

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.831.9-002-074:543.632.56:612.824.1

**ЛИОПО**  
**Гатьяна Валерьевна**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ  
ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ  
МЕНИНГЕАЛЬНОГО СИНДРОМА  
ПРИ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ**

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

по специальности **14.01.09** инфекционные болезни

**Гродно, 2013**

Работа **выполнена** в УО «Гродненский государственный **медицинский** университет»

Научный руководитель:

**Цыркунов Владимир Максимович**,  
доктор медицинских **наук**, профессор,  
**заведующий кафедрой** инфекционных  
болезней УО «Гродненский государственный  
медицинский университет»

Официальные оппоненты:

**Астяпов Анатолий Архипович**,  
**кандидат медицинских наук**, доцент,  
**заведующий кафедрой** детских **инфекций**  
УО «Белорусский государственный  
медицинский университет», заслуженный  
врач Республики Беларусь, главный  
внештатный детский **инфекционист**  
**Министерства здравоохранения Республики**  
**Беларусь**

Гордеев Яков **Яковлевич**.

доктор медицинских **наук**, профессор  
кафедры **неврологии** и нейрохирургии  
УО «Гродненский **государственный**  
медицинский университет»

**Оппонирующая организация:**

УО «Витебский государственный ордена  
Дружбы Народов **медицинский**  
университет»

**Защита** диссертации **состоится** 20 сентября 2013 г. в 12<sup>М</sup> часов на  
заседании совета по защите диссертаций К 03.17.01 при УО «**Гродненский**  
**государственный медицинский университет**» (г. Гродно, ул. Горького, 80,  
тел. (8-0152) 72-25-04, 230009, e-mail: ped2@grsmu.by).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «**Гродненский**  
государственный медицинский университет».

**Автореферат** разослан «**14**» августа 2013 года.

Ученый секретарь совета  
по защите **диссертаций**,  
кандидат **медицинских наук**, доцент



**Г.А. Лашковская**

## ВВЕДЕНИЕ

Менингеальный синдром (МС) является ведущим и демонстративным клиническим проявлением нейроинфекций различной этиологии и требует дифференциации на ранних клинических стадиях болезни, включая догоспитальный этап [Ю.В. Лобзин, 2003; М.Н. Сорокина, 2003].

Основу клинических проявлений и лабораторных признаков МС составляют клинический симптомокомплекс (головная боль, повышенная температура, рвота, менингеальные симптомы) и результаты лабораторных исследований спинномозговой жидкости (СМЖ), позволяющие диагностировать гипертензионный церебральный синдром, воспаление мозговых оболочек и его характер [А.В. Цинзерлинг, 2005; И.А. Карпов, 2006; А.А. Астапов, 2012; А.Р. Tunkel, 2004]. Однако даже характерные клинические симптомы и ликворограмма не всегда позволяют дифференцировать менингит, менингиты различной этиологии и неинфекционную паю югик ЦНС на ранних стадиях [Ю.Я Венгеров, 2004, В.Ф. Учайкин, 2003].

Как показывают многочисленные исследования, до сих пор на всех этапах диагностики и мониторинга пациентов с МС сохраняется высокая частота диагностических ошибок. Гиподиагностика МС приводит к поздней госпитализации и, как следствие, к серьезным осложнениям и последствиям с другой стороны, гипердиагностика МС не менее опасна в связи с необоснованными манипуляциями, обследованием и лечением пациентов, не нуждающихся в этом [Н.В. Скрипченко, 2004; В.В. Нилипенко, 2011].

Методы визуализации (КТ, МРТ) положительно зарекомендовавшие себя в диагностике различных очаговых поражений головного мозга, к сожалению, пока недостаточно доступны и не всегда информативны и верификации начальных стадий нейроинфекций и при наличии невыраженных признаков воспаления мозговых оболочек [Т.В. Злотникова, 2001; Н.В. Скрипченко, 2004; В. Spellberg, 2005].

Имеющиеся литературные данные о наличии в головном мозге структур (хвостатое ядро, скорлупа чечевичного ядра, переднее и медиальное ядра триггерного буфра, гипоталамус, нейроглия и другие), ответственных за изменения в обменах серотонина и катехоламинов [Н.С. Мисюк и соавт., 1963; К.Ф. Иззати-Заде и соавт., 2003], свободная диффузия биогенных аминов в СМЖ при инфекционных поражениях ЦНС, а так же существующая возможность их определения высокоточным методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (Г. Бауэр, 1988), стали основанием для установления диагностической значимости концентраций биогенных аминов, их предшественников и метаболитов в СМЖ в дифференциальной диагностике МС при серьезных и гнойных менингитах.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Связь работы с крупными научными программами и темами.** Работа выполнена в рамках НИР «Разработка критериев оценки степени патофизиологических и патоморфологических нарушений при заболеваниях внутренних органов на основе анализа метаболитов белкового и аминокислотного обмена и создание новых методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации пациентов» (2006-2010 гг.). № госрегистрации 20065772.

### Цель и задачи исследования

Цель исследования - провести мониторинг качества и оптимизацию методов дифференциальной диагностики МС при тяжелой инфекции на догоспитальном и госпитальном этапах.

### Задачи исследования:

1. Установить частоту и причины расхождений диагнозов, объединенных термином «менингеальный синдром», на догоспитальном и госпитальном этапах за 10-летний период.

2. Установить структуру, особенности течения и исходов тяжелых форм нейротинфекций у детей и взрослых в отделении анестезиологии и реанимации инфекционного стационара.

3. Оценить диагностическое значение КЛ и нико-ли к вору логических методов в дифференциальной диагностике менингеального синдрома различной этиологии в условиях спорадической заболеваемости и эпидемической вспышки энтеровирусного менингита.

4. Разработать метод ранней диагностики менингита на основе определения уровней биогенных аминов, их метаболитов и предшественников в спинномозговой жидкости.

5. Разработать метод дифференциальной диагностики серозных и гнойных менингитов на основе определения уровней биогенных аминов, их метаболитов и предшественников в спинномозговой жидкости.

**Объект исследования.** Объектом исследования были; 113 пациентов, госпитализированных в УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница» (ГОИКБ) с направительным диагнозом «МС»; 213 пациентов с серозными менингитами, находившиеся на стационарном лечении к ГОИКБ в период эпидемического подъема заболеваемости энтеровирусной инфекцией; 436 историй болезни пациентов, направленных на стационарное лечение в ГОИКБ в 2000-2002 гг. и в 2012 г., 822 истории болезни пациентов с тяжелыми

формами нейроинфекций, поступивших в отделение анестезиологии и реанимации I ОИКБ за периоды в 1993-1997 гг. и в 1998-2006 гг., а также кровь и СМЖ проспективно обследованных пациентов.

**Предмет исследования.** Мониторинг качества диагностики и сравнительный анализ ошибок; особенности течения и исходов тяжелых нейроинфекций; концентрация биогенных аминов, их предшественников и метаболитов; дифференциально-диагностические критерии менингизма, серозных и гнойных менингитов.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Частота совпадений направительных и окончательных диагнозов, содержащих формулировки «менингеальный синдром» (МС) и/или «нейроинфекции МС» за последние 10 лет увеличилась и составила 39%. Причинами расхождения диагнозов, объединенных термином «МС», является гипердиагностика МС при инфекционной и неинфекционной патологии, реже – гиподиагностика нейроинфекций с МС. Среди пациентов, направляемых для госпитализации в инфекционный стационар с диагнозом «МС», более чем у половины диагноз МС и нейроинфекций исключается на госпитальном этапе. Стандартные исследования показателей спинномозговой жидкости у 40% пациентов с направительным диагнозом «МС» не имеют отклонений от нормы.

2. Ежегодно увеличивается частота госпитализации в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР) пациентов с тяжелыми формами нейроинфекций, в структуре которых доминируют гнойные менингиты/менингоэнцефалиты – менингококковой этиологии у детей и пневмококковой этиологии у взрослых на фоне сепсиса, а также серозные менингиты/менингоэнцефалиты у детей с преобладанием энтеровирусной инфекции и клещевого энцефалита у взрослых.

Причинами судорог у детей, госпитализированных в ОАР с признаками МС, являются гипертермия, как проявление нейроинфекции и другой инфекционной патологии, метаболические нарушения, обусловленные соматической патологией, а также перенесенные ранее осложнения периода новорожденности в виде гипоксически-ишемической энцефалопатии смешанного генеза и внутриутробного инфицирования плода.

3. Особенности гемограммы и ликворограммы, затрудняющими дифференциальную диагностику МС на ранних стадиях нейроинфекций, являются: при серозном менингите лейкоцитоз в крови, повышенная СОЭ, нейтрофильный характер плеоцитоза в СМЖ; при гнойном менингите – плеоцитоз в СМЖ, не превышающий 500 клеток в 1 мкл. Особенности энтеровирусного менингита в условиях эпидемической вспышки являются: высокая частота лейкоцитоза у детей до 10 лет и нейтрофильный плеоцитоз СМЖ у детей до 15 лет.

У большинства пациентов с МС различного происхождения специфические признаки **воспаления** мозговых оболочек при проведении МРТ **выявляются редко**.

4. Определение показателей, характеризующих обмен **серотонина** (уровни **серотонина**, его предшественника **5-окситриптофана**) в СМЖ на ранней стадии **нейроинфекции** с МС, позволяет диагностировать менингит у пациентов с исходными **«нормальными»** цифрами **плевцитоза** в СМЖ. Содержание серотонина в СМЖ выше 15 иг/мл является диагностическим критерием менингита на ранней стадии болезни. Уровень триптофана при гнойном менингите в СМЖ значительно **выше**, чем при ОРВИ с синдромом менингизма и при серозном менингите.

5. Определение показателей, характеризующих обмен **катехоламинов** (уровни тирозина, **диоксифенилаланина**, **диоксифенилуксусной** кислоты и **ГОМ О** ванилиновой кислоты) в СМЖ, позволяет провести **дифференциальную** диагностику серозных и гнойных менингитов. Диагностическим критерием постановки диагноза гнойного менингита является уровень **диоксифенилаланина (ДОРА)** в СМЖ, превышающий 50 нг/мл, для серозного менингита - ниже 50 **нг/мл**.

Личный вклад **соискателя**. Все основные **научные** результаты диссертационной работы получены автором лично. Научным руководителем предложена тема диссертации и ее методическое решение. Подбор и клиническое обследование пациентов, включая забор **ликвора**, подготовку материала для специальных **ликворологических** исследований, анализ историй болезни, журналов приема **пациентов** и амбулаторных карт, обработку всех результатов, осуществлены непосредственно диссертантом. Определение биогенных аминов в СМЖ выполнялось в НИЛ НИЧ УО «ГрГМУ» **вед.н.с., к.б.и. Е.М. Дорошенко**, что отражено в совместных публикациях [3, 7, 12, 14]. Анализ результатов проводился совместно с **руководителем**. Статистическая и графическая обработка полученных данных, иллюстративный материал, а также написание **диссертации выполнены автором** самостоятельно.

Все основные научные результаты диссертационной работы получены автором лично и **изложены** в статьях. Данные о состоянии и качестве диагностики МС на **амбулаторно-поли** клиническом этапе **10-летний** период и у пациентов с тяжелыми формами **нейроинфекций**, госпитализируемых в ОАР, изложены в **статьях** [1, 4, 5, 6], в материалах конференций [15] – вклад диссертанта 95%. Основные **клинико-лабораторные** характеристики МС у пациентов с серозными, гнойными менингитами в условиях эпидемического подъема заболеваемости **энтеровирусным** менингитом изложены в статье [2] и материалах **конференций** [9, 10, **11**, 13] - вклад диссертанта 85%. Изменения уровней биогенных аминов, их предшественников и метаболитов в СМЖ для

дифференциальной диагностики МС при вирусных и бактериальных менингитах опубликованы в статьях [3, 7] и материалах конференций [12, 14, 16, 17, 18, 19] - вклад диссертанта **95%**. По теме диссертации МЗ Республики Беларусь утверждена инструкция по **применению** [23], которая внедрена в работу УЗ «ГОИКБ», УЗ «**Городская** инфекционная клиническая **больница**» г. Минска, УЗ «**Детская** инфекционная клиническая **больница**» г. Минска, что подтверждено актами внедрения.

Апробация **материя лов** диссертации. Результаты **исследований**, представленные в диссертации, доложены на республиканской научно-практической конференции «**Актуальные** проблемы медицины» (Гомель, **2005**); 2-й ежегодной итоговой конференции **ЦНИИ** (Гродно, **2006**); конференции **студентов** и молодых ученых, **посвященной** памяти проф. **Г.В. Кулаго** (Гродно, 2007); на международной **научно-практической** конференции «Современные проблемы инфекционной патологии **человека**» (Минск, 2008); на ежегодной конференции ГрГМУ «**Актуальные** проблемы **медицины**» (**2010, 2011**); конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти проф. **И.П. Протасевича** (Гродно, 2010); Республиканской научно-практической конференции «**Актуальные вопросы инфектологии**» (Гродно, **2012**).

**Опубликованность** результатов **диссертации**. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 7 статей в научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь объемом 3,4 авторского **листа**, 11 публикаций в сборниках научных работ (1,7 авторского листа), 2 тезиса докладов (0,1 авторского листа). Общий объем опубликованных материалов - 5,2 авторского листа, из них в моноавторстве 1,7 авторского листа; 1 инструкция на метод, утвержденная МЗ Республики Беларусь №049-0413 от **12.06.2013**; 2 патента: способ диагностики менингита на ранней стадии **№14541** (2011) и способ дифференциальной диагностики гнойного и серозного **менингита №16775** (2013).

**Структура и объем диссертации**. Диссертация изложена на 126 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, общей характеристики работа, обзора литературы, основной части, включающей **4** главы собственных исследований, заключения, библиографического списка, содержащего список использованных источников и список публикаций соискателя, приложений,

В диссертации **6 рисунков**, **36** таблиц. **Библиографический** список включает **226** использованных источников (**115** отечественных, **111** иностранных), **23** собственные публикации соискателя и занимает **20** страниц. Раздел «Приложения» содержит **9** документов и занимает **10** страниц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Пол наблюдением находились 326 пациентов, госпитализированных в УЗ «Гродненская областная инфекционная клиническая больница» (ГОИКБ) с клиническими проявлениями МС различной этиологии и происхождения, в том числе (включая в условиях спорадической заболеваемости серьезными и гнойными менингитами и эпидемической вспышки энтеровирусной инфекции (ЭВИ).

Мониторинг качества диагностики МС на догоспитальном и госпитальном этапах за последние 10 лет был проведен по 436 историям болезни пациентов, направленных на стационарное лечение в ГОИКБ за период 2000-2002 гг. (300 историй болезни) и за 2012 г. 136 историй болезни, а также пациентов, поступивших в отделение анестезиологии и реанимации (ОАР) ГОИКБ за периоды 1993-1997 гг. (254 пациента) и 1998-2006 гг. (568 пациентов) с тяжелыми формами нейроинфекций, сопровождающихся клиническими проявлениями МС.

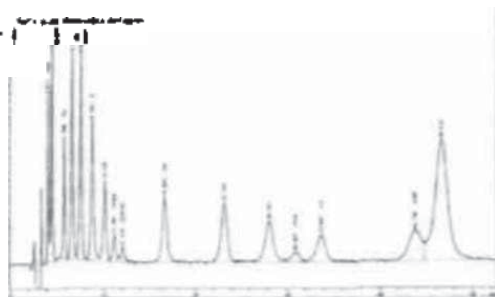
Клиническое обследование всех пациентов включало сбор жалоб, анамнезов заболевания и жизни, детализацию эпидемиологического анамнеза, объективный осмотр и лабораторное исследование гемограммы, СМЖ, этиологическую верификацию нейроинфекций (вирусологические, бактериологические, серологические, молекулярно-генетические, инструментальные).

Специальные методы диагностики включали определение в СМЖ концентраций биогенных аминов и родственных соединений с помощью ион-парной ВЭЖХ с детектированием по флуоресценции. Колонка 3x250 мм Separon SGX C18, 8 мкм («Элсико», Россия) гермостатировалась при 27 °С. Подвижная фаза: 0,1 М  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 0,017 М  $\text{CH}_3\text{COOH}$ , pH 3,65; 180 мг/л гептилсульфоната натрия, 180 мг/л октилсульфоната натрия, 50 мг/л ЭДТА, 10% (об.) метанола. Скорость потока 0,5 мл/мин. Детектирование: длина волны возбуждения 280 нм, излучения 320 и 340 нм.

В СМЖ, забранной у пациентов в разгар болезни, определялось содержание предшественников тирозина (Тур), диоксифенилэтанола (DOPA) и метаболитов катехоламинов (диоксифенилуксусной кислоты DOPAC, гомованилиновой кислоты - HVA), а также серотонина (5-HT), его предшественников триптофана (Трп), 5-окситриптофана (5-ОТФ) и метаболита 5-оксииндоуксусной кислоты (5-НИАА). Использовался метод ион-парной ВЭЖХ хлоридных безбелковых экстрактов СМЖ с детектированием по природной флуоресценции.

Типичная хроматограмма биогенных аминов и их метаболитов в СМЖ приведена на рисунке 1.

А



ИЛ

Рисунок 1 - Хроматограмма смеси биогенных аминов, из предшественников и метаболитов. А - длины волн возбуждения/излучения 280/320 нм; Б - 280/340 нм

Статистическая обработка данных исследования выполнялась с использованием пакетов Microsoft Office Excel 2007 и программы Statistika 6.0. Материалы исследования проверялись на соответствие закону нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка W). Количественные данные представлены в виде средних арифметического и стандартного отклонений. Качественные данные приведены в абсолютных значениях, а также относительной частоты (в %). При несоблюдении в выборке нормального распределения были использованы методы непараметрической статистики. Для анализа различий в трех группах при распределении данных, отличным от нормального, использован тест Краскелла-Уоллиса. Данные представлены в виде Me (Q25/Q74), где Me - медиана, (Q25/Q75) - интерквартильный размах. Корреляционный анализ (критерий Спирмена K) был использован для определения взаимосвязи между признаками. Уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

**Мониторинг качества диагностики МС на догоспитальном и госпитальном этапах.** Мониторинг качества диагностики МС, проведенный путем сопоставления направительных, предварительных и окончательных диагнозов, подтвердил актуальность проблемы дифференциальной диагностики МС. За прошлый период (2000-2002 гг.) ежегодно в инфекционный стационар госпитализировалось 100 пациентов за 1 год, в то время как в 2012 г. было направлено 136 пациентов с диагнозом МС.

За 10-летний период количество диагнозов, содержащих термин «МС», сократилось с 21 до 15, что могло свидетельствовать как об изменении структуры патологии с признаками МС, так и о гиподиагностике нейроинфекций. Наиболее частыми направительными диагнозами были ОРВИ+МС, составившие 33,3% и 38,9% в соответствующие периоды исследования. На втором месте в 2012 г. был диагноз ОРВИ, судорожный синдром (18,4%), который отсутствовал 10 лет назад. В 2012 г. более чем в 2 раза увеличилась частота постановки диагноза клещевого менингита (11% вместо 4,3%), а также серозного менингита с 2,3 до 6,6%. Значительно снизилась частота направительных диагнозов «менингит?» (с 15,7% до 9,6%) и «менингококковая инфекция» (с 7,7% до 1,5%).

Анализ частоты совпадений направительных и окончательных диагнозов у пациентов с нейроинфекциями и клиническими проявлениями МС в разные годы показал улучшение доклинической диагностики таких нейроинфекций, как клещевой менингит, менингококковая инфекция и синдромальной патология менингит?, менингоэнцефалит, энцефалит.

Установлено, что у 39% пациентов в 2012 г., в отличие от 24% пациентов, обследованных 10 лет назад, диагноз менингита после исследования СМЖ был исключен (суммарный показатель плеоцитоза менее 1000 клеток/мкл составил в 2012 г. 51,7%, 10 лет назад - 61%). Высокая частота «нормального» ликвора у 39% пациентов связана с увеличением числа пациентов с диагнозом энцефалит и ОРВИ с явлениями менингизма.

Сравнительный анализ заключительных диагнозов показал, что в 2000-2002 гг. в группу пациентов с наличием МС вошли только 133 пациента 44,3% от всех направленных в стационар с подозрением на МС инфекционного генеза. Среди них преобладали пациенты с серозным менингитом энтеровирусной этиологии (28%), гнойным менингоэнцефалитом (6,7%), преимущественно пневмококковой этиологии и клещевым энцефалитом (3%).

Спустя 10 лет (2012 г.) на первом месте сохранил свои позиции серозный менингит, на втором клещевой энцефалит (8,8%), на третьем гнойный менингит (8%), увеличилась частота вирусного менингоэнцефалита

**Частота неинфекционной патологии** с наличием МС в 2012 г уменьшилась, что **положительно характеризовало** качество **диагностики**.

**Следует отметить**, что среди окончательных **диагнозов**, когда МС был исключен полностью, **большинство представляли** формулировки «ОРВИ» и «Аденовирусная инфекция», **составившие** почти половину всех случаев, **зарегистрированных** в 2012 г. Данная гипердиагностика МС при ОРВИ может быть оправдана, так как **синдром менингизма** при данной патологии **нередко является** кратковременным и не всегда диагностируется в приемном покое стационара, **особенно** после применения пациентами на дому жаропонижающих и **противовоспалительных лекарственных средств**.

**Особенности нозологическая и мимическая вариантность тяжелых форм МС в отделении неонатологии и реанимации (ОАР).** В ходе анализа разных отрезков времени **установлено**, что **на первый период (1993-1997 гг.)** в ОАР было госпитализировано 1329 человек (14,0% от всех госпитализируемых в ГОИКБ), из них 254 ( $19,1 \pm 1,07\%$ ) пациентам **установлен диагноз различных нейроинфекций** с наличием МС и нарушениями **нервно-психического статуса** (потеря сознания, расстройство психики, судорожный синдром). **Во второй период (1998-2006 гг.)** в ОАР было госпитализировано 2100 человек (5,2%), среди которых **нейропатология с наличием МС** установлена у 568 ( $27,0 \pm 0,96\%$ ), что на 8% **превысило** показатели прошлого периода. Из 568 пациентов у 228 (40,1%) **диагностирован гнойный менингит**, у 146 (25,7%) - **серозный менингит менингоэнцефалит**, у 24 (4,2%) **гнойный, этиологически нерасшифрованный менингоэнцефалит**, у 107 (18,8%) **гнойный менингит менингоэнцефалит** на фоне **этиологически** расшифрованного сепсиса, у 36 (6,3%) **детей судорожный синдром** и у 27 (4,8%) **делирий** на фоне инфекционной патологии.

МС у **пациентов с нейроинфекциями** в ОАР чаще обусловлен **гнойными менингитами менингоэнцефалитами**, преимущественно **менингококковой** инфекции у **детей (86,8%)**, **клебевым энцефалитом** у **взрослых (60,9%)**, вторичным **гнойным менингитом** у **лиц старше 40 лет (более 50%)**.

**Анализ результатов обследования 107 пациентов**, в формулировке **диагноза** которых **фигурировали** **гнойный менингит и сепсис**, **показал**, что среди **детей** более половины пациентов составили **дети** первого года жизни (56,5%). У **взрослых** наиболее **уязвимыми** были **нацисты** старше 50 лет (55,7%) и **лица** мужского пола (64,5%). Важно **отметить**, что более половины **пациентов поступили** в стационар с **серьезными нарушениями со стороны ЦНС**: 26 (24,3%) **без сознания**, 7 (6,5%) в состоянии **глубокого сопора**, 25 (23,4%) с **выраженной заторможенностью** и 10 (9,4%) с **очень быстрым психическим истощением** при контакте. Практически все пациенты **расценивались** как **тяжелые и крайне тяжелые (91,6%)**, **среднетяжелые формы диагностированы**

только в 8,4% случаев. Летальность среди 107 пациентов с гнойным **менингитом/менингоэнцефалитом** и сепсисом составила 17,8%. Среди верифицированных случаев сепсиса **доминирующими** возбудителями были **Str.pneumoniae, Str.pneumoniae+Ps.aeruginosa, Haemophilus influenzae** и **Staph.aureus**.

**Дифференциальная диагностика МС при ОРВИ, серозных и гнойных менингитах.** Все пациенты с учетом результатов этиологической **верификации нейронфекций** и показателей СМЖ были разделены на 3 группы: 1 группа (54 пациента) с серозным менингитом **энтеровирусной этиологии**, 2 группа (29) - с гнойным менингитом **менингококковой** и пневмококковой **этиологии**, 3 группа (30) - ОРВИ с явлениями **менингизма**, как контрольная группа-

Клинические **проявления** МС в виде «**менингеальной триады**» при ОРВИ с МС и менингитах с различной характеристикой СМЖ в группах **не** различались и не могли дифференцировать менингиты от ОРВИ с **менингизмом**. Основным по частоте **менингеальным** симптомом во всех группах была **ригидность** мышц затылка, однако, как общеизвестно, и этот симптом не мог быть клиническим критерием разграничения менингита и менингизма при ОРВИ ( $p>0,05$ ).

Результаты исследования СМЖ у пациентов с серозным менингитом показали, что, несмотря на низкие показатели плеоцитоза (до 100 клеток в 1 **мкл**), у большинства **пациентов** (70,4%) выявлен его **нейтрофильный** характер. У пациентов с более **высоким** содержанием клеток (более 500) характер плеоцитоза оставался **лимфоцитарно/нейтрофильным**. Уровень белка в СМЖ, несмотря на разные показатели плеоцитоза, существенно не различался.

У всех пациентов 2-й группы клеточный состав СМЖ был выраженного нейтроф **ильного** характера – **87,3±15,4%**. Однако, даже при установленном диагнозе гнойного менингита у 5 (17,3%) пациентов плеоцитоз не превышал 500 клеток в 1 мкл, что было схожим с показателями у пациентов 1-й группы, у половины которых был такой же **характер плеоцитоза**, что затрудняло дифференциальную диагностику.

**Особенности энтеровирусного менингита у детей в период эпидемической вспышки.** Диагноз ЭВИ у **213** пациентов подтвержден эпидемиологически, клинически и методом **иммуноферментного** анализа.

Все пациенты были разделены на 4 возрастные **группы**: I группа (71 пациент) представлена детьми в возрасте до 6 лет (дети дошкольного возраста); II группу составили дети (95) в возрасте **7-10** лет (дети младшего школьного возраста); III группа включала 26 **пациентов** от 11-15 лет (дети старшего школьного **возраста**); IV группа (**21** человек) – лица 16 лет и старше.

**Показатели** частоты симптомов, составляющих менингеальную триаду, в сравнимых группах не различались, за исключением **фебр** ильной

температуры, которая в III группе выявлялась чаще, чем в других ( $p < 0,05$ ). Наибольшее число лейкоцитов и частота лейкоцитоза в крови отмечены у пациентов до 5 лет ( $p < 0,05$ ). Лейкопения, наоборот, чаще встречалась у пациентов старших возрастных групп ( $p < 0,05$ ). Показатель ЛИИ, отражающий преобладание нейтрофильных **гранулоцитов** в крови, имел **наибольшие значения** у взрослых ( $p < 0,05$ ).

**Результаты** исследования показателей СМЖ при **энтеровирусном** менингите в разных **возрастных** группах представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Показатели СМЖ **пациентов с энтеровирусным менингитом в разных** возрастных группах,  $M \pm s$

Показатель	I группа, n=71	II группа, n=95	III группа, n=26	IV группа, n=21
Цитоз, ( $\times 10^6/л$ )	123,6 $\pm$ 15,78 p (1,3) $<$ 0,05	120,2 $\pm$ 12,0 p (2,3) $<$ 0,01	218,6 $\pm$ 54,98 p (3,1) $<$ 0,05 p (3,2)0,01	120,3 $\pm$ 19,55
Белок, (г/л)	0,47 $\pm$ 0,039 p (1,2) $<$ 0,05	0,39 $\pm$ 0,021 p (2,1) $<$ 0,05	0,44 $\pm$ 0,054	0,33 $\pm$ 0,04
Лимфоциты, (%)	36,1 $\pm$ 3,05 p (1,4) $<$ 0,001	35,7 $\pm$ 2,42 p (2,4)0,001	37,5 $\pm$ 4,38 p (3,4) $<$ 0,05	58,3 $\pm$ 8,87 p (4,1)0,01 p (4,2)0,001 p (4,3)0,05
Нейтрофилы, (%)	63,2 $\pm$ 3,13 p (1,4)0,01	64,2 $\pm$ 2,42 p (2,4) $<$ 0,005	63,0 $\pm$ 4,48 p (3,4) $<$ 0,05	40,1 $\pm$ 8,3 p (4,1) $<$ 0,01 p (4,2)0,005 p (4,3)0,05

**Примечание.** p - достоверность различий в сравниваемых группах (в скобках)

Сравнительный анализ показателей СМЖ в возрастных группах выявил, что большие показатели плеоцитоза были у пациентов III группы ( $p < 0,05$ ), при том, что максимальные показатели не превышали 300 клеток в 1 мкл. **Примечательно** то, что в 3-х первых группах в СМЖ **преобладали** нейтрофилы ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, высокая частота сочетания лейкоцитоза и **нейтрофилии**, а также **нейтрофильный** (гнойный) характер СМЖ на ранней стадии **энтеровирусного** менингита не позволяли точно **разграничить** серозный и гнойный менингит на ранней стадии, что **было** причиной **для** оптимизации **методов** дифференциальной **диагностики**.

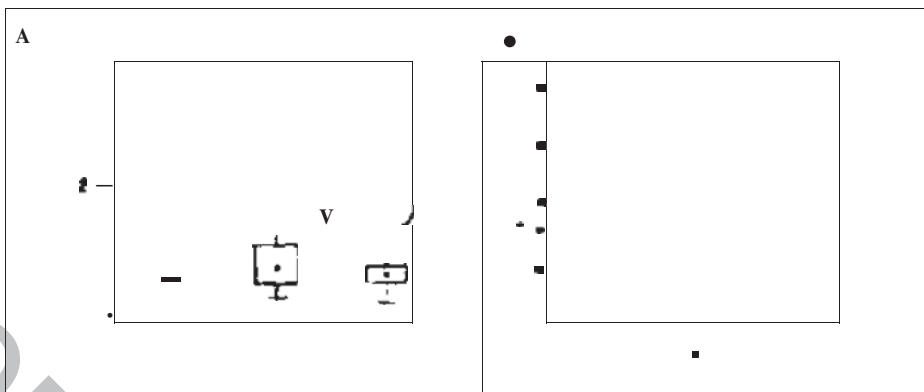
**Значимые методы визуализации в диагностике МК** Мл нн гно  
резонансная томография (МРТ) проведена 23 пациентам в острую фазу болезни  
с направлятельными диагнозами: менингит?, энцефалит, клещевой энцефалит  
лихорадка неустановленной этиологии с МС, ОРВИ с МС, ботулизм?,  
пневмония и цирроз печени. Результаты МРТ показали, что у 3 пациентов  
(13%) выявлены объемные образования (1), аневризма (1), синдром Толоса-  
Ханга [1], в 2 случаях (8,7%) патология ЦНС не выявлена. Остальным  
пациентам, обследованным согласно протоколам, включая МРТ, установлены  
окончательные диагнозы ОРВИ (5 21,7%), менингит (5- 21,7%) и  
менингоэнцефалит энцефалит (8-34,9%). При анализе заключений МРТ  
воспалительные изменения в ЦНС были выявлены у 2 из 8 (25%) пациентов с  
менингоэнцефалитами и лишь у 2 из 5 (20%) пациентов с менингитами, что  
обосновывает разработку дополнительных методов дифференциальной  
диагностики серозного и гнойного менингитов на начальных стадиях, особенно  
при невыраженных признаках воспаления мозговых оболочек.

**Значение показателей обмена серотонина в дифференциальной  
тике МС.** С целью оптимизации диагностики МС в СМЖ изучены  
изменения в системах обмена серотонина и катехоламинов в 3 группах  
пациентов: 1 группа (54 пациента) с серозным менингитом, 2 группа (29)  
гнойным менингитом, 3 группа (50) ОРВИ с явлениями менингита.

Установлено статистически значимое повышение уровня триптофана (в  
2-2,5 раза) у пациентов с гнойным менингитом по сравнению с серозным  
менингитом и ОРВИ с менингитом ( $p < 0,05$ ). Уровень 5-оксииндолуксусной  
(5-ИПАА) кислоты при серозном менингите повышался синхронно с уровнем  
серотонина и превышал показатели в группе ОРВИ с МС ( $p < 0,05$ ). У пациентов  
с серозным менингитом был более высокий уровень предшественника  
серотонина 5-окстриптофана, чем в группе с ОРВИ+МС ( $p < 0,05$ ). Уровень  
серотонина у пациентов с менингитом, независимо от характера плеоцитоза,  
был статистически значимо выше, чем у пациентов с ОРВИ с МС ( $p < 0,05$ ).

При гнойном менингите со держание 5-окстриптофана также  
повышалось, но было менее выражено по отношению к степени повышения  
уровня триптофана в той же группе. Выявлено статистически значимое  
повышение содержания серотонина в СМЖ у пациентов как с гнойным  
менингитом, так и с серозным по сравнению с таковым показателем в группе  
ОРВИ + МС (рисунки 2).

При гнойном менингите содержание 5-ИПАА значительно снижалось по  
сравнению с серозным ( $p < 0,05$ ).



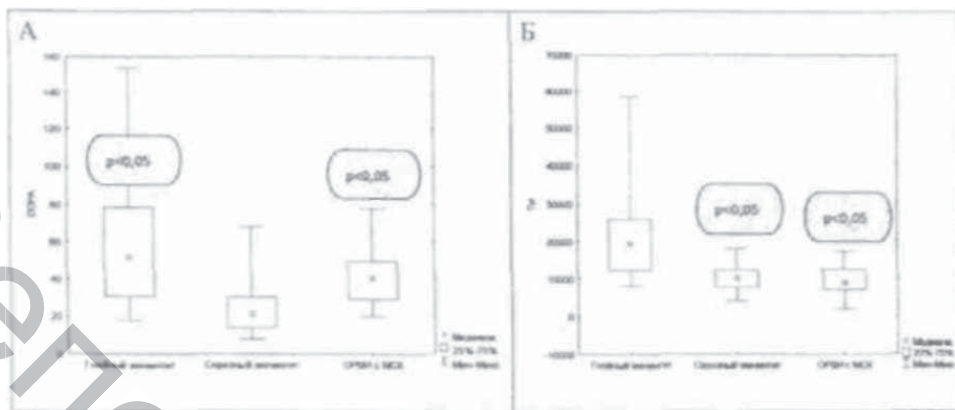
Примечание достоверных различие в сравниваемых группах ( $p < 0.05$ )

Рисунок 2- Содержание триптофана (А) и серотонина (Б) в СМЖ у пациентов в исследуемых группах (патент на изобретение № 14541 от 23.03.2011 г.)

**Изменение показателей обмена катехоламинов в дифференциальной диагностике МС.** У пациентов с серозным менингитом содержание ДОФА было значительно меньшим, чем при ОРВИ с МС ( $p < 0.05$ ). Различие уровней ДОФА сопровождалось таким же изменением уровней дофамина и основных продуктов его метаболизма — диоксифенилуксусной кислоты (ДОРАС) и гочояаннликуовой кислоты (НВА) в СМЖ. У пациентов с серозным менингитом выявлено статистически значимое снижение показателей метаболизма дофамина по сравнению с пациентами в группе ОРВИ + МС ( $p < 0.05$ ).

При гнойном менингите различие в уровне ДОФА было незначительным по сравнению с группой ОРВИ с МС из-за высокого уровня тирозина у пациентов с гнойным менингитом ( $p > 0.05$ ), но более высоким по сравнению с серозным ( $p < 0.05$ ).

У пациентов с гнойным менингитом уровень предшественника катехоламинов тирозина (Тур) был значительно выше, чем у пациентов с диагнозом серозный менингит и у пациентов с ОРВИ+МС ( $p < 0.05$ ), что, вероятно, обусловлено активным протеолизом и нарушением функционирования систем активной транспорта аминокислот из крови в мозг при гнойном менингите. Можно предположить, что из-за нарушения кислородзависимых реакций превращений аминокислот при гнойном менингите (гидроксилирование тирозина), повышение уровня диоксифенилаланина (ДОФА) было не таким выраженным, как тирозина (рисунок 3).



Примечание: достоверное различие в сравниваемых группах ( $p < 0,05$ )

**Рисунок 3. Содержание диоксифенилаланина (А) и тирозина (Б) в СМЖ у пациентов в исследуемых группах (патент на изобретение № 16775 от 29.10.2012 г.)**

**Содержание** метаболитов катехоламинов (DOPAC, HVA) при гнойном менингите было существенно выше в сравнении с серозным ( $p < 0,05$ ).

Следует подчеркнуть, что при сравнительном анализе групп пациентов с серозным и гнойным менингитами было выявлено достоверно более высокое содержание как предшественников (тирозина, диоксифенилаланина), так и исследованных метаболитов катехоламинов диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот - в последней группе ( $p < 0,05$ ).

**Результаты** проведенного корреляционного анализа выявили взаимосвязь между показателями обмена катехоламинов и серотонина и данными общеклинических лабораторных исследований ликвора и крови. Установлена положительная корреляционная зависимость между уровнем плеоцитоза СМЖ и Тгг ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ). Большинство показателей обмена серотонина достоверно положительно коррелировали с уровнем плеоцитоза: Тгг ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,05$ ); 5-НТР ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ); 5-НТ ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ). Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между степенью нейтрофильного плеоцитоза и содержанием ароматических аминокислот: Тгг ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,05$ ) и Тгп ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ), соответственно, что свидетельствует об имеющей место зависимости между уровнем ароматических аминокислот и выраженностью гнойного повреждения мозговых оболочек. Установлена положительная корреляционная взаимосвязь между содержанием белка в СМЖ и показателями в ликворе Тгг ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,05$ ) и Тгп ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ).

## 1 ВКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. За прошедшие 10 лет отмечается увеличение в 1,4 раза направлений пациентов с диагнозом МС\* в инфекционный стационар со 100 пациентов за 1 год (период 2000-2002 гг.) до 136 в 2012 г., что обосновывает необходимость проведения постоянного мониторинга качества дифференциальной диагностики МС. Среди пациентов, направляемых в инфекционный стационар с МС, частота нейроинфекций составляет 47,1%. Более чем у 1 юл овины пациентов МС исключается на раннем госпитальном этапе (приемный покой стационара). Показатели СМЖ около 40% пациентов, направляемых в инфекционный стационар с МС, не имели отклонений от нормы. За прошедшие 10 лет перечень инфекционной и соматической патологии с необоснованной постановкой диагноза МС на догоспитальном этапе сократился с 21 (57,1%) формулировки в 2000-2002 гг. до 15 (43,2%) в 2012 г., а частота совпадений направительных и окончательных диагнозов у пациентов с клиническими проявлениями МС увеличилась с 22 до 39%. Структура окончательных диагнозов нейроинфекций в настоящее время представлена серозным менингитом (37,5%), клещевым энцефалитом (18,7%), гнойным менингитом (17,2%), вирусным менингоэнцефалитом (12,5%) и др. [1, 6, 15].

2. В последние годы процент пациентов с тяжелыми формами нейроинфекций, госпитализированных в ОАР, увеличился и составил 27% с преобладанием в 3 раза лиц мужского пола, за исключением герпетической нейроинфекции, при которой тендерные различия не выявлены (50,0±9,2%). Тяжелые формы нейроинфекций с МС\* диагностируются у 91,6% пациентов ОАР и проявляются у 24,3% отсутствием сознания, у 23,4% - выраженной моторной слабостью, у 9,4% быстрым психическим истощением при контакте, у 6,5% - глубоким сопором.

МС у пациентов с нейроинфекциями в ОАР чаще обусловлен гнойными менингитами/менингоэнцефалитами, преимущественно менингококковой инфекцией у детей (86,8%), клещевым энцефалитом у взрослых (60,9%), вторичным гнойным менингитом у лиц старше 40 лет (более 50%). Среди детей с вторичным гнойным менингитом, развившимся при сепсисе, более половины составляли дети первого года жизни (56,5%). У взрослых частота вторичных гнойных менингитов/менингоэнцефалитов, протекающих на фоне сепсиса, составляет 12% против 6,9% пациентов с серозными менингитами и менингоэнцефалитами. Летальность у пациентов с гнойным менингитом и сепсисом составила 17,8%. Доминирующими возбудителями нейроинфекций в ОАР являются *Str.pneumoniae*, *Str.pneumoniae+Ps aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* и *Staph Aureus* [4, 5].

У Основными особенностями клинико-гемато-ликворологических показателей, затрудняющих проведение дифференциальной диагностики МС на ранних стадиях нейроинфекций, являются: отсутствие различий в частоте характерных клинических и менингеальных симптомов у пациентов с серозными и гнойными менингитами, наличие при серозном менингите у 35,2% пациентов в крови лейкоцитоза, у 74,1% ускоренной СОЭ; в СМЖ у 70,4% плеоцитоза нейтрофильного характера; при гнойном менингите у 17,3% пациентов - плеоцитоза, не превышающего 500 клеток в 1 мкл. Показатели содержания белка в СМЖ у пациентов с гнойными и серозными менингитами при небольшом плеоцитозе (до 500 клеток в 1 мкл) не позволяют дифференцировать различные по этиологии менингиты. Особенности лабораторных показателей при энтеровирусном менингите, развившемся в условиях эпидемической вспышки, являются: у детей дошкольного и младшего школьного возраста высокая частота лейкоцитоза (до 5 лет - 63% до 10 лет 43%); нейтрофильный плеоцитоз (более 60%) у детей до 15 лет.

Специфические признаки воспаления мозговых оболочек при проведении МРТ у пациентов с серозными и гнойными менингитами и менингоэнцефалитами/энцефалитами различного происхождения выявляются не более чем в 25% случаев [2, 9, 10].

4. Показатели, характеризующие состояние обмена серотонина и катехоламинов, позволяют оптимизировать качество диагностики и дифференциальной диагностики МС различной этиологии и разного происхождения. Дополнительным методом диагностики менингита на ранней стадии, независимо от этиологии и характера СМЖ, является определение уровня серотонина в СМЖ. повышение содержания которого выше 15 нг/мл свидетельствует о наличии менингита ( $p < 0,05$ ), что подтверждается наличием корреляции большинства показателей серотонинового обмена с уровнем цитоза: Тгп ( $r = -0,40, p < 0,05$ ); 5-НТФ ( $r = 0,45, p < 0,05$ ); 5-ИТ ( $r = -0,46, p < 0,05$ ) [3, 7, 12, 21, 23].

5. Диагностическим критерием разграничения серозного и гнойного менингитов является концентрация в СМЖ диоксифенилаланина (ДОФА), уровень которого ниже 50 нг/мл свидетельствует о наличии серозного менингита, выше 50 нг/мл - гнойного менингита. Последнее находится в положительной корреляционной связи между степенью нейтрофильного плеоцитоза и содержанием ароматических аминокислот: Тгп ( $r = -0,40, p < 0,05$ ) и Тф ( $r = -0,39, p < 0,05$ ). Показатели, характеризующие обмен катехоламинов (уровни тирозина, диоксифенилаланина, диоксифенилуксусной кислоты и гомованилиновой кислоты), имеют достоверное различие при серозном и гнойном менингитах ( $p < 0,05$ ) [3, 7, 12, 14, 16, 17, 18, 22, 23].

## СПИСОК ИДЫ Г. ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ГИ МП ИДС К РАЦИИ

### Статьи в научных журналах

1. Цыркунов. В.М. Менингеальный симптомокомплекс: вопросы клинической дифференциации / В.М. Цыркунов, Т.В. Лиопо // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2005. № 1. - С. 81-85.

2. Лиопо, Т.В. Особенности течения энтеровирусной инфекции у детей различных возрастных групп во время вспышки / Т.В. Лиопо, А.В. Васильев // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. - 2005. - № 3. - С. 107-109.

3. Лиопо, Т.В. Определение уровней биогенных аминов и родственных соединений в дифференциальной диагностике менингеального симптомокомплекса / Т.В. Лиопо, Е.М. Дорошенко, В.М. Цыркунов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. - 2007. № 1. - С. 145-147.

4. Нейроинфекции в отделении интенсивной терапии / Т.В. Лиопо, А.В. Васильев, В.С. Васильев, В.Ч. Жаворонок, Л.П. Карпалова, В.М. Цыркунов // Медицинская панорама. - 2007. - № 12. - С. 3-5.

5. Варианты поражения нервной системы при инфекционной патологии / А.В. Васильев, В.Г. Васильев, Т.В. Лиопо, В.М. Цыркунов, М.И. Шейко, М.И. Богущий, И.П. Невтень, Д.А. Ситимко // Здоровоохранение 2011 № 3. - С. 9-13.

6. Лиопо, Т.В. Мониторинг качества клинической диагностики менингеального симптомокомплекса / Т.В. Лиопо // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. - 2013. № 2. - С. 80-83.

7. Лиопо, Т.Н. Значение биогенных аминов, их предшественников и метаболитов в дифференциальной диагностике менингеального синдрома / Т.Н. Лиопо, Е.М. Дорошенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2013. № 2. - С. 84-87.

### Статьи в научных сборниках и материалах конференций

8. Карпов, И.А. Бактериальные гнойные менингиты (клиника, диагностика, лечение) / И.А. Карпов, А.А. Самсон, Т.В. Лиопо // Инфекционные болезни человека : сб. материалов V съезда инфекционистов Республики Беларусь. Минск, 19-20 нояб. 2003 г. Минск, 2003. - С. 381-391.

9. Лиопо, Т.В. Прогнозирование развития менингита при энтеровирусной инфекции / Т.В. Лиопо // Актуальные вопросы инфекционной патологии : сб. тр. Всерос. науч. конф. молодых ученых с

**междунар.** участием, Санкт-Петербург, 27-28 **января**. 2005 г. – Санкт-Петербург, 2005. – С. 52.

10. **Лиопо, Т.В.** Клинико-лабораторная характеристика **энтеровирусного** менингита / Т.В. Лиопо // Труды молодых ученых : сб. науч. работ / под общ. ред. Г.Я. Хулуца. – Минск : БелМАПО, 2005. – Т. 2 : Актуальные проблемы медицины : материалы респ. науч.-практ. **конф.**, Минск, 25-26 января. 2005 г. – С. 155-158.

11. **Лиопо, Т.В.** Диагностика серозных менингитов / Т.В. Лиопо // Актуальные вопросы инфекционной патологии : сб. тр. **Всерос.** науч. конф. молодых ученых с междунар. участием, Санкт-Петербург, 14-15 **декабря**. 2006 г. – Санкт-Петербург, 2006. – С. 55.

12. **Лиопо, Т.В.** Изменение уровня ароматических **аминокислот** и **продуктов** их превращений в спинномозговой жидкости у больных с **нейроинфекциями** / Е.М. Дорошенко, В.М. **Цыркунов**, Т.В. Лиопо // Альманах аминокислоты : сб. тр. респ. конф. «**Аминокислоты** : от эксперимента к **клинике**», Минск, 29 июня 2007 г. – Минск, 2007. – С. 32-35.

13. **Цыркунов, З.М.** Ликворологические изменения при **энтеро** вирусном менингите / В.М. Цыркунов, Т.В. Лиопо // Вирусные инфекции: эпидемиология, **клиника**, лабораторная диагностика и профилактика : сб. материалов междунар. науч.-практ. **конф.**, Минск, 29-30 **ноября**. 2007 г. – Минск, 2007. – С. 145-146.

14. Дорошенко, Е.М. Значение биогенных аминов в дифференциальной диагностике серозных и гнойных **менингитов** / Е.М. Дорошенко, В.М. Цыркунов, **Т.В. Лиопо** Современные проблемы инфекционной **патологии** человека : сб. материалов междунар. науч.- **практ. конф.**, Минск, 16-17 **октября**. 2008 г. – Минск, 2008. – С. 181-183.

15. **Цыркунов, В.М.** Проблемы диагностики **менингеального** **симптома** око мп **лекса** / В.М. Цыркунов, Т.В. Лиопо // **Международный Евро-Азиатский** конгресс по **инфекционным** болезням : материалы 7-го **Международ. симп. гепатологов** Беларуси, Витебск, 5-6 июня 2008 г. – **Витебск**, 2008. – Т. 1 : Актуальные вопросы **инфекционной** патологии. – С. 187-188.

16. **Лиопо, Т.В.** Возможности дифференциальной **диагностики** воспалительных изменений оболочек головного мозга / Т.В. Лиопо // **Актуальные** проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч. **конф.**, Гродно, 22 **декабря**. 2010 г. – Гродно, 2010. – С. 296-298.

17. **Лиопо, Т.В.** Использование показателей **ДОФА** для **дифференцированной** диагностики гнойного и серозного менингитов / Т.В. Лиопо // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч. **конф.**, Гродно, 15-16 **декабря**. 2011 г. – Гродно, 2011. – С. 105-108.

18. **Лиопо, Т.В.** Оценка возможностей дифференциальной диагностики воспалительных поражений мозговых оболочек / Т.В. Лиопо // Актуальные

вопросы инфектологии : сб. ст. Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию каф. инфекц. болезней с курсом дет. инфекций "ГрГМУ", Гродно, 19 ОПТ. 2012 г. - Гродно, 2012. – С. 143-146.

#### ~~Тезисы докладов~~ Тезисы докладов

19. Лиопо, Т.В. Уровень **3,4-диоксифенилаланина** и **продуктов** его реакции в спинномозговой жидкости у больных с нейроинфекциями /Т.В. Лиопо, И.В. **Парфенчик** // Тезисы докладов конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора Г.В. **Кулаго**, Гродно, 11-13 апр. 2007 г. –Гродно, 2007. - С. 297-298.

20. Каленко вич, **М.Н. Клинико-лабораторные** особенности клещевого энцефалита / М.Н. **Каленкович**, Т.В. Лиопо // Тезисы докладов конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора **Н.И. Аринчина**, Гродно, 16-17 апр. 2009 г. - Гродно, 2009. – С. 136-137.

#### Патенты

21. Способ диагностики менингита на ранней стадии : пат. № 14541 / **Т.В. Лиопо**, В.М. Цыркунов, Е.М. Дорошенко ; заявитель УО «ГрГМУ». - № а 20090570 ; заявл. 20.04.2009 ; опубл. 30.06.2011 // Официальный бюллетень / Нац. Центр интеллектуал. собственности. – 2011. – №3. - С. 138.

22. Способ дифференциальной диагностики гнойного и серозного менингита : пат. № 16775 / Т.В. Лиопо, В.М. Цыркунов, Е.М. Дорошенко ; заявитель УО «ГрГМУ». - № а 20100363 ; заявл. 11.03.2010 ; опубл. 28.02.2013 // Официальный бюллетень / Нац. Центр интеллектуал. собственности. - 2013. - № 1. – С. 116.

#### Инструкция

23. Способ дифференциальной диагностики **менингеального** синдрома на ранней стадии : **инструкция** по применению № 049-0413 : утв. 12.06.2013 г. / **М-во** здравоохранения Республики Беларусь ; сост. Т.В. Лиопо, Е.М. Дорошенко, В.М. Цыркунов. - Гродно, 2013. – 7 с.



### **Клинико-лабораторные аспекты оптимизации диагностики менингеального синдрома при нейроинфекциях**

Ключевые слова: **менингеальный синдром (МС), нейроинфекции, догоспитальный этап, мониторинг, качество диагностики, спинномозговая жидкость, биогенные амины.**

Цель **исследования:** провести мониторинг **качества и оптимизацию** дифференциальной диагностики МС при **нейроинфекциях** различной **этиологии** на **догоспитальном** и госпитальном этапах.

**Методы исследования:** общеклинический. **биохимический, инструментальный, иммуноферментный, молекулярно-генетический, высокоэффективная** жидкостная хроматография, статистический.

Полученные результаты **и их новизна.** Впервые проведен мониторинг качества **клинико-лабораторной** диагностики МС на догоспитальном и госпитальном этапах за **10-летний** период. Установлены причины расхождений диагноза МС на **догоспитальном** этапе, структура **нейро** инфекций и неинфекционной патологии с наличием МС на госпитальном этапе. Приведены **этиологическая структура, особенности течения и исходов тяжелых форм** нейроинфекций с МС в разных возрастных группах в отделении **анестезиологии** и реанимации инфекционного стационара. Выявлены **основные** причины, создающие трудности дифференциальной диагностики серозных и гнойных менингитов на ранних стадиях болезни в различных эпидемических условиях, связанные с особенностями клинических проявлений МС, показателями гемограммы и **ликворограммы.** Разработаны дополнительные методы диагностики менингита на ранней стадии и **дифференциальной** диагностики серозных и гнойных менингитов, основанные на изменении обмена **серотонина и катехоламинов** в СМЖ.

Рекомендации по использованию: разработанные способы **диагностики** менингита на ранней стадии и дифференциальной диагностики серозного и гнойного менингитов ускорят и повысят качество **л и кво** **логической** диагностики, могут применяться в инфекционных и неврологических **стационарах республиканского, областного и районного уровней, в учебном** процессе на кафедрах инфекционных **болезней, неврологии и нейрохирургии** медицинских **университетов.**

Область **применения:** инфекционные болезни, неврология.

## РЭЗІЮМЭ Ліона Тацыяна Валер'еўна

### **Клініка-лабараторныя аспекты аптымізацыі дыягностыкі менінгеальнага сіндрому пры нейраінфекцыях**

**Ключавыя** словы: менінгеальны сіндром (МС), нейраінфекцыі, дашпітальны этап, маніторынг, якасць дыягностыкі, спіннамазгавая вадкасць, біягенныя аміны.

**Мэта даследавання:** правесці машторынг якасці і шляхі аптымізацыі дыферэнцыяльнай дыягностыкі МС пры нейраінфекцыях рознай этыялогіі на дашпітальным і шпітальным этапах.

**Метады даследавання:** агульнаклінічны, біяхімічны, інструментальны, імунаферментны, малекулярна-генетычны, высокаэфектыўная вадкасная храматаграфія, статыстычны.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Упершыню праведзены машторынг якасці клініка-лабараторнай дыягностыкі МС на дашпітальным і шпітальным этапах за дзесяцігадовы перыяд. Устаноўлены прычыны разыходжання дыягназу МС на дашпітальным этапе, структура нейраінфекцый і неінфекцыйнай паталогіі з наяўнасцю МС на шпітальным этапе. Прыведзены этыялагічная структура, асаблівасці працякання і зыходаў цяжкіх формаў нейраінфекцый у розных узроставых групах ў аддзяленні анестэзіялогіі і рэанімацыі інфекцыйнага стацыянара. Выяўлены асноўныя прычыны, якія ствараюць цяжкасці дыферэнцыяльнай дыягностыкі серозных і гнойных мешніптаў на ранніх стадыях хваробы ў розных эпідэмічных умовах, звязаныя з асаблівасцямі клінічных працяў МС, паказчыкамі гемаграмы і ліквараграмы. Распрацаваны дадатковыя метады дыягностыкі менінгіту на ранняй стадыі і дыферэнцыяльнай дыягностыкі серозных і гнойных менінгітаў, якія заснаваны на паказчыках сератанінавага і катэхоламінавага абмену у ліквары.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** распрацаваныя новыя спосабы дыягностыкі мешніпту на ранняй стадыі і дыферэнцыяльнай дыягностыкі серознага і гнойнага мешніптаў паскораны і павысячы якасць лікваралагічнай дыягностыкі, могуць выкарыстоўвацца ў інфекцыйных і неуралагічных стацыянарах рэспубліканскага, абласнога і раённага ўзроўняў, у навучальным працэсе на кафедрах інфекцыйных хвароб, неуралогіі і нейрахірургіі медыцынскіх універсітэтаў.

**Вобласць выкарыстання:** інфекцыйныя хваробы, неуралогія.

## SUMMARY

Liopo Tatiana Valerjevna

### Clinical and laboratory aspects of the optimization for diagnostics of meningeal syndrome + neuroinfections

**Keywords:** meningeal syndrome (MS), neuroinfections, prehospital stage, monitoring, quality of diagnosis, cerebrospinal fluid biogenic amines.

**Objective:** to monitor and optimize the quality of the differential diagnosis of MS in neuroinfections of different etiologies at prehospital and hospital stages.

**Methods** general clinical, biochemical, instrumental, immunoassay, molecular-genetic, high performance liquid chromatography, statistical.

The **results obtained and their novelty.** First time for over a 10 year period the quality of clinical and laboratory diagnostics for MS at prehospital and hospital stages has been monitored. The causes of the differences in the diagnosis for MS at prehospital stage, structure of neuroinfections and non-infectious diseases with the presence of MS at the hospital stage were defined. Etiological structure was given: the course and outcomes of severe neuroinfections with MS for groups of different age in the department of anesthesiology and intensive care hospital infection were discovered. The main causes associated with clinical features of MS symptoms, general analysis of hemogram and likvorogram of CSF, which make difficulties for differential diagnosis of serous and purulent meningitis at the early stages of the disease in different epidemic conditions, were determined. Additional methods based on indicators of serotonin and catecholamine metabolism in the cerebrospinal fluid were developed. They can be used for meningitis diagnostics at the early stage and differential diagnostics of serous and purulent meningitis.

**Recommendations on application:** new ways of early diagnosis of meningitis and differential diagnosis of serous and purulent meningitis accelerate and improve the quality of analyses of CSF. It can be used in infectious and neurological hospitals at national, regional and district levels and in the educational process at the department of infectious diseases, neurology and neurosurgery in medical

**Area of application:** infectious diseases, neurology.

**ЛИОПО**  
**Гатьяна Валерьевна**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ  
ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ  
МЕНИНГЕАЛЫ ЮГО СИНДРОМА  
ПРИ ЦЕЙРОИНФЕКЦИЯХ**

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

**по специальности 14.01.09 инфекционные болезни**

**Подписано в печать 12.08.2013**  
**Формат 60x84/16. Бумага офсетная**  
**Гарнитура Гаймс Ризография**  
**Усл. печ. л. 1,40 Уч.-изд. л. 1,22 Тираж 80 экз. Заказ 188**

**Издатель и полиграфическое исполнение**  
**учреждение образования**  
**«Гродненский государственный медицинский университет»**  
**ЛИ № 02330/0548511 от 16.06.2009 Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно**