

**ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ**  
**ORIGINAL ARTICLES**

**ОСОБЕНОСТИ В КЛИНИЧНОТО ПРОТИЧАНЕ И ЕТИОЛОГИЧНАТА ДИАГНОЗА  
НА ОСТРИТЕ ИНФЕКЦИИ НА ЦНС**

Т. Вълков<sup>1,2</sup>, Ж. Христова<sup>3</sup>, К. Калинов<sup>4</sup>, И. Еленков<sup>1,2</sup> и М. Тихолова<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, МУ – София

<sup>2</sup>СБАЛИПБ „Проф. Ив. Киров“ – София

<sup>3</sup>Централна клинична лаборатория, УМБАЛ “Александровска” – София

<sup>4</sup>НБУ – София

<sup>5</sup>Изпълнителна агенция „Медицински одит“

**CLINICAL MANIFESTATION AND ETIOLOGICAL DIAGNOSIS OF ACUTE CNS INFECTIONS**

T. Valkov<sup>1,2</sup>, Zh. Hristova<sup>3</sup>, K. Kalinov<sup>4</sup>, I. Elenkov<sup>1,2</sup> and M. Tiholova<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Parasitology and Tropical Medicine, Medical University – Sofia

<sup>2</sup>SHIPD “Prof. Iv. Kirov” – Sofia

<sup>3</sup>Department of Clinical Laboratory and Clinical Immunology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia

<sup>4</sup>New Bulgarian University – Sofia

<sup>5</sup>Executive Agency “Medical Audit”

**Резюме:**

Цел: Проследяване и анализ на основни клинични и клиничнолабораторни характеристики при хоспитализирани болни с инфекция на ЦНС. Етиологично доказване на диагнозата в материал от ликвор. Материал и методи: Проследени са основните клинични и клиничнолабораторни характеристики на 116 пациенти, хоспитализирани с невроинфекции в СБАЛИПБ „Проф. Ив. Киров“ – София, за петгодишен период (2011-2016 г.). Използвани са клинични, клиничнолабораторни, серологични и молекулярнобиологични методики. Резултати: Изразен начален токсико-инфекциозен синдром се установява при 107 (92.2%) болни, на фона на който се разгръщат най-честите неврологични отклонения: симптом на вратна ригидност – 100 болни (86.2%), симптом на Керниг – 72 болни (61.1%), промени в сухожилно-надкостните рефлексии – 113 болни (97.4%). Определена е яснотата на съзнанието по скалата на Glasgow. Етиологичната диагноза е поставена при общо 59 (51%) от пациентите. При 57 (49%) пациенти причинител не се доказва. Сред бактериалните причинители водещо място заема пневмококът – при 10 болни (10.8%). От вирусните причинители най-чести са херпесните вируси – при 14 болни (18.7%), следвани от ентеровирусите – 12 болни (16%), и грипните вируси – 10 болни (13.3%). Обсъждане и изводи: От доказаните етиологично причинители, водещо място заемат херпесните вируси сред вирусните причинители и пневмококът сред бактериалните. Считаме, че при съчетанието от остро начало на заболяването, фебрилитет, главоболие и вратна ригидност е наложително провеждането на лумбална пункция с цел потвърждение или отхвърляне на диагнозата невроинфекция. Основен фактор, определящ тежкото протичане на заболяването, е ниската оценка на яснотата на съзнанието по скалата на Glasgow. Бактериалните менингити са с по-тежък клиничен ход. Сред вирусните невроинфекции грипните менингоенцефалити са с най-тежко протичане, следвани от тези с херпес-вирусна етиология. Съвременните диагностични критерии за невроинфекции изискват поставяне на микробиологичната диагноза само в материал от ликвор. Заключение: Въпреки огромния напредък в диагностиката и лечението на невроинфекциите на съвременния етап, те поставят редица нерешени проблеми.

<b>Ключови думи:</b>	невроинфекции, менингити, менингоенцефалити, ликворна диагностика
<b>Адрес за кореспонденция:</b>	Д-р Трифон Вълков, e-mail: <a href="mailto:trifon_heim@abv.bg">trifon_heim@abv.bg</a>
<b>Abstract:</b>	<p><b>Aim:</b> Data analysis of main clinical and laboratory characteristics of hospitalized patients with CNS infections and etiological diagnosis confirmation in CSF samples. <b>Materials and methods:</b> The main clinical and laboratory characteristics of 116 patients with neuroinfections admitted to the National Hospital for Active Treatment of Infectious and Parasitic Diseases, Sofia, were analyzed and summarized and subsequently observed for a period of 5 years from 2011 to 2016. We used laboratory, serological and molecular biological techniques. <b>Results:</b> Significant initial toxic-infectious syndrome was observed in 107 patients (92.2%) as a background of the most common neurological disturbances: neck stiffness in 100 patients (86.2%), Kernig's sign in 72 patients (61.1%), and deep tendon reflexes exaggeration in 113 patients (97.4%). The conscious state was evaluated according to Glasgow Coma Scale (GCS). Etiology is confirmed in 59 patients (51%) and in 57 patients (49%) the causative agent remained undefined. <i>S. pneumoniae</i> was isolated in 10 (10.8%) of the patients with bacterial CNS infections. The most common viral CNS infections were caused by Herpes Virus Group – 14 patients (18.7%), followed by Enterovirus – 12 patients (16%) and Influenza Virus – 10 patients (13.3%). <b>Discussion and conclusion:</b> Herpes Virus Group etiology was the most common causer of viral infections, as for bacterial CNS infections it was <i>S. pneumoniae</i>. We consider the combination of acute onset of the disease, febrility, headache, and neck stiffness is imperative for a diagnostic spinal tap performance. The leading criteria which marks the severity of the disease was the GCS score. Bacterial meningitis was characterized with more severe clinical course. Among the viral neuroinfections Influenza Group meningoencephalitis was related to the gravest presentation, followed by Herpes Virus Group CNS infections. Recent diagnostic criteria demand microbiological diagnosis only in CSF samples in cases of neuroinfections. <b>Conclusion:</b> Despite the vast advantages in diagnostic and treatment aspects, a number of issues remain unsolved.</p>
<b>Key words:</b>	neuroinfections, meningitis, meningoencephalitis, cerebrospinal fluid diagnostic tests
<b>Address for correspondence:</b>	<i>Trifon Valkov, MD, e-mail: <a href="mailto:trifon_heim@abv.bg">trifon_heim@abv.bg</a></i>

## ВЪВЕДЕНИЕ

Инфекциите на ЦНС са разпространени в цял свят, обхващат всички възрастови групи и се характеризират с висок леталитет. Те са едно от заболяванията, претърпели най-голяма промяна от епидемиологична гледна точка през последните години [6, 7]. Според локализацията на процеса се различават менингити, енцефалити, миелити, полирадикулоневрити, както и комбинации от тях. Предизвикват се от различни етиологични причинители: вируси, бактерии, гъби, паразити и др. Може да възникнат както епидемично, така и спорадично. От етиологичните причинители най-често се срещат вирусите и бактериите [11, 12, 13]. При имунокомпрометирани болни преобладават гъбичните и паразитните причинители [1, 5]. Различават се първичен и вторичен менингит. По биохимичен състав на цереброспиналната течност и патоморфологичните изменения в менингите се различават гнойни и серозни менингити. По литературни данни в над 70% от случа-

ите се касае за серозен и в около 30% за гноен ликвор [1, 3, 5, 15]. В България 65% от пробите са с характеристика на серозен и 35% – на гноен ликвор [1, 5, 11].

Инфекциите на ЦНС представляват важен диагностичен и терапевтичен проблем. Острото начало и бързо развиващата се клинична картина на напредващ мозъчен оток и отпадна неврологична симптоматика, често налагат формиране на мултидисциплинарен лекарски екип.

## ЦЕЛ

Проследяване и анализ на основни клинични и клиничнолабораторни характеристики при хоспитализирани болни с инфекция на ЦНС. Етиологично доказване на диагнозата в материал от ликвор.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проследени са 116 пациенти със серозен менингит и менингоенцефалит, хоспитализирани с

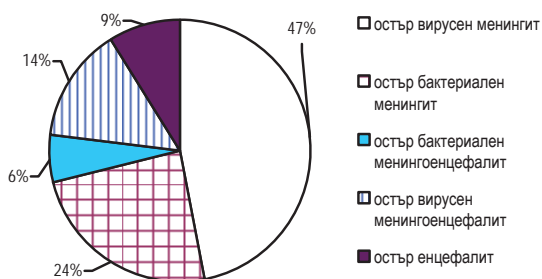
невроинфекция (НИ) в СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“ – София, за 5-годишен период – от 01.01.2011 г. до 31.12.2016 г. За поставяне на диагнозата НИ при изследваните пациенти са използвани клинични, клиничнолабораторни и образни методи на изследване. Етиологичната диагноза е поставена в материал от ликвор чрез микробиологични и молекулярнобиологични методи. По преценка материали за микробиологично изследване на част от пациентите бяха взети от гърлени, ушни и носни проби, кръв за хемокултури и урокултура. При болните бяха извършени микробиологични и молекулярнобиологични изследвания. За етиологично доказани случаи приемаме само тези, при които причинителят е доказан от ликвор.

При изследваните пациенти преобладава женският пол – 59 болни (51%), и възрастта между 18 и 40 години – 50 (43,1%), следвана от възрастовата група между 0 и 18 години – 37 пациенти (31,9%), и възрастта над 40 години – 29 болни (26%).

Статистическата обработка е извършена чрез дисперсионен анализ, кростабулация, честотното разпределение на величини, метод  $\chi^2$  и други методи с програмата SPSS.

## РЕЗУЛТАТИ

Разпределението по диагнози на включените в настоящото проучване 116 пациенти е представено на фиг. 1. Близо половината от тях са с клинични и клиничнолабораторни 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. 1. Разпределение по диагнози на 116 пациенти с НИ

В преморбидната анамнеза на 63 (54,3%) от пациентите се установяват фактори, които имат отношение към протичането и изхода на заболяването. Това са: ОКГДП, остри възпаления на средното ухо, възпаления на околоносните кухини, пневмонии, спленектомия при 4 от тях, злокачествени заболявания на хемопоетичната система и прием на имunosупресивна терапия [1, 2, 3, 5, 9].

**Клиничното протичане** на НИ се характеризира със следните особености:

При преобладаващия брой пациенти – 107 (92,2%), се установява изразен токсико-инфекциозен синдром, включващ: главоболие, болки по ставите и мускулите, фебрилитет, отпадналост. Главоболие е налице при почти всички проследени от нас пациенти – 112 болни (97%).

Повишаването на телесната температура е неспецифичен, но почти задължителен начален клиничен симптом на острите инфекциозни заболявания на ЦНС. От представените от нас 116 случая фебрилитет е установен при 111 (95,7%). При 68 пациенти (59%) фебрилитетът варира между 37 и 38° С. Високофебрилни – 39-40° С и по-високи стойности, са отчитани при 42 (36%). Афебрилни са били двама пациенти (1,7%).

Неврологичната симптоматика на проследените от нас пациенти се характеризира с голямо клинично разнообразие (табл. 1).

Таблица 1. Основни симптоми на МРС

Синдром		Брой	%
Вратна ригидност	Да	100	86,2
	Не	16	13,8
	Общо	116	100,0
Горен Брудзински	Да	58	50,0
	Не	58	50,0
	Общо	116	100,0
Долен Брудзински	Да	20	17,2
	Не	96	82,8
	Общо	116	100,0
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%). Втори по честота е симптомът на Керниг, положителен при 72 болни (62,1%). Симптомът на горен Брудзински е налице при половината от пациентите, а този на долен Брудзински при 20 болни (17,2%).

Като част от менинго-радикуларен синдром симптомите гадене, повръщане и фотофобия се установяват в преобладаваща част от пациентите.

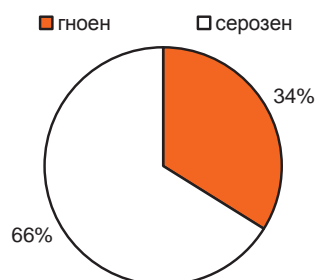
Таблица 2. Симптоми на гадене, повръщане и фотофобия при изследваните пациенти

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

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 или липсващи нарушения в съзнанието – са с точки по скалата на Глазгоу между 9 и 12.

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

На базата на биохимичното изследване на ликвора е установено, че при 39 болни (34%) има данни за гноен менингит, а 77 пациенти (66%) са с характеристика на серозен менингит (фиг. 2). Разделянето на ликвора на серозен и гноен се базира основно на стойностите на белтъка, броя и вида на клетките в него.



Фиг. 2. Тип на ликвора

При изследваните от нас 116 пациенти етиологичната диагноза бе поставена при 59 болни (51%), а при 57 случая (49%) тя не бе изяснена. Не при всички пациенти в ликвора е търсен едновременно и бактериален, и вирусен причинител чрез съответните методики. Основен критерий за това на първо място е биохимичният състав на ликвора – големината на плеоцитозата и протеинорахията, както и видът на клетките.

Етиологичната диагноза е установена в материал от ликвор чрез микробиологични и молекулярнобиологични методи. Не приемаме за етиологично доказани невроинфекции случаи, при които причинителят е доказан в друг биологичен материал за изследване освен ликвор.

Ликворни проби на 23 пациенти са изследвани за бактериален причинител. В изследваните проби такъв е доказан при 16 (19,4%) болни. В 75 от случаите (80,6%) бактериален причини-

тел 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 12 пациенти (16%) и грип при 10 (13,3%).

Таблица 3. Етиологична диагностика в материал от ликвор на 116 пациенти с НИ

	Причинител	Брой	%
Пациенти, изследвани за бактериален причинител	Не се доказва причинител	75	80,5
	Менингокок	2	2,2
	Пневмокок	10	10,8
	Друг бактериален причинител	6	6,5
Пациенти, изследвани за вирусен причинител	Не се доказва причинител	39	52,0
	Херпесна група вируси	14	18,7
	Ентеровируси	12	16,0
	Грипен вирус	10	13,3
Пациенти, изследвани за специфичен причинител	Не се доказва причинител	41	93,2
	<i>M. tuberculosis</i>	3	6,8

**Проведеното лечение** на пациентите с остри инфекции на ЦНС е комплексно и полифакторно обусловено. То включва както етиологична, така и патогенетична и симптоматична терапия. Патогенетичната при всички болни се провежда с антимоноцитна терапия от манитол, фурантрил, дексаметазон, хуманалбумин, противогърчови средства, когато тежестта на клиниката налагаше тяхното приложение. Лечението цели бързо елиминиране на конкретния етиологичен причинител, ефективно преодоляване на симптомите на тежък мозъчен едем и повлияване на общото състояние на болния.

### ОБСЪЖДАНЕ И ИЗВОДИ

При представените 116 случая с НИ основните неврологични симптоми кореспондират с тези, наблюдавани от други автори [1, 3, 5, 8, 16].

При по-голямата част от изследваните пациенти са налице: главоболие, фебрилитет, симптом на вратна ригидност, симптом на Керниг. Считаме, че при комбинацията на тези симптоми с голяма вероятност се касае за невроинфекция и се изисква незабавно решение за извършване на лумбална пункция с цел потвърждение или отхвърляне на диагнозата.

При всички наши пациенти етиологичната диагноза е поставена чрез изследване на лик-

вор. Това покрива съвременните диагностични критерии за невроинфекции [8, 9, 15, 16].

Установихме, че основен фактор, определящ тежкото протичане на заболяването, е ниската оценка на яснотата на съзнанието по скалата на Glasgow. При всички пациенти с оценка под 8 пункта установихме тежки подлежащи заболявания: злокачествени заболявания, спленектомии, тежки форми на захарен диабет. Нашите данни се потвърждават от публикациите на редица автори [8, 9, 14]. Сходни наблюдения описват в своите трудове Дойчинова, Зашева, Кънева и др. [1, 2, 5, 15].

Подобно на редица изследователи установихме статистически значима зависимост между тежестта на количествените промени в съзнанието и етиологичния причинител [3, 5, 10, 12, 17]. Бактериалните менингити са с по-тежък клиничен ход. Сред вирусните НИ грипните менингоенцефалити са с най-тежко протичане, следвани от тези с херпес-вирусна етиология. Тези наши наблюдения кореспондират с изводите на водещи автори в тази област [2, 4, 11, 12, 13, 17].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки огромния напредък в диагностиката и лечението на невроинфекциите на съвременния етап, остават редица нерешени проблеми. Все още е висок процентът на етиологично недоказани менингити. Бъдещият успех в борбата с острите инфекции на ЦНС е свързан повече с разработването на превантивни стратегии в лицето на ефективни ваксини, отколкото на нови терапевтични средства.

### Библиография

1. Дойчинова Ц. Менингити, причинени от *H. influenzae*. *Обща медицина*, 2, 2008, 28-30.
2. Зашева З. Автореферат на кандидатска дисертация, С., 1990.
3. Кънева Ж. Бактериални невроинфекции (клинико-диагностични, терапевтични и катamnезни проучвания). Хабилизационен труд, Стара Загора, 1987.
4. Кахтан А, Славова М, Мангъргов А и др. Грип тип А(Н1N1) и В при хоспитализирани пациенти – клинични прояви, усложнения и лечение. *Педиатрия*, 2011, 4, 24-27.
5. Дойчинова Ц, Илиева П. Бактериални менингити с пневмококова етиология. *Българско дружество по инфекциозни болести. Кърлежопреносими инфекциозни болести*, 2006, 202-207.
6. Casado-Flores J, Rodrigo C, Aristegui J, et al. Decline in pneumococcal meningitis in Spain after introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*, 2008; 27:1020-1022.
7. Dery, M., R. Hasbun. Changing epidemiology of bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep*, 2007; 9:301-307.
8. Helbok R, Broessner G, Pfausler B, Schmutzhard E. Chronic meningitis. Review. *J Neurol*, 2009; 256:168-175.
9. Hoffmann O, Priller J, Prozorovski T, et al. TRAIL limits excessive host immune responses in bacterial meningitis. *J Clin Invest*, 2007; 117:2004-2013.
10. Schmutzhard E. Viral infections of the CNS with special emphasis on herpes simplex Infections. *J Neurol*, 2001; 248:469-77.
11. Shankar SK, Mahadevan A, Kovoor JM. Neuropathology of viral infections of the central nervous system. *Neuroimaging Clin Am*, 2008; 18:19-39.
12. Solomon T, Hart IJ, Beeching NJ. Viral encephalitis: a clinician's guide. *Pract Neurol*, 2007; 7:288-305.
13. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *EFNS Guidelines. Europe J Neurol*, 2010; 1-14.
14. Van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol*, 2010; 9:254-63.
15. Saha SK, Naheed A, el-Arifeen S, et al. Surveillance for invasive *Streptococcus pneumoniae* disease among hospitalized children in Bangladesh: antimicrobial susceptibility and serotype distribution. *Clin Infect Dis*, 2009; 48(Suppl. 2):S75-S81.
16. Roca A, Bassat Q, Morais L, et al. Surveillance of acute bacterial meningitis among children admitted to a district hospital in rural Mozambique. *Clin Infect Dis*, 2009; 48(Suppl. 2): S172-S180.
17. Kennedy PGE. Viral Encephalitis. *J Neurol*, 2005; 252(3): 268-272.

*Постъпила за печат на 17 ноември 2017 г.*