече от половината пациенти: при 75 пациенти (67%).



На фигура 4 е показано, че предхождащи заболявания са установени при малко повече от половината болни – в 68 случая (59 %).

**фиг. 4. Наличие на предхождащи заболявания**



Анализът на предхождащите заболявания показва, че в основата си това са възпалителни заболявания на дихателните пътища ( остър катар на горните дихателни пътища, хрема), следвани от пневмония и отит.

На фигура 5 са показани предшествващи заболявания при пациенти с невроинфекции.

**Фиг. 5 Предшествващи заболявания при пациенти с невроинфекции**



В анализа на предразполагащите заболявания трябва да се обърне особено внимание на имunosупресивните състояния като важен фактор, предразполагащ към

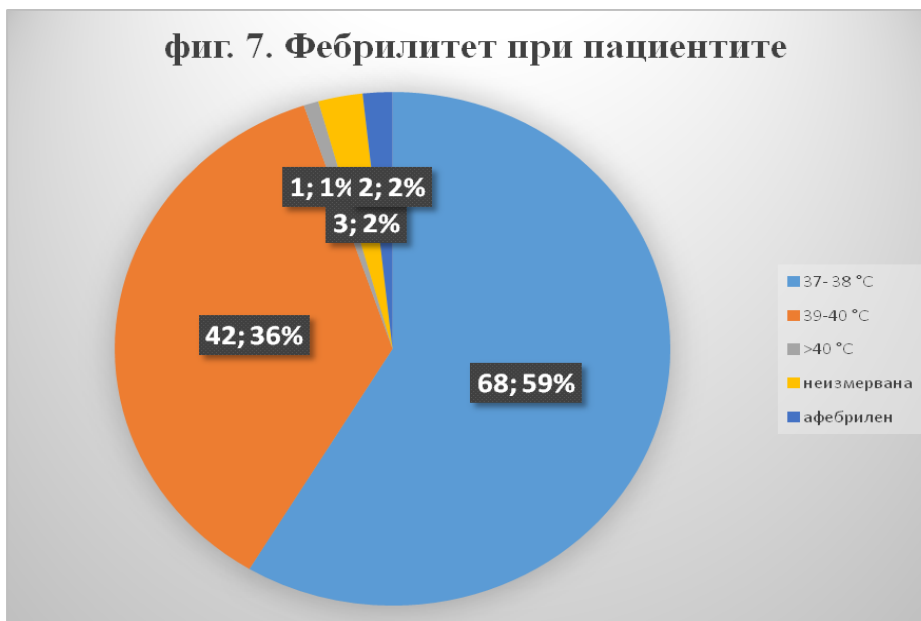
развитие на инфекциозно заболяване, включително и засягане на ЦНС. При нашите пациенти такива са налице в 25% от случаите. От тях неутропения, вследствие основно на заболявания на хемопоетичната система е налице при 9 (8%), спленектомия – при 4 (3%). Други предразполагащи заболявания са: захарен диабет – при един пациент и хипотиреозидизъм – при един пациент. Имуносупресивните състояния са онагледени на фигура 6.

Фиг. 6. Имуносупресивни състояния при 116 пациенти с НИ.



#### Клинични симптоми при изследваните пациенти:

Фебрилитет. При 111 (95,7 %) проследени пациенти е налице фебрилитет. За фебрилна реакция бяха отчитани стойности над 37°C. Разпределението на температурните стойности е представено на Фигура 7.



При 68 пациенти (59%) фебрилитетът варира между 37 и 38° C. Високофебрилни – 39-40°С и по-високи стойности са отчитани при 42 (36 %). Афебрилни са били двама пациенти (1,7 %). При всички пациенти с етиологично изяснена бактериална и вирусна НИ ( 58 болни / 51%) е регистрирана фебрилна реакция (  $p < 0,05$ ). Табл. 2. Фебрилитет е бил отчетен и при всички болни, чийто ликвор е с биохимичка характеристика на гноен- 39 пациента (34%;  $p < 0,05$ ).

Таблица 2. Пациенти с установен етиологичен причинител и рефистриран фебрилитет.

Доказан причинител	Брой / %	Фебрилитет	$p < 0.05$
Бактериален	21 / 18.1%	Да	
Вирусен	38 / 32.7%	Да	
общо	59 / 51%		

Главоболието е следващата проследявана от нас изключително важна проява на инфекциите на ЦНС. То е налице при почти всички проследени от нас пациенти-112 болни (97 %). Главоболието е дифузно при 87 души (63 %). При значително по-малък процент пациенти – 22 (16 %), 20 (14 %) и 9 (7 %) главоболието е локализирано челно, слепоочно и тилно. Всички лекувани от нас пациенти с етиологично изяснена инфекция на ЦНС ( 59 болни /51%) съобщават за главоболие ( $p < 0,05$ ) – таблица 3. Всички пациенти с гноен ликвор (39 болни / 34%) съобщават за различно по тежест главоболие (  $p < 0,05$ ). Само при 4 болни (5,2%) с лабораторни данни за серозен менингит и етиологично неизяснена диагноза не съобщават за главоболие.

Таблица 3. Пациенти с потвърдена етиологично НИ и главоболие

Доказан причинител	Брой / %	Фебрилитет	p < 0.05
Бактериален	21 / 18.1%	Да	
Вирусен	38 / 32.7%	Да	
общо	59 / 51%		



Симптомите на менингоградикулерно дразнене са основен диагностичен критерии при пациенти с инфекция на ЦНС. Таблица 4 представя симптомите на менингоградикулерно дразнене при изследваните от нас пациенти. Тук влизат симптомите на вратна ригидност; симптом на Керниг, горен и долен симптом на Брудзински.

Таблица 4. Основни симптоми на МРС

		брой	%
С-м на Вратна ригидност:	Да	100	86,2
	Не	16	13,8
	общо	116	100,0
Горен с-м на Брудзински:	Да	58	50,0
	Не	58	50,0
	общо	116	100,0
Долен с-м на Брудзински:	Да	20	17,2
	Не	96	82,8
	общо	116	100,0
С-м на Керниг:	Да	72	62,1
	Не	44	37,9
	общо	116	100,0

При изследваните от нас пациенти симптом на вратна ригидност е бил налице при 100 човека (86,2 %). Симптомът на вратна ригидност се регистрира при всички болни с етиологично доказан БМ -18 болни ( 19.4%). При 34 пациента ( 45.3%) с уточнен етиологично ВМ симптомът на вратна ригидност също е положителен ( $p < 0.05$ ). Втори по честота е симптомът на Керниг, положителен при 72 болни (62,1 %). При 17 (18.3%) пациенти с уточнена етиологично бактериална инфекция на ЦНС, симптомът на Керниг е положителен. От всички 38 пациенти (50.6%) с доказана етиологично вирусна НИ, при само 27 болни (36%) е регистриран положителен симптом на Керниг. Горен симптом на Брудзински е налице при половината от пациентите, а симптомът на долен Брудзински при 20 болни (17,2 %).

Като част от МРС симптомите гадене, повръщане и фотофобия се установяват в преобладаваща част от пациентите.

Таблица 5. Оплаквания и симптоми от гадене, повръщане и фотофобия при изследваните пациенти

Симптом:		брой	%
Гадене:	Да	114	98,3
	Не	2	1,7
	Общо	116	100,0
Повръщане:	Да	98	84,5
	Не	18	15,5
	Общо	116	100,0
Фотофобия:	Да	52	44,8
	Не	64	55,2
	Общо	116	100,0

Съчетанието от трите признака е налице при над 50% от пациентите. Честотата им по отделно е както следва: 114 от болните (98,3 %) са имали гадене, 98 (84,5 %) - повръщане и 52 (52 %) - фотобоязън ( $p < 0,05$ ).

Обриви бяха налице само при 12 пациенти (9,5 %); варицела с папуловезикулозен обрив – 10 души (10 %); двама пациенти (2 %) са с хеморагичен обрив – менингококцемия.

Хипер – и парестезиите се установяват в сравнително малък брой пациенти - 27 (23 %)

Световъртеж и главоболие са застъпени в много по-голяма степен съответно при 41 (35 %) и 112 (97 %) от случаите.

При изследване на сухожилно-надкостните рефлексии се установява, че промени са налице при почти всички пациенти, фигура 9. При 77 пациенти (56 %) са налице данни за усиления СНР. При всички пациенти с уточнен етиологично БМ (18 болни /19.4%), са установени в началото усиления СНР. Такива се описват при малко над половината от болните с уточнена вирусна инфекция на ЦНС- 19 пациенти (25,3%). Отслабени рефлексии са налице при 18 пациенти (13 %). При 36 пациенти (26 %) са установени данни за клонус на стъпалото и/ или подбедрицата. Липсващи сухожилно-

надкосни рефлекс се установяват при 1 пациент. Анизорефлексия се установява само при 1 пациент. При 4 пациенти (3 %) няма отклонения в рефлексите.

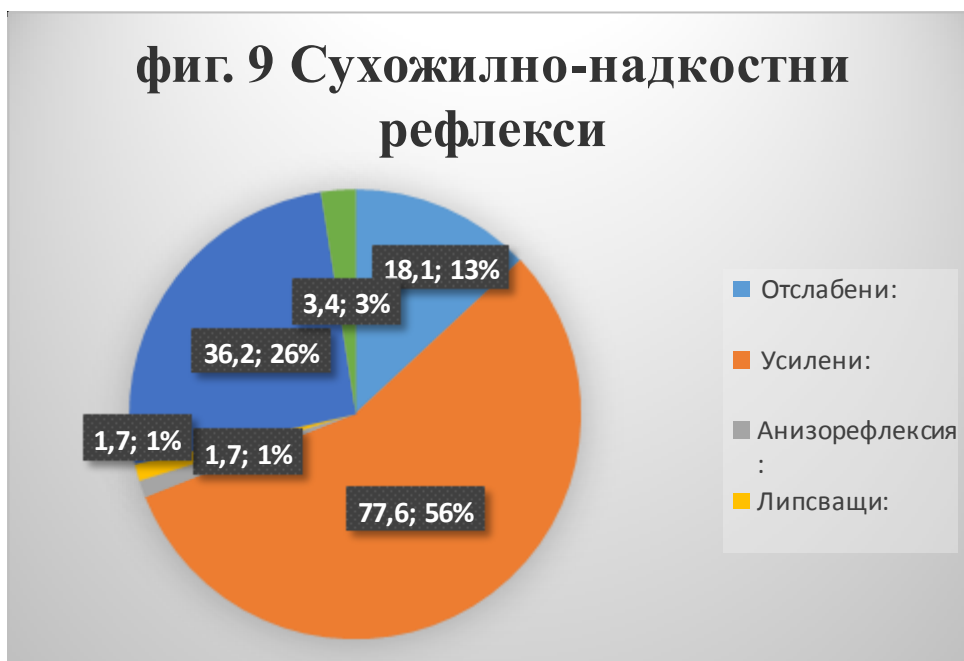


Таблица 6. Засягане на черепномозъчните нерви при болни с НИ

Засегнати ЧМН	Брой	%
N. facialis	7	53,8
N. abducens	4	30,8
N. glossopharyngeus	1	7,7
N. trigeminus	1	7,7
N. hypoglossus	0	0

Засягане на ЧМН е налице при 11, 2 пациенти (11 %). При болшинството болни-87,1 (87 %), ЧМН не са засегнати. Анализът на данните относно засягане на отделни нерви показва следното: основно е засегнат N. facialis – при 7 пациенти (53,8 % от засегнатите) и N. abducens - при 4 пациенти (30,8 %) от засегнатите. Останалите черепномозъчни нерви са засегнати в незначителна степен. Поради ниския брой на пациенти със диагностицирано засягане на ЧМН не може бъде изведена статистически значима разлика между засягането на ЧМН и двете основни групи пациенти ( $p>0.05$ ).

При изследване на патологични рефлексни се установява следното. Рефлексът на Бабински е положителен при 9 пациенти (7 %). При 107 (92,2 %) пациенти липсват патологични рефлексни. Не може да бъде направена статистически значима разлика между пациенти с ВМ и БМ поради малкият брой на болните с проява на патологични рефлексни ( $p > 0.05$ ).

Таблица 7. Патологични рефлексни при пациенти с НИ

Рефлекс		брой	%
Рефлекс на Бабински:	Да	9	7%
	Не	-	0
Рефлекс на Опенхайм:	Да	2	1%
	Не	-	0
Рефлекс на Гордън:	Да	1	0,08%
	Не	-	0
Рефлекс на Шефер:	Да	1	0,08%
	Не	-	0
Коремни рефлексни:	Да	1	100%
	Не	-	0
Без патологични рефлексни:	Да	107	93%
	Не	9	7%
	Общо	116	100%

Степента на нарушение на съзнанието е основен критерий за тежест на заболяването. Условното разделяне е направено в 2 групи, съобразно скалата на Глазгоу: над 9 точки и до 9 точки. Пациентите в дълбока кома (GCS 4-9) са 10 на брой

(9 %). Останалите 106 пациенти (91 %) с лекостепенни количествени нарушения в съзнанието или липсващи такива са с точки по скалата на Глазгоу между 9 и 12.

Изследването на координационните проби показва следното, Табл. 7: атаксия е налице при 26 пациенти (22,4 %). Характеристиката ѝ е както следва: при болшинството от пациентите – локомоторна атаксия – в 12 случая (10,3 %), следва динамична – в 10 случая (8,6 %) и статична – при 4 пациенти (3,4 %).

Нистагъм се установява се при 4 пациенти (3%). При 3-ма от тях той е централен.

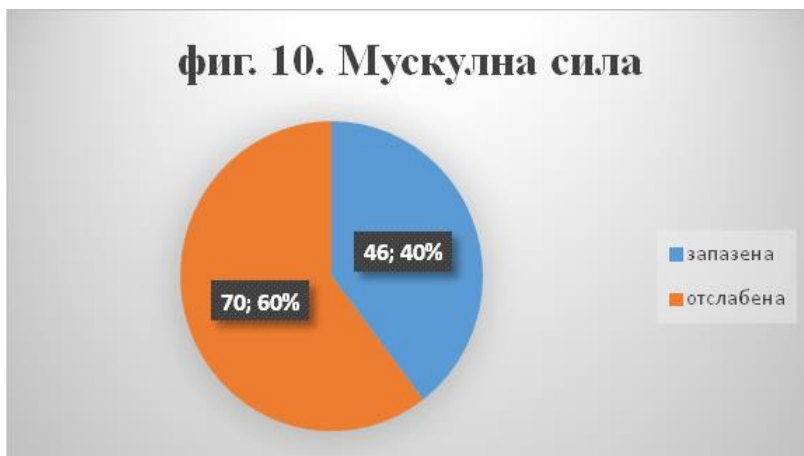
При изследване на координационните проби на Ромберг и Мингацини – Щрумפל се установи следното: пробата на Ромберг е налице при 7 (30,7 %) от изследваните 23 пациенти. Всички 116 пациенти бяха изследвани за наличие на положителна проба на Мингацини- Щрумפל. При 7 болни (6 %) тя е била налице.

Таблица 8. Координационни проби при болни с НИ.

Координационни проби		брой	%
Проба на Ромберг:	залита с отворени очи	16	69,6
	залита със затворени очи	7	30,4
	Общо	23	100
Проба на Мингацини-Щрумפל:	Положителни	7	6
	Не се наблюдава	109	94
	Общо	116	100

Видно е, че болшинството пациенти с положителна проба на Ромберг залитат с отворени очи – 16 (70% от пациентите с положителна проба на Ромберг). При 7 (30 %) от тези пациент залитането е и с отворени, и със затворени очи). За разлика от пробата на Ромберг, пробата на Мингацини – Щрумפל е положителна при 7 души (6%),

При изследване на мускулната сила установихме, че тя е намалена при болшинството пациенти - в 70 от тях (63,3 %). Следователно намалената мускулната сила е характерен симптом на заболяването, Фиг. 10.



#### 4. Диагностика

За поставянето на диагнозата остра инфекция на ЦНС при всички пациенти бе проведена диагностична лумбална пункция (ЛП). С оглед изясняване влиянието на предварително приемана антибактериална терапия върху възможността за доказване на причинител в ликвора всеки пациент, на когото беше проведена ЛП, беше разпитван за това. Резултатите от това проучване са отразени на Табл. 9.

Таблица 9. Пациенти, вземали антимикуробна терапия към момента на провеждане на ЛП

Изолиран причинител		Антимикуробна терапия към момента на вземане на материала:		общо	p-value
		Да	Не		
недоказан	брой	17	37	54	0.009
	%	31,5%	68,5%	100,0%	
бактериален	брой	12	6	18	<b>0.238</b>
	%	66,7%	33,3%	100,0%	
вирусен	брой	10	27	37	0.0008
	%	27,0%	73,0%	100,0%	
Общо	брой	39	70	109	0.014
	%	35,8%	64,2%	100,0%	

При 109 пациенти (94 %) са налице данни за прием на антибиотична терапия към момента на провеждане на диагностичната лумбална пункция. При 54 (49,5 %) от тях не бе доказан етиологичен причинител. Такъв бе доказан в ликвора на 55 болни (50, 5%). От тях в 18 (32,7%) пациенти причинителят е бактериален, а при 37 (62,3%) болни причинителят е вирус. Дванайсет пациенти (66,7 %), при които е изолиран бактериален причинител са приемали антибактериална терапия към момента на провеждане на първата лумбална пункция.

#### 4.1 Биохимично изследване на ликвора

На базата на биохимичното изследване на ликвора е установено, че при 39 болни (34 %) има данни за гноен менингит, а 77 пациенти (66 %) за серозен менингит, фигура 11. Разделянето на ликвора на серозен и гноен се базира основно на стойностите на белтъка, броят и вида на клетките в него. Но важен критерий по отношение определянето на ликвора като гноен или серозен се явява и периодът между появата на оплакванията и провеждането на първата диагностична пункция. Това е причината в някои проби ликворът да бъде определян като гноен при сравнително ниска полиморфонуклеарна плеоцитоза. При преобладаване на полиморфонуклеарните левкоцити в ликвора и данни за високи концентрации на белтък, говорим за гноен ликвор и обратно при преобладаване на мононуклеарни левкоцити в комбинация с нормални или леко повишени белтъчни нива, говорим за серозен ликвор.



Етиологичната диагноза при всички пациенти, включени в настоящото проучване, е поставена чрез доказване на причинителя в материал от ликвор, Таблица 10. Доказването на патогенни микроорганизми в други биологични проби като гърлен секрет, хемокултура, урокултура, хрчка и други има спомагателна функция, но поставянето на етиологична диагноза трябва да става единствено и само след доказване на конкретен причинител в ликвор.

Таблица 10. Пациенти с изолиран етиологичен причинител и брой клетки в ликвора.

			Брой на клетките в ликвора (в 1 mm <sup>3</sup> L)		Общо
			под 1000	1000 и над 1000 клетки	
Изолиран причинител	недоказан	Брой	57	5	62
		%	91,2%	8,8%	100,0%
	Бактериален	Брой	8	10	18
		%	47,4%	52,6%	100,0%
	Вирусен	Брой	36	0	36
		%	100,0	0,0%	100,0%
общо		Брой	101	15	116
		%	87,1%	12,9%	100,0%

При проследените от нас 116 пациенти в 10 (52,6 %) от всички случаи с доказан бактериален причинител броят на клетките в ликвора е над 1000 клетки/мл<sup>3</sup>. При 9 болни (47,4 %) броят на левкоцитите е бил под 1000 клетки/мл<sup>3</sup>. При всички 38 пациенти (100 %) с доказана вирусна невроинфекция броят на левкоцитите в ликвора е под 1000 клетки/мл<sup>3</sup> (p<0.05). От всички 116 болни обективни данни за плеоцитоза в ликвора над 1000 клетки/мл<sup>3</sup> е била налице само при 15 случая (12.9 %). При останалите 101 пациенти (87.1 %) липсва такава находка. При бактериални менингити броят на левкоцитите, увеличен за сметка на полиморфонуклеарните лимфоцити може да достигне високи стойности- над 30 000.10<sup>6</sup> клетки/мл<sup>3</sup>. При вирусните менингити този брой е значително по – нисък и рядко превишава 3000 клетки/мл<sup>3</sup>. Изключение правят HSV-тип 1/2 менингоенцефалитите, при които броят на левкоцитите в ликвора може да надвиши 3000 клетки/мл<sup>3</sup>.

Табл. 11. Пациенти с доказан етиологичен причинител и стойности на ликворната захар

			Ликворна захар		общо
			под 2.2 mmol/L	Над 2.2 mmol/L	
Етиологичен причинител	недоказан	Брой	2	55	57
		%	3,5%	96,5%	100,0%
	Бактериален причинител	Брой	4	15	19
		%	21,1%	78,9%	100,0%
	Вирусен причинител	Брой	0	40	40
		%	0,0%	100,0%	100,0%
общо		брой	6	110	116
		%	5,2%	94,8%	100,0%

При проследяване на ликворната захар при пациентите с НИ установихме следното, Таблица 11. От всички 116 пациенти с невроинфекция само 15 случая (78.9 %) от всички болни с етиологично потвърден бактериален менингит са с клинично-лабораторни данни за нормални стойности на ликворната захар – над 2,2 mmol/l. Само при 4 пациенти (21,1%) от всички случаи на бактериална невроинфекция ликворната захар е била със стойности под 2,2 mmol/l. При всички 36 пациенти (100 %) с етиологично доказана вирусна невроинфекция са налице данни за нормална гликокорация. От всички разгледани 116 случая на болни с невроинфекция 110 пациенти (94,8 %) нямат клинично-лабораторни данни за хипогликокорация. Такава е била налице едва при 6 пациента (5,2 %). Стойностите на ликворната захар съставляват приблизително 1/2 до 2/3 от стойностите на серумната захар. При тежки бактериални менингити, в следствие на усилената микробна репродукция и повишена синтетична активност на бактериите, нивата на ликворната захар могат екстремно да спаднат. Това се наблюдава при всички бактериални НИ и особено при туберкулозните менингити.

## 4.2 Етиологична диагноза

При изследваните от нас 116 пациенти етиологичната диагноза бе поставена при 59 болни (51 %), а при 57 случая (49%) етиологичната диагноза не бе изяснена, Фигура 12.



За тази цел ликворът бе изследван чрез различни микробиологични и съвременни молекулярно-биологични методики.

Директната микроскопия на ликвор показва откриваемост на причинител в много ниска степен – 5 пациента ( 4 %). Посявката на ликвора е положителна при 8 пациенти (7 %). Латекс-аглутинацията на ликвор е правена при 100 пациенти. От тях положителни са само 7 (7 %). При останалите 93 болни (93 %) резултатите от латекс-аглутинационните тестове бяха отрицателни. ELISA е най-често използваният серологичен метод за етиологична диагноза на пациенти с НИ. Тя е проведена при 41 от нашите болни. При 17 от тях (41,5 %) резултатът е положителен. При 24 пациента (58,5 %) резултатът от това изследване е отрицателен.

PCR е проведен при 49 болни. Тя е положителна в значително по – висок процент. Положителен резултат е налице при 30 пациенти (61,2 %). PCR е отрицателна при 19 болни (38,8 %).

Не при всички пациенти в ликвора е търсен едновременно и бактериален, и вирусен причинител чрез съответните методики. Основен критерий на първо място за това се явява биохимичния състав на ликвора-големината на плеоцитозата и протеинорахията, както и вида на клетките. Важно значение имат също и клиничното състояние на пациента, данните от изследването на кръвта, кръвно-газовият анализ, КАМ и анамнестичните данни.

Обобщено резултатите от етиологичната диагноза на изследваните ликвори е представена на Таблица 12.

Таблица 12. Етиологична диагностика в материали от ликвор на 116 пациенти с НИ

	причинител	Брой	%
Пациенти, изследвани за бактериален причинител	Не се доказва причинител	75	80,6
	Менингокок	2	2,2
	Пневмокок	10	10,8
	Друг бактериален причинител	6	6,5
Пациенти, изследвани за вирусен причинител	Не се доказва причинител	39	49,4
	Херпесна група вируси	14	18,7
	Ентеровируси	13	17,3
	Грипен вирус	11	14,6
Пациенти, изследвани за специфичен причинител	Не се доказва причинител	41	93,2
	<i>M. tuberculosis</i>	3	6,8

Ликворни проби на 23 пациенти са изследвани за наличие на бактериален причинител. В изследваните проби такъв е доказан при 18 (19,4 %) болни. В 75 от случаите (80,6 %) бактериален причинител не е доказан. От етиологично доказаните причинители водещо място заема - *S. pneumoniae* - в 10 случая (10,8 %). Менингококовите менингити са 2 (2,2 %). При вирусните менингити преобладава херпесната група вируси – в 14 случая (18,7 %), следвана от ентеровирусите при 13 пациенти (17,3 %) и грип при 11 (14,6 %).

4.2.1 Определяне наличието на промени в пропускливостта на КМБ и наличие на интратекална имунна реакция, представено чрез Райберови диаграми

Албуминът е белтък, чиято синтеза се извършва единствено в черния дроб. Увеличените стойности на албумин в ликвора отразяват степенното нарушение в пропускливостта на КМБ, изразяващо се в повишена ликворна ултрафилтрация. От друга страна, нарушената скорост в оттока на ликвор, наблюдавана при всички типове невроинфекции, допълнително води до релативно повишаване на концентрациите му.

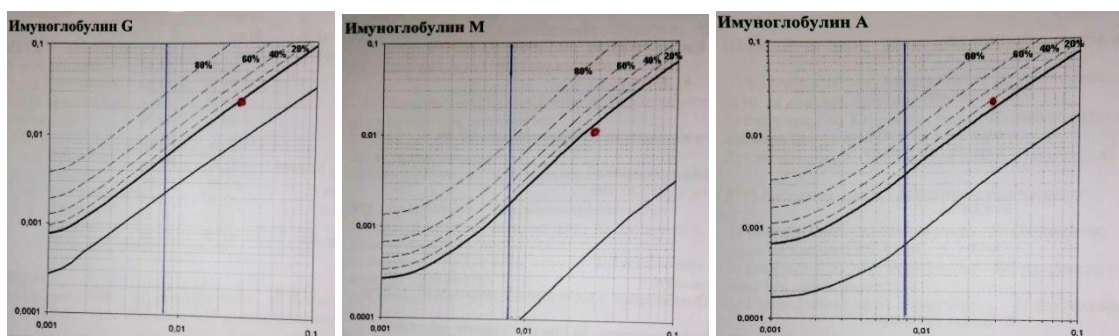
Стойностите на трите основни класове имуноглобулини могат да бъдат увеличени, както в следствие на увреди в пропускливостта на мембраната, така и вследствие на интратекално протекла имунна реакция.

Съпоставянето на концентрациите на албумина в ликвора и серума-албумин ликвор/серум, отнесени към концентрациите в ликвора и серума на всеки отделен клас имуноглобулин, позволява да се определи не само наличието на интратекално продуцирани антитела, но и тяхното процентно съотношение, отнесено към общата им концентрация в ликвора. Този математически модел, съставен от проф. Ханс Райбер, намира приложение именно под формата на т.н Райберови квотиенти за определяне степента на нарушение в пропускливостта на КМБ и наличието и степента на интратекална имунна реакция. При всички изследвани пациенти, независимо от вида на установения етиологичен причинител или вида на ликвора-гноен или серозен, се наблюдава различно по степен, от леко до тежко нарушение в пропускливостта на КМБ. При трима от болните, наред със степенното нарушение в пропускливостта на мембраната, се установи и наличието на интратекална имунна реакция с различна класова доминация по отношение на описаните три класа имуноглобулини.

Прави впечатление, че при един от болните с доказан етиологичен причинител *S. pneumoniae* и изразена трикласова интратекална имунна реакция с IgG-доминация, не се описват повишени концентрации на имуноглобулините в серума.

Подобна корелация се наблюдава и при друг пациент с доказан етиологичен причинител *M. tuberculosis*. На фона на изразена високостепенна моноклонална IgA-имунна реакция и тежкостепенна увреда в пропускливостта на КМБ, в серума на болния не бяха установени повишени концентрации на нито един от описаните три класа имуноглобулини.

Фиг.13. Райберови диаграми на трите класа имуноглобулини при пациент с невротуберкулоза.



Времето на нормализиране на ликворните показатели е важен прогностичен фактор. При 47 болни (42 %) това става между 13 и 18 дни. При 31 пациенти (27,7 %) негативирането на ликворния синдром е станало между 8 и 12 ден, а при 14 случая (12,5 %) между 5-7 ден. При 20 пациента (17,9 %) нормализирането на ликворните показатели е станало за повече от 20 дни. Времето за нормализиране на ликворния синдром е представено на Таблица 13.

Таблица 13. Време за нормализиране на стойностите на изследваните показатели в ликвора.

дни	брой	%
5-7 дни	14	12,5
8- 12 дни	31	27,7
13- 18 дни	47	42,0
>20 дни	20	17,9
Общо	112	100,0

#### 4.2.2 Микробиологична диагностика

При част от пациентите по преценка са изследвани микробиологично и други биологични материали, както следва:

- Гърлен секрет бе изследван при всички 116 пациенти (100 %) за бактериален причинител. *S. pneumoniae* бе доказан при 4 болни (3,5 %), а *H. influenzae* – при 1 (0,9 %). Други бактериални причинители се откриват в 10 случая (8,7 %). При нито един от изследваните пациенти не се доказа *N. meningitidis*. Вирусен причинител бе търсен в материал от ликвор при 51 (44 %) души. Само при 1 (0,9 %) бе доказан херпесен вирус.
- Хемокултура бе изследвана при 34 (29,3 %). Само при 2 пациенти (1,7 %) бе доказан бактериален причинител *S. pneumoniae*. При нито един пациент не бе открит в материал от кръв *N. meningitidis*, *H. influenzae* или друг бактериален причинител.
- При някои пациенти, в зависимост от биохимичните показатели на ликвора и клиничния ход на заболяването, бяха изследвани и проби от други биологични материали, като урокултура, носен секрет, ушен секрет, храчка, секрет от рана и други.

#### 4.3 Общи биохимични изследвания

При пациентите бяха изследвани подробно лабораторни показатели, които са представени на следващите таблици 14, 15, 16, 17. На таблица 14 са преставени стойностите на показателите на кръвната картина.

Таблица 14. Кръвна картина

	брой	Средна стойност	SD	Минимум	Медиана	Максимум
HGB	115	133,7	19,7	81	137	171
HCT	115	22,3	19,8	26	31,80	51,20
ER	114	4,5	7	2,75	4,61	5,93
LEU	115	10,8	5,2	1,45	9,50	36,90
GRAN	115	79,6	12,5	34,2	82,8	97,6
LYM	114	16,7	10,6	1,6	14,0	58,0
MO	114	4,2	3,0	0	3,5	16,2
THR	115	243,8	87,9	52	237	592
CYE	114	20,7	19,5	5	12	95

Забелязва се, че средните на основните кръвни показатели не се отличават съществено от нормата.

Таблица 15. Пациенти с доказан етиологичен причинител и стойности на левкоцитите в кръвта

				Левкоцити в кръвта		
				под $10.5 \times 10^9$	над $10.5 \times 10^9$	общо
Изолиран причинител	недоказан	Брой		36	21	57
		%		63,2%	36,8%	100,0%
	Бактериален причинител	Брой		7	12	19
		%		36,8%	63,2%	100,0%
	Вирусен причинител	Брой		27	13	40
		%		67,5%	32,5%	100,0%
Общо		Брой		70	46	116
		%		60,3%	39,7%	100%

При представените от нас 116 пациенти с невроинфекция, 12 болни (63,2 %) от всички случаи с етиологично доказана бактериална невроинфекция, имат завишени стойности на левкоцитите в кръвта над  $10.5 \times 10^9$  клетки. При 7 пациенти (36,8 %) стойностите на левкоцитите в кръвта са били нормални. Двадесет и седем болни (67,5 %) от всички случаи на вирусна невроинфекция нямат данни за серумна левкоцитоза. Такава е била налице само при 13 пациенти (32,5 %) от етиологично потвърдените случаи на невроинфекция с вирусна етиология. От разгледаните 116 случая на пациенти с невроинфекция, клинично-лабораторни данни за серумна левкоцитоза са били налице при 46 болни (39,7 %). При останалите 70 случая (60,3 %) серумните стойности на левкоцитите са били в нормални граници.

Таблица 16. Показатели на биохимичните изследвания

	Брой	Средна стойност	SD	Минимум	Средна стойност	Максимум
Общ билирубин:	35	14,5	8,1	4,0	12,2	48,0
Д. билирубин:	24	5,5	2,6	2,6	4,8	13,7
Общ белтък:	30	65,6	8,4	40,2	67,3	84,0
Албумин:	27	42,1	9,0	18,0	43,9	58,0
АСАТ	73	37,6	25,6	10	29	99
АЛАТ	72	32,3	28,0	5	19	99
АФ:	8	232,8	158,3	106,00	158,50	487,00
GGTP	8	71,4	83,8	3,00	31,50	226,00
Кр. захар:	81	6,9	2,1	4,0	6,5	14,2
Урея:	66	4,9	2,4	1,2	4,9	15,0
Креатинин:	66	72,0	43,1	21,0	62,2	305,0
CRP	6	19,0	21,0	5,00	11,00	60,00

Таблица 17. Коагулационен статус

	Брой	Средна стойност	SD	Минимум	Средна стойност	Максимум
INR	72	1,1	0,2	8	1,0	2,0
Време на кръвене:	69	54,7	56,3	9	19	180
Протр. Индекс%:	71	104,9	106,3	18	97	981
Фибриноген g/l:	72	2,7	1,3	,9	2,4	7,4

Таблица 18. Киселинно-алкално и водно-електролитно състояние

	N	Mean	Standard Deviation	Minimum	Median	Maximum
Калий	83	4,0	5	2,26	3,93	5,42
Натрий	83	134,5	6,3	113,9	136,0	148,0
Хлор	79	110,5	6,1	95,4	110,0	131,8
PO2	78	68,0	17,0	35	65	99
BE	79	8	1,5	0	0	8,4
pH	81	7,4	1	7,2	7,4	7,5

Вижда се, че макар че има случаи на пациенти със съществени отклонения, средните стойности не се различават съществено от нормата.

Значими отклонения по отношение на основните кръвни показатели са налице само при тежко протичащи бактериални менингити и менингоенцефалити, в следствие на септична дисиминация на причинителя, с картина на тежък мозъчен оток, горен диспептичен синдром и тежки отклонения в съзнанието.

#### 4.4 Образни изследвания

В зависимост от анамнестичните данни и обективните находки от прегледа при някои пациенти бяха проведени различни образни изследвания. Те включват основно стандартни рентгенови изследвания на белия дроб и околоносните

кухини. При пациенти с данни от клиничните прегледи за парези и парализи, тежки количествени и качествени нарушения в съзнанието, както и протрахирано тежко протичане на заболяването, беше извършено и КАТ-изследване на ЦНС, а в някои случаи и МРТ.

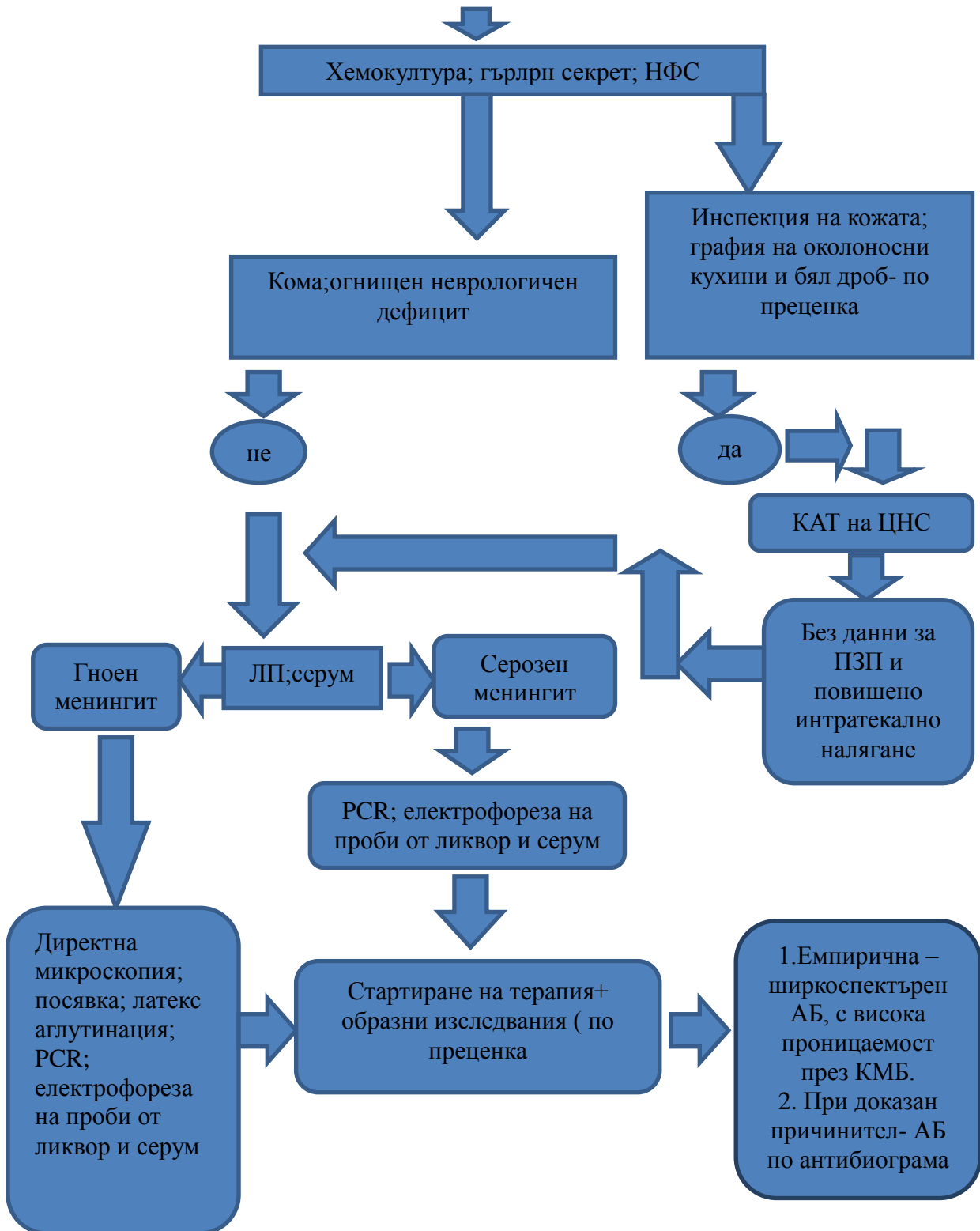
- Рентгенография на бял дроб е проведена при 53 (45 %) пациенти. При 19 (16,4%) от болните е налице пневмония. Специфичен процес е доказан при 2 (1,7 %) болни. При останалите пациенти измененията са неспецифични и бе прието, че нямат отношение към клиничната картина на основното заболяване и неговата тежест.
- Рентгенография на околоносни кухини бе извършена при 17 (14 %) пациенти. При 11 (9,6 %) бяха налице рентгенологични данни за синусит.
- Компютърно-аксиална томография се проведе при 36 (31 %) от болните, като при 15 (21,7 %) от пациентите изследването бе извършено с контрастна материя. Мозъчен оток се установи при 9 (8 %) от случаите. Гнойна колекция в субарахноидното пространство бе описана при 1 пациент. Абсцес бе регистриран при двама пациенти с пневмококови менингоенцефалити. Контрастното КАТ-изследване на ЦНС е от изключителна важност за изясняване топиката и особеностите на патологичните промени и оформянето на правилни терапевтични стратегии при определени групи пациенти.
- ЯМР се проведе при 8 (7 %) болни, при които данните от КАТ бяха инсуфициентни за насочваща диагноза.

##### 5. Диагностично- терапевтичен алгоритъм при пациенти със съмнение за НИ

На базата на установените от нас закономерности в клиничното протичане и основните клинично-лабораторни и образни методики, използвани в диагностиката на пациенти със съмнение за НИ, предлагаме следния диагностично- терапевтичен алгоритъм за поведение.

Фиг. 14 Диагностично- терапевтичен алгоритъм при пациенти със съмнение за НИ

## Съмнение за инфекция на ЦНС ( наличие на МРС; главоболие; фебрилитет)



### 6. Терапия

Терапията на пациентите е комплексна. Тя включва приложение на антибактериални средства, патогенетично и симптоматично лечение. Цели бързо елиминиране на

конкретния етиологичен причинител, ефективно преодоляване на симптомите на тежък мозъчен едем и повлияване на общото състояние на болния.

Проведеното лечение при пациентите е представено на Таблица 19.

Таблица 19. Лечение на 116 болни с НИ		брой	%
1.Етологично А) Антибиотично:	Да	113	97,4
	Не	3	2,6
	Общо	116	100,0
1.Етологично Б) Противовирусно:	Да	24	20,7
	Не	92	79,3
	Общо	116	100,0
1.Етологично В) Специфична терапия:	Да	9	7,8
	Не	107	92,2
	Общо	116	100,0
2.Патогенетично А) Противоедемна терапия:	Да	116	100,0
	Общо	116	100,0
2.Патогенетично Б) Противогърчова терапия:	Да	4	3,4
	Не	112	96,6
	Общо	116	100,0
2.Патогенетично В) Седативни средства:	Да	7	6,0
	Не	109	94,0
	Общо	116	100,0
3.Симптоматично А) Антипиретици:	Да	115	99,1
	Не	1	9
	Общо	116	100,0
3.Симптоматично Б) Аналгетици:	Да	116	100,0
	Общо	116	100,0

Антибиотична терапия е проведена при 113 (97,4 %). Въвеждането в терапевтичния план на антибиотик е задължително. То се налага предвид факта, че засягането на ЦНС е почти винаги вторичен процес, вследствие на системна дисеминация от друго възпалително огнище в организма. От друга страна при тежко протичащи невроинфекции, с фулминантен ход, клинично-лабораторните данни невинаги кореспондират с тежестта на инфекцията.

Противовирусна терапия е проведена при 24 (20,7 %). Противоспецифична терапия е проведена при 9 (7,8 %)

- Патогенетична терапия. Противомозъчноедемна терапия се проведе при всички 116 (100 %), поради обективни данни за различно проявен по тежест мозъчен оток.
- По конкретни индикации при 4 (3,4 %) от пациентите са приложени противогърчови средства, а седативни средства - при 7 (6 %).
- Симптоматично лечение на субективните симптоми и фебрилитета беше проведено практически при всички пациенти 116 (100 %).

## **7. Обсъждане**

Извършено е ретроспективно и проспективно проучване върху всички 116 пациенти с диагноза остра инфекция на ЦНС, хоспитализирани в I-ва клиника към СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров” ЕАД-София, обхващащо 5 годишен период от време (2011 - 2016 г.) На базата на проведените клинични, клинично-лабораторни и образни изследвания на представените от нас пациенти бяха поставени следните диагнози:

- остър вирусен менингит - 46,6 %;
- остър бактериален менингит - 24,1 %;
- остър вирусен менингоенцефалит - 13,8 %;
- остър енцефалит - 9,5 %.
- 6% остър бактериален менингоенцефалит.

По пол пациентите бяха представени приблизително по равно: мъже 49 %, жени 51 %. Разпределението по възрастови групи показва преобладаване на възрастовата група между 18 и 40 години - 43%. Следва възрастовата група от 0 до 18 години - 37%. Прави впечатление, че заболяването засяга основно млади хора във възрастовия интервал между 18 и 40 г. ( $p < 0,05$ ). При 1/3 от изследваните болни е налице посещение в колективи. При 59 % има наличие на минали заболявания. Инфекциите на ЦНС се развиват върху различен по тежест преморбиден терен. Тук основно място заемат заболяванията на горните дихателни пътища-47 %. Това

кореспондира с данните, публикувани от повечето водещи в областта автори. De Gans J, van de Beek D (2002) определят в своите публикации наличието на инфекция на дихателните пътища като най – честото съпътстващо НИ заболяване [68]. Пневмония установихме при 11,2 % от болните. Braun J. S. (2002) определя пневмонията като едно от основните първични възпалителни заболявания, при пациенти с невроинфекции [135]. В повечето случаи пневмонията е интерстициална. Друг важен предразполагащ фактор са имunosупресивните състояния. Те са налице при 25 % от изследваните от нас болни. Имunosупресивните състояния заемат все по – голям дял сред предразполагащите фактори за развитие на инфекция на ЦНС. Това показват и данните на редица автори. В своята монография Kaufman; Rockstroh.J (2014-15) описват наличието на инфекция на ЦНС при близо 1/3 от пациентите с тежък имуноен дефицит [127].

Известно е, че комбинацията от следните оплаквания и симптоми с голяма вероятност предполага инфекция на ЦНС. Един от тях е фебрилитетът, който е налице в > 95% от изследваните пациенти. Главоболието е основено оплакване и се открива при почти всички болни ( $p < 0.05$ ). Болшинството от тях съобщават за дифузно главоболие – 63 %. Други насочващи оплаквания и симптоми са гадене, повръщане и фотофобия. Те са установени при 98,3 %, 84,5 % и 44,8 % от случаите съответно. Горепосочените симптоми са описани от болшинството водещи в областта изследователи, като основни ранни и диагностично насочващи симптоми при пациенти с НИ. Big C, Reineck LA, Aronoff DM (2009) представят в своите трудове симптомите на повръщане и фотофобия в близо 2/3 от случаите на пациенти с тежък менингит [50].

Изключително важен момент в диагностиката на острите инфекциозни заболявания на ЦНС е наличието на симптоми на менинго-радикулерно дразнене: симптом на Керниг, горен и долен симптом на Брудзински. Вратна ригидност е налице при 86,2 % от изследваните пациенти. Симптом на Керниг се установява при 62,1 %, горен симптом на Брудзински при 50 %. При 17,2 % е положителен долният симптом на Брудзински. Получените от нас резултати върху симптомите, влизащи в състава на МРС, кореспондират с тези описани от повечето автори. Lejon V, Reiber H, Legros D et al. (2003) определят симптома на вратна ригидност като основен диагностичен маркер, насочващ в близо 85 % от случаите за НИ. За разлика от нашите данни, те определят, че в едва под 5 % от пациентите е бил налице долен симптом на Брудзински [194, 260].

Комбинацията от гореописаните оплаквания и симптоми, а именно: фебрилитет, главоболие и вратна ригидност установихме при 84 % от случаи с невроинфекция, а комбинацията от вратна ригидност, фебрилитет, главоболие и положителен симптом на Керниг е налице при 59,5 % ( $p < 0.05$ ). Подобни изводи са представени в трудовете на редица чужди автори и се приемат като основен симптомокомплекс, налагащ провеждането на диагностична лумбална пункция [95, 127, 254]. Helbok R, Broessner G, Pfausler B, Schmutzhard E (2009) описват комбинация от водещи симптоми при пациенти с бактериален менингит. Според тях комбинацията на вратна ригидност, главоболие и висок фебрилитет са налице в близо 90 % от болните с бактериална невроинфекция и препоръчват провеждането на диагностична лумбална

пункция винаги при пациенти с тази комбинация от симптоми [132]. Braun J S, Sublett J E, Freyer D, Mitchell T J, Cleveland J L, Tuomanen E, Weber J R (2002) в своите монографии, базирани върху клиниката на пациенти с пневмококови менингити, описват симптомите на главоболие и вратна ригидност при 93 % от изследваните пациенти [59]. На базата на тези резултати ние считаме, че при наличие на триадата фебрилитет, главоболие и вратна ригидност е наложително провеждането на лумбална пункция с цел потвърждение или отхвърляне на диагнозата невроинфекция.

Други, установени при нашите пациенти оплаквания, като отпадналост, световъртеж и намалена мускулна сила, допълват основните диагностични белези, но са неспецифични.

Черепно-мозъчните нерви могат да бъдат засегнати в различна степен при инфекции на ЦНС. При проследените от нас пациенти засягането на ЧМН е налице при 11 % от всички болни. При 53,8 % това е за сметка на N. facialis, а при 30,8 % е засегнат N. abducens. Засягането на тригеминалния нерв и слуховия нерв е по равно в 7,7 %. Близки стойности до тези представят и други изследователи [194].

При изследване на сухожилно-надкостните рефлексни установихме патологични промени при всички пациенти. Усилени сухожилно-надкостни рефлексни (СНР) се откриха при 56 % от пациентите ( $p < 0.05$ ). Това се обяснява с тежката възпалителна реакция в ЦНС, ангажираща основните моторни центрове. Подтиснатите СНР са белег на изразен мозъчен оток. Такива установихме при 13 % от случаите. Schuchat A, Robinson K. (2007) съобщават, че близо 50 % от болните с бактериален менингит още през първите дни на инфекцията са налице отслабени СНР [275].

Патологични рефлексни от групата на Опенхайм-Бабински, като израз на настъпила демиелинизация на невроните, влизащи в състава на моторните снопове, в следствие от тежкия възпалителен процес в ЦНС, открихме при 11 % от пациентите.

Степента на нарушение в съзнанието при пациенти с НИ е важен прогностичен фактор и основен критерий за тежест на заболяването. Използвахме Glasgow coma scale (<https://www.mdcalc.com/glasgow-coma-scale-score-gcs>). Carpenter J, Stapleton S, Holliman R (2007) определят степента на нарушение в съзнанието като основен прогностичен фактор степенувайки го по Glasgow coma scale [68]. При 10% от нашите пациентите е налице тежко по степен нарушение в съзнанието, което кореспондира с точки до 9 по скалата на Glasgow. Всички те са с етиологично установена бактериална инфекция на ЦНС. Поради ниският брой на пациентите с доказан етиологичен бактериален причинител и брой точки под 9 по скалата на Glasgow, не можем да установим статистическа значимост между бактериалните НИ и тежките нарушения в съзнанието по скалата на Glasgow.

Диагнозата НИ може да бъде потвърдена само чрез изследване на ликвор след провеждане на лумбална пункция. Изследването на ликвор стартира с провеждането на биохимични и микробиологични тестове -директна микроскопия на оцветена натривка. По отношение биохимичния състав на ликвора се изследват броят и

видът на левкоцитите, количеството на общия белтък, ликворната захар. От направените биохимични изследвания на ликвора на пациентите ни прави впечатление, че в 66,4 % от случаите се касае за серозен ликвор, а в 33,6 % за гноен такъв. Близки до нашите резултати публикуват и повечето автори. Thompson, EJ (2005) съобщава, че на базата на проведените биохимични изследвания на ликвора на проследените от него 417 пациенти, в около 72% от случаите се касае за серозен ликвор и само в 28% ликворът е имал биохимични характеристики на гноен такъв (266). На базата на проучване върху 506 болни той установява серозен ликвор в около 67% и гноен такъв в близо 33% от случаите [111].

Общоприето схващане е, че при плеоцитоза в ликвора над 1000 кл/мм<sup>3</sup> се касае за бактериален менингит или менингоенцефалит. Нашите изследвания потвърждават напълно тази хипотеза. При 52.6 % от доказаните етиологично бактериални НИ броят на клетките в ликвора е бил над 1000 кл/мм<sup>3</sup>, а при доказаните етиологично вирусни менингити 100% са с нискостепенна плеоцитоза - клетки под 1000/мм<sup>3</sup> ( $p < 0.05$ ). Тези наши резултати кореспондират с представените в проучванията на водещите изследователи. Bradbury MWB (1993) съобщава, че в близо 60% от доказаните етиологично бактериални менингити броят на левкоцитите в ликвора надвишава 1000/мм<sup>3</sup>, като обяснява това до голяма степен с времето на провеждане на диагностичната пункция. В публикациите си той показва, че с малки изключение при менингоенцефалити предизвикани от HSV, плеоцитозата в ликвора почти никога не надвишава 1000/мм<sup>3</sup>. (58) Друг важен диагностичен белег е определяне стойностите на ликворната захар. При изследваните от нас проби, с етиологично потвърден бактериален причинител, 78,9 % от случаите са без данни за хипогликорахия, което кореспондира с данните на повечето автори. Cinque P, Scarpellini P, Vago L et al. (1997) представят общо около 500 случая на бактерален менингит. В изследванията си те показват, че в 84 % от случаите стойностите на ликворната захар са били около и под 2 mmol/l. Те приемат стойностите на гликорахията не само като качествен, но и от части количествен показател на ликвора при бактериална невроинфекция [84]. При всички изследвани от нас болни с етиологично доказан вирусна невроинфекция, ликворната захар е с нормални стойности.

Нашите данни относно етиологичната диагноза на изследваните болни с НИ се базират изключително върху доказване на причинителя в материал от ликвор. Те показват следното: директното микроскопско изследване на ликвор е показало положителен резултат в 4,4 % от пробите. Бърз диагностичен метод е латексаглутинацията. Тя е положителна при 7 % от изследваните от нас ликвори. Културелното изследване на ликвор за бактериален причинител е позитивно в 7,1 % от нашите случаи. Резултати ни се различават от данните, представени от водещите европейски центрове, които посочват значително по – висок процент на доказване на етиологичен причинител. Jansson AK, Enblad P, Sjolín J (2004) съобщават за близо 25 % изолирани бактериални причинители от микробиологична посявка [152]. Lejon V, Reiber H, Legros D et al. (2003) в своите трудове, описващи диагностика при болни с бактериален менингит, говорят за 19 % доказани чрез микробиологична посявка случаи [184]. При нашите пациентите са проведени допълнително и серологични и

молекулярно- биологични тестове. Основен серологичен метод е ELISA, която се позитивира при 41,5 % от нашите пациенти.

Съвременният молекулярно-биологичен тест PCR е основен диагностичен способ. При 61,2 % от етиологично доказаните случаи причинителят е доказан именно чрез PCR ( $p < 0.05$ ). Сходни стойности дават и други автори. Kastenbauer S, Pfister, HW (2003) съобщават, че чрез PCR в представените от тях случаи етиологичната диагноза е била поставена в 71 % . В близо половината от тези случаи микробиологичните посеви и серологичната диагностика са били отрицателни. [165].

С цел да се проучи патогенезата на НИ от гледна точка на нарушението в пропускливостта на КМБ и наличието на евентуална интратекална имунна реакция на група от седем пациенти, наред с клинично- лабораторните методики на изследване, се проведе паралелна електрофореза на проби от серум и ликвор. При всички изследвани болни бе установено различно по степен нарушение в пропускливостта на КМБ. При трима от 7-те изследвани от нас пациенти бе налице значителна вместо изразена интратекална имуноглобулинова синтеза, която е изразена чрез установените по – високи концентрации в ликвора на основните три класа антитела и албумина, отнесени към концентрациите на същите в серума. Протичането на интратекална имунна реакция и появата на моно-, би- или триклонова антителна синтеза е в пряка зависимост от вида на етиологичния причинител. Jacobi C, Lange P, Reiber H (2005) установяват появата на интратекално синтезирани антитела при невроинфекции с различен етиологичен причинител [146]. Те изграждат алгоритми, при които в зависимост от вида на имуноглобулините- IgM, IgA или IgG и тяхната пропорционалност може да се съди за вида на конкретния етиологичен причинител. Интерес представлява фактът, че първите, а понякога и единствен клас антитела синтезирани в субарахноидното пространство, не винаги кореспондират на тези, синтезирани в серума. Такъв е примерът при болни с невротуберкулоза, при които първият и единствен тип антитела, синтезирани интратекално, е от клас IgA [147]. При един от нашите пациенти с диагноза туберкулозен менингит бе установена сигнификантна IgA-синтеза, при отсъствие на други класове имуноглобулини. Паралелно с това, при пациент с бактериален менингит с пневмококова етиология, бе установена трикласова имунна реакция с преобладаване на имуноглобулини от клас IgG. Нашите резултати потвърждават тези, получени от Lejon V, Reiber H, Legros D et al. (2003) [184]. От друга страна, според Quentin CD, Reiber H (2004), установяването на моноклонални имуноглобулинови фракции към конкретен антиген, синтезирани интратекално, притежават диагностична стойност, сравнима с доказването на конкретен антиген или генетичен материал на причинителя чрез рутинните микробиологични методи [220]. Reiber H (2001) описва появата на моноклонални антитела при болни с невроборелиоза в близо 95 % от случаите [225]. При същите пациенти, търсенето на борелиен генетичен материал в ликвор чрез PCR - методика е дал положителен резултат в едва 40 % от пробите. Провеждането на електрофоретично изследване паралелно в материал от серум и ликвор и представянето на резултатите под формата на Райберова диаграма има спомагателна роля по отношение уточнението на етиологичната диагноза. Проследяването ѝ обаче позволява точно прецизиране на нарушението в пропускливостта на КМБ и наличието на

интратекална имунна реакция, като израз настъпилите патогенетични промени в ЦНС при пациенти с инфекция на ЦНС.

Доказването на етиологичен причинител е от съществено значение за терапевтичното поведение при болни с НИ. За етиологично потвърден случай ние приемаме само тези, при които причинителят се доказва само и единствено от ликвор. Това заляга в диагностичните критерии на известните от литературата автори. Van Eldik L.J, Wainwright M.S (2003) обобщават, че за етиологично потвърден случай трябва да се приема само този, при който причинителят е бил доказан в проби от ликвор [277]. Graef I, Henze T, Reiber H (1994) в проучване, обхващащо над 430 пациенти, приемат диагноза НИ само, ако причинителят бъде доказан в проби от ликвор [124].

Етиологичната диагноза бе поставена в ликвор при 50,9 % от нашите болни. Повечето изследователи представят значително по - висок процент на етиологично доказаните случаи. Menon S, Bharadwaj R, Chowdhary A, Kaundinya DV, Palande DA (2008) в свое проучване, обхващащо 5 годишен период върху 370 пациенти с невроинфекция, поставят етиологична диагноза в 74 % от случаите [194]. При изследваните от нас пациенти бактериален причинител е установен в 27,1 % от етиологично потвърдените случаи. Водещо място сред бактериалните причинители заема *S. pneumoniae* – 55, 5% от всички етиологично доказани бактериални менингити и 17 % от всички етиологично потвърдени менингити. *S. pneumoniae* е основен бактериален причинител на НИ и в резултатите, публикувани от повечето автори. O'Dempsey TJ, McArdle TF, Lloyd-Evans N, Baldeh I, Lawrence BE, Secka, O, Greenwood, B (1996) съобщават, че в 21 % от случаите на бактериална невроинфекция е доказан етиологичен причинител *S. Pneumoniae* [207].

По отношение на вирусните причинители преобладават представителите на херпесната група. При 36,8 % от всички проби с доказан вирусен етиологичен причинител се изолира представител от тази група, което кореспондира с данните в литературата. Shankar SK, Mahadevan A, Kovoor JM (2008) доказват представители на HHV (HSV1/2; VZV) в близо 33 % от пациентите с вирусен менингоенцефалит, следвани от вируси, представители на род Enterovirus [254]. Втори по честота са ентеровирусите- 17.3 % и грипът- 14.6 %. *M.tuberculosis*, бе доказан в 6,8 % от изследваните за специфичен причинител проби от нас.

В 64 % от проследените от нас пациенти има анамнеза за прием на антибиотик към момента на извършване на лумбална пункция. От всички етиологично доказани бактериални невроинфекции, в 66,7 % от случаите болните са приемали антибиотик към момента на диагностицирането им. Поради малкият брой на пациентите с доказан бактериален причинител в ликвора и анамнеза за прием на АБ преди провеждането на диагностичната лумбална пункция, не може да бъде направена статистически значима разлика между пациентите приемали и неприятели АБ преди пунктирането ( $p>0,05$ ). Тези наши резултати се различават съществено от резултатите на водещи в областта автори. McDonald WI, Compston A, Edan G et al. (2001) в голямо проучване, проведено за 6 годишен период от време с над близо 400 болни с

бактериален менингит, представят данни за под 20% доказани етиологично случаи при пациенти, приемали АБ преди провеждането на диагностичната лумбална пункция [192]. Високият процент на етиологично доказани случаи с бактериален менингит, въпреки приема на АБ би могло да се обясни с късното начало на прием на антибактериални медикаменти и наличието на евентуална резистентност на бактериалните щамове към конкретен антибиотик. Пропускливостта на КМБ по отношение преминаването на антибиотици и други медикаменти е строго индивидуална и възрастовозависима. Това би могло да доведе до наличието на по-ниски концентрации от даден АБ в субарахноидното пространство, въпреки неговата адекватна дозировка. Тези особености също биха могли да обяснят наблюдаваните от нас резултати.

Наред с биохимичните и микробиологичните изследвания на ликвор при всички пациенти бяха изследвани кръв: на пълна кръвна картина, биохимия, йонограма, киселинно-алкално състояние и хемостаза. Тежки отклонения в кръвните и биохимичните показатели бяха установени само при болни с тежко протичащи бактериални менингити и менингоенцефалити. При 63,2 % от всички болни с доказан бактериален причинител са налице данни за левкоцитоза в кръвта. Тези изследвания имат основно спомагателна роля в диагностичния процес, но са от важен критерий по отношение адекватността на провежданото лечение.

От микробиологичните изследвания на проби от гърлен секрет и хемокултура, в 3,5% от случаите се изолира *S. pneumoniae* от гърлен секрет и в 0,9% в проба от хемокултура. В материал от ликвор той се доказва в 10.8% от случаите. Поради тази причина микробиологичното изследване на проби от гърлен секрет и хемокултура има ориентируващ характер по отношение на етиологичната диагностика на НИ.

Важен етап в проследяване общото състояние на пациента и право пропорционално на тежестта на заболяването е времето на негативизиране на ликворния синдром. В 42 % от случаите това става между 13-18 ден на лечението. Тези наши резултати са сходни с данните представени в научната литература. Wilder-Smith, A., K. T. Goh, T. Barkham, and N. I. Paton (2003) подчертават значението на периода за негативизиране на ликворния синдром. Те свързват удълженото време на нормализиране на биохимичните показатели в ликвора с повишен риск от развитие на неврологични усложнения, на първо място мозъчен абсцес [294]. Вследствие на ниските стойности на плеоцитозата в ликвора и доброто повлияване на пациентите след стартирането на АБ- терапия, при 37% от болните не е проведена контролна лумбална пункция. Поради тази причина и малкия брой етиологично доказани случаи, не може да бъде открита статистически значима разлика между времето за негативизиране на ликворния синдром и двете основни групи пациенти с ВМ и БМ.

Важна част от диагностичния процес при болни с инфекция на ЦНС заемат образните изследвания. При 16,4 % се установиха възпалителни изменения в белите дробове, а при 9,6 % от тях бяха налице рентгенологични данни за синусит.

Рентгенографски данни за специфичен белодробен процес бяха налице при 1,7 % от болните.

КАТ на главен мозък бе направен при 31 % от болните, като в 22 % от случаите е било поставено и контрастно вещество. При повечето пациенти се установиха данни за различен по тежест мозъчен оток, а при двама болни се установи картина на мозъчен абсцес.

ЯМР бе проведен при 8 % от заболелите, само в случаите, когато данните от КАТ- изследването бяха незадоволителни.

Образните изследвания на ЦНС- КАТ и ЯМР имат основно значение в диференциално- диагностичен аспект при пациенти с мозъчна хеморагия, исхемичен инсулт, мозъчен абсцес и др.

При пациентите бе проведено етиологично, патогенетично и симптоматично лечение.

На базата на установените от нас закономерности в клиничното протичане и основните клинично-лабораторни и образни методики, използвани в диагностиката на пациенти със съмнение за НИ бе предложен диагностично-терапевтичен алгоритъм за поведение. Той е съобразен с основните диагностични и терапевтични подходи на водещи европейски центрове и допълнен с предложени от нас нови методики на диагностика [124;192;277].

Етиологичната терапия бе проведена както следва:

Антибактерилна терапия при 97,4%;

Противовирусна терапия при 20,7%

Антиспецифична терапия при 7,8%.

Противомозъчноедемна терапия се проведе при 100 % от пациентите. Противогърчова терапия бе проведена при 3,4 % от тях, а седативни средства бяха дадени при 6% от болните. Симптоматично лечение беше проведено практически при всички пациенти-100 %. АБ- терапия е проведена при 97,4% от пациентите независимо от етиологичния причинител и биохимичния състав на ликвора. Поради тази причина не можем да отчетем ефекта от нея по отношение изхода от заболяването при двете основни групи болни с вирусна и бактериална НИ.

Лечението е съобразено с препоръките за лечение, утвърдени в Медицински стандарт „Инфекциозни болести“.

## **8. Изводи**

1. Острите инфекции на ЦНС се срещат при болни от всички възрастови групи. С най-висока честота - 43% със статистически значима разлика е засегнатата възрастовата група между 18- 40 години ( $p < 0,05$ ).
2. Бактериален причинител е установен в 27,1 % от изследваните за това случаи. Вирусен причинител е доказан в 31% от изследваните за такъв етиологичен агент пациенти. Водещо място сред бактериалните причинители заема *S. pneumoniae*- 55,5 %. От вирусните причинители преобладават представителите на херпесната група вируси в 38.9 % от общия брой.
3. Комбинацията от: фебрилитет, главоболие и симптом на вратна ригидност се установяват при 84 % от случаите на болни с НИ. Те са водещи в клиничната картина.
4. При пациенти с гноен менингит винаги се наблюдава различна по тежест увреда в пропускливостта на КМБ. В зависимост от съотношението между отделните класове антитела синтезирани в субарахноидното пространство може да съдим за вида на конкретния етиологичен причинител.
5. При 52.6 % от доказаните етиологично бактериални НИ броят на клетките в ликвора е бил над 1000 кл/мм<sup>3</sup>, а при доказаните етиологично вирусни менингити 100% са с нискостепенна плеоцитоза - клетки под 1000/мм<sup>3</sup> ( $p < 0.05$ ).
6. Значителни отклонения в кръвните и биохимичните показатели бяха установени само при болни с тежко протичащи бактериални менингити и менингоенцефалити.
7. Не се установява статистически значима разлика в изхода от проведената АБ-терапия при двете проучвани групи пациенти с ВМ и БМ.
8. В нашето приучване установяваме, че предварителният прием на антибактериални средства не оказва влияние по отношение доказването на бактериален етиологичен причинител.

## **9. Приноси**

### **I. Приноси с оригинален научен характер.**

1. За първи път в България се извършва изследване, целящо едновременно определяне степента на нарушение на КМБ, наличието на сигнификантна интратекална имуноглобулинова синтеза и представянето им под формата на Райберови диаграми.
2. Определени са ликворните концентрации на основните класове имуноглобулини: IgA; IgM и IgG
3. Предложен е метод за доказване наличието на нарушение в КМБ, който позволява определяне степента на пропускливост на последната при пациенти с НИ.

### **II. Приноси с научно-приложен и потвърдителен характер.**

1. Направено е проучване на 116 пациенти с инфекция на ЦНС, като са анализирани основните клинични и клинико-лабораторни показатели.
2. Установени са най-характерните симптоми и съчетания от такива като ранен диагностичен белег за НИ. Това императивно налага спешно извършване на диагностична ЛП.
3. Предложен е метод за етиологична диагностика в проби от ликвор на гнойни и серозни менингити, базиран на определяне вида и наличието на синтезирани интратекално антитела.
4. Установи се, че PCR- изследването в проби от ликвор е с по - висока доказателствена стойност в сравнение със серологичните и стандартни микробиологични методики - този принос е с потвърдителен характер.

## Публикации, свързани с дисертационния труд

### Публикации / статии

**1. Т. Вълков, Д. Страшимиров, М. Славова, Е. Александрова, В. Кръстев, М. Илиева, И. Томова, И. Габърска, М. Тихолова**

Особености в клиничното протичане и етиологичната диагноза на остри инфекции на ЦНС. Медицински преглед vol. LII-2016-№ 4

**2. Trifon Valkov, Julieta Hristova, Tatiana Tcherveniakova, Dobrin Svinarov**

Blood-Brain Barrier and Intrathecal Immune Response in patients with neuroinfections

Le Infezioni in Medicina, n. 4, 320-325, 2017

**3. Т. Вълков, Ж. Христова, К. Калинов, М. Тихолова**

Особености в клиничното протичане и етиологичната диагноза на острите бактериални инфекции на ЦНС при пациенти, хоспитализирани в СБАЛИПБ “ проф Ив. Киров” ЕАД- София за периода 2011- 2016 г.

MEDICAL MAGAZINE vol.48; 32-34; 2017

**4. Т. Valkov, J. Hristova, K. Kalinov, I. Elenkov, M. Tiholova**

CLINICAL MANIFESTATION AND ETIOLOGICAL DIAGNOSIS OF ACUTE CNS INFECTIONS

MEDICAL REVIEW vol. LIV. 2018. № 1.

### Участия в конгреси

**Valkov, T., Slavova, M., Alexandrova, E., Krystev, V., Ilieva, M., Tiholova, M**

“CASES OF INVOLVEMENT OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH VARICELLA”

IX НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ С МЕЖДУНАРОДНО УЧАСТИЕ- 09.11.10.2014 Stara Zagora, Bulgaria

**2. Т. Valkov, M. Slavova, E. Alexandrova, V. Krystev, M. Ilieva, M. Tiholova**

SBALIPB “Prof. Iv. Kirov”- Sofia

CASES OF STREPTOCOCCAL MENINGITIS IN PATIENTS HOSPITALIZED IN “ PROF. IV. KIROV” HOSPITAL FOR INFECTIOUS DISEASES-SOFIA

X-та НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ-ОКТОМВРИ 08-10.2016 – ТРЯВНА

**3. Т. Valkov, M. Slavova, E. Alexandrova, V. Krystev, M. Ilieva, M. Tiholova**

SBALIPB “Prof. Iv. Kirov”- Sofia

INFECTIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS HOSPITALIZED IN “ PROF. IV. KIROV” HOSPITAL FOR INFECTIOUS DISEASES- SOFIA

X-та НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ-ОКТОМВРИ 08-10.2016 – ТРЯВНА

**4. Trifon Valkov, Julieta Hristova, Tatiana Tcherveniakova**

Blood-Brain Barrier and Intrathecal Immune Response in patients with neuroinfections

XII-та НАЦИОНАЛНА КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ-

ОКТОМВРИ 12-14.10.2017 – гр. РУСЕ - Първа награда.