

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
მედიცინის ფაკულტეტი

თამარ ახვლედიანი

მწვავე ცერებრული ინფექციების კლინიკურ-დიაგნოზური პარადიგმები
საქართველოში დომინანტური ეტიოლოგიური სპექტრის მიხედვით

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად
წარმოდგენილი დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: რომან შაქარიშვილი, ივანე ჯავახიშვილის
სახელობის თბილისის სახელმწიფო
უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტის
ნევროლოგიისა და ნეიროქირურგიის
დეპარტამენტის სრული პროფესორი

თანახელმძღვანელი: თენგიზ ცერცვაძე, ივანე ჯავახიშვილის სახელობის
თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის
მედიცინის ფაკულტეტის ინფექციური დაავადებების
და კლინიკური იმუნოლოგიის დეპარტამენტის
სრული პროფესორი



უნივერსიტეტის
გამომცემლობა

თბილისი, 2015

განსაკუთრებული მადლობა:

აშშ დაავადებათა კონტროლის ცენტრის ნეიროეპიდემიოლოგს, ბატონ ჯეიმს სეივარს
გაწეული კლინიკურ-ეპიდემიოლოგიური კონსულტაციებისა და
რეკომენდაციებისათვის, ასევე კვლევის ორგანიზაციული მხარდაჭერისთვის;

აშშ სახმელეთო ძალების ინფექციურ დაავადებათა სამედიცინო კვლევითი
ინსტიტუტის ექიმ-ინფექციონისტს, პოლკოვნიკ რობერტ რივარდს, კვლევის
ორგანიზაციული და ფინანსური მხარდაჭერისთვის და კლინიკური
რეკომენდაციებისათვის;

ტექსტში გამოყენებული შემოკლებები

აივ - ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსი

CDC – აშშ დაავადებათა კონტროლის ცენტრები

დევეც - დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი

EBV - ეპშტეინ-ბარის ვირუსი

HiB – *Haemophilus influenzae* ტიპი B

HSV-1 - მარტივი ჰერპესის ვირუსი-1

HSV-2 - მარტივი ჰერპესის ვირუსი-2

თზტს - თავ-ზურგტვინის სითხე

NAMRU-3 - აშშ საზღვაო ფლოტის სამედიცინო კვლევით განყოფილება #3

PCR - პოლიმერაზის ჯაჭვური რეაქცია

TBE - ტკიპისმიერი ენცეფალიტი

ცნს - ცენტრალური ნერვული სისტემა

USAMRIID - აშშ სახმელეთო ძალების ინფექციურ დაავადებათა სამედიცინო კვლევითი ინსტიტუტი

VZV - ვარიცელა ზოსტერის ვირუსი

WNV - დასავლეთ ნილოსის ვირუსი

WRAIR - ვოლტერ რიდის სახმელეთო ძალების კვლევითი ინსტიტუტი

შინაარსი

<i>ტექსტში გამოყენებული შემოკლებები</i>	<i>3</i>
<i>1.0 შესავალი</i>	<i>6</i>
1.1. თემის აქტუალობა	6
<i>2.0 მიზანი</i>	<i>8</i>
<i>3.0 ძირითადი ამოცანები</i>	<i>10</i>
<i>4.0 სამეცნიერო სიახლე და პრაქტიკული ღირებულება</i>	<i>12</i>
<i>5.0 გამოქვეყნებული შრომები</i>	<i>13</i>
<i>6.0 ლიტერატურის მიმოხილვა</i>	<i>14</i>
6.1. ენტეროვირუსები და ცნს ინფექცია	19
6.2. ჰერპესვირუსები და ცნს ინფექცია	20
6.3. ყბაყურას ვირუსი და ცნს ინფექცია	23
6.4. არბოვირუსები და ცნს ინფექცია	25
6.5. ბაქტერიული მენინგიტი	28
<i>7.0 მასალა და მეთოდები</i>	<i>39</i>
7.1. საკვლევი პოპულაცია	39
7.2. კვლევის ეთიკური მხარე	42
7.3. კვლევის პროცედურები	43
7.4. თზტს ლაბორატორიული ტესტირება	45
7.5. მონაცემთა ბაზა და სტატისტიკური ანალიზი	49
<i>8.0. შედეგები</i>	<i>50</i>
8.1. დემოგრაფიული მონაცემები	50
8.2. კლინიკური და ლაბორატორიული მონაცემები	51
8.3. კლინიკური დიაგნოზი	57
8.4. PCR და სეროლოგიური კვლევების შედეგები	62
8.4.1. სეროლოგიური კვლევები	63

<i>9.0 განხილვა</i>	<i>65</i>
<i>10.0 კვლევის ნაკლოვანი მხარეები</i>	<i>74</i>
<i>11.0 დასკვნები და პრაქტიკული რეკომენდაციები</i>	<i>75</i>
<i>დასკვნა 1</i>	<i>75</i>
<i>12. 0. გამოყენებული ლიტერატურა:</i>	<i>79</i>
<i>დანართი 1. ინფორმირებული თანხმობის დოკუმენტი</i>	<i>91</i>
<i>დანართი 2: ინგლისურენოვანი რეზიუმე</i>	<i>99</i>
<i>დანართი 3. გამოქვეყნებული სტატიები:</i>	<i>111</i>

1.0 შესავალი

1.1. თემის აქტუალობა

ცენტრალური ნერვული სისტემის (ცნს) ინფექციები მთელ მსოფლიოში გავრცელებული და ახასიათებს მაღალი სიკვდილიანობა და ხანგრძლივი შრომისუნარობა (1). ამ ინფექციებით გამოწვეული ზიანის მიუხედავად, მსოფლიოს ბევრ ქვეყანაში ისინი კარგად არ არის აღწერილი. ბაქტერიული მენინგიტის შემთხვევათა დიდი ნაწილი გამოწვეულია *Haemophilus influenzae* ტიპი B (HiB), *Streptococcus pneumoniae*, ან *Neisseria meningitides*-ით. ამ ინფექციების ეტიოლოგიური განაწილება დამოკიდებულია გეოგრაფიულ მდებარეობაზე და პაციენტის ასაკობრივ ჯგუფზე. HiB უფრო ხშირად აღინიშნება ახალშობილებსა და 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში. ამის საპირისპიროდ, *S. pneumoniae* პასუხისმგებელია ზრდასრულთა ბაქტერიული მენინგიტის შემთხვევათა უმრავლესობაზე (3,4). ამ პათოგენების ვაქცინების შემოსვლამ გავლენა მოახდინა ბაქტერიული მენინგიტის ეპიდემიოლოგიაზე განვითარებულ ქვეყნებში, განსაკუთრებით, HiB-თან ასოცირებულ მენინგიტზე (5). ამჟამად, *S. pneumoniae* და *N. meningitides* ჩრდილოეთ ამერიკაში და დასავლეთ ევროპაში ბაქტერიული მენინგიტის ყველაზე ხშირი მიზეზებია (6). განვითარებად და გარდამავალი ეკონომიკის მქონე ქვეყნებში ისტორიულად პრობლემურია HiB-ის და სხვა ბაქტერიული მენინგიტის საწინააღმდეგო ვაქცინების შეტანა, ვაქცინების მაღალი ფასის და ცნს ინფექციების ტვირთის შესახებ არასაკმარისი ინფორმაციის არსებობის გამო (7,8).

ვირუსული ცნს ინფექციები ნევროლოგიური დაავადების მნიშვნელოვანი ნაწილია და შეიძლება გამოვლინდეს მენინგიტის, ენცეფალიტის, და მიელიტის სახით, რომლებიც სხვადასხვა სიმპტომით შეიძლება მიმდინარეობდეს (9). ყველაზე ხშირად იდენტიფიცირებული ვირუსები, რომლებიც იწვევენ ცნს ინფექციებს არის ენტეროვირუსები, ჰერპესვირუსები და არბოვირუსები. ვირუსულ ცნს ინფექციებზე

ექვის დროს, ეტიოლოგიური ფაქტორის განსაზღვრა სირთულეებთან არის დაკავშირებული. შემთხვევათა უმრავლესობაში ეტიოლოგია უცნობია მრავალი დიაგნოსტიკური ტესტის ჩატარების შემდეგაც კი. თუმცა, ახალი მოლეკულური დიაგნოსტიკის მეთოდების შემოსვლასთან ერთად, სიტუაცია უმჯობესდება (10-12).

საქართველოში, არსებული შეზღუდული მონაცემების მიხედვით, ზემოთ ჩამოთვლილი სამი ძირითადი ბაქტერიული პათოგენი (HiB, *S. pneumoniae* და *N. meningitides*) ბაქტერიული მენინგიტის ძირითადი მიზეზებია (13). ყოფილი საბჭოთა კავშირის რესპუბლიკებიდან მიღებული ინფორმაციის მიხედვით, HiB ვაქცინის შემოტანამდე, რუსეთში ბავშვთა ბაქტერიული მენინგიტის შემთხვევების 50% გამოწვეული იყო HiB-ით (14). სარწმუნო და ხელმისაწვდომი ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის არარსებობის გამო, საქართველოში ძალიან ცოტაა დადასტურებული ვირუსული ცნს ინფექციების შემთხვევები. შესაბამისად, ბაქტერიული და ვირუსული მენინგიტების შეჭმარითი ინციდენტობა და ეტიოლოგია არ არის აღწერილი. რუტინულად, ექიმები ეყრდნობიან საკუთარ კლინიკურ გადაწყვეტილებას და გამოცდილებას და ამის მიხედვით ახდენენ დიფერენცირებას ბაქტერიულ მენინგიტსა და ვირუსულ მენინგიტს შორის. შესაბამისად, პაციენტების მკურნალობა ხდება ემპირიულად. ასეთმა კლინიკურ შეფასებაზე დაფუძნებულმა გადაწყვეტილებამ შეიძლება გამოიწვიოს მცდარი დიაგნოზის დასმა. ემპირიულად დანიშნულმა მკურნალობამ შეიძლება გამოიწვიოს ანტიბიოტიკების ჭარბი გამოყენება და ხელი შეუწყოს ანტიბიოტიკორეზისტენტობის განვითარებას.

ამ გარემოებების გათვალისწინებით გამოიკვეთა საქართველოში ცნს ინფექციების ეტიოლოგიური ფაქტორების შესწავლის საჭიროება.

2.0 კვლევის მიზანი

გლობალიზაციის საკაცობრიობო მასშტაბით აჩქარებული ტემპით პროგრესირების შედეგად, საყოველთაოდ შეიმჩნევა დღემდე ცნობილი ინფექციების, მათ შორის, ნეიროინფექციების სპექტრის, სტრუქტურისა და თანაფარდობის არსებითი ცვლილება. უკანასკნელი ორი ათწლეულის მანძილზე საქართველოში მოსახლეობის მიგრაცია მკვეთრად გაიზარდა და ჩვენი ქვეყნისთვის უპრეცედენტო მასშტაბს მიაღწია. საქართველოს მოქალაქეები მოგზაურობენ მსოფლიოს ყველა კონტინენტზე, ასევე ჩვენს ქვეყანას სტუმრობენ სხვადასხვა ქვეყნიდან. გარდა ამისა, ნიშანდობლივია, რომ ავტორიტეტულ უწყებათა წყაროების არაოფიციალური მონაცემებით, საქართველოს მოსახლეობის 30%-მდე, იძულებულია, ხანგრძლივად იცხოვროს როგორც რეზიდენტის სტატუსში, ისე ადგილგადანაცვლებული პირის რეჟიმში ქვეყნის ფარგლებს გარეთ ან ხანგრძლივი ინტერვალებით იცვლის საცხოვრებელ ადგილს სამშობლოსა და უცხო ქვეყნებს შორის. მათი უმრავლესობა ახალგაზრდა, შრომისუნარიანი ადამიანები არიან, რომელთა კვალიფიკაცია ძირითადად, შეუთავსებელია შრომითი რესურსების რეალიზაციის ადგილობრივ პრაქტიკასთან, რის გამოც საქართველოდან იმიგრანტთა ძირითადი მასა ხვდება ისეთ სოციალურ გარემოში, სადაც ადგილად წარმოიშობა ინფექციის მაღალი რისკის პოპულაცია. ამავე მიმართულებით მოქმედებს მიგრანტთა შორის დაბალი ბუნებრივი იმუნიტეტისა და ქრონიკული სტრესის შერწყმის ფაქტორი. ამავე დროს, საქართველოში დარჩენილ მოსახლეობაში იზრდება ბავშვებისა და მოხუცების ხვედრითი წილი, რომლითაც ფორმირდება ნეიროინფექციის სპეციფიკური რისკ-ჯგუფი.

გაზრდილ მიგრაციას თან ახლავს აქამდე არარსებული პათოგენების შემოტანის პოტენციალი. ამასთანავე, დამკვიდრდა ქვეყნისშიდა ეკოტურიზმის პრაქტიკა, რაც ნაკრძალების, კანიონების, ბუნებრივი წყალსაცავების და სხვა სან-ეპიდემიოლოგიურ უზრუნველყოფას მოკლებულ რეგიონებში ადამიანთა კონცენტრაციას გულისხმობს,

რის შედეგადაც სუბიექტს ექმნება იმის პირობები, რომ განიცადოს ექსპოზიცია ბუნებაში მოცირკულირე პათოგენებთან, მათ ვექტორებთან, ზოონოზების გამავრცელებელ ცხოველებთან.

მსოფლიოში ვირუსული და ბაქტერიული ნეიროინფექციების გამომწვევთა სპექტრის ამ ცვლილებაზე მუდმივი დაკვირვება და დინამიკაში შესწავლაა დაჭირო. საქართველოში ეს საკითხი დიდი ხანია, შეუსწავლელია. არსებობს სპეციალისტების გამოცდილებაზე დამყარებული ვარაუდები იმის შესახებ, თუ რომელ პათოგენებს აქვთ წამყვანი როლი საქართველოში მწვავე მენინგიტისა და ენცეფალიტის გამოწვევაში, მაგრამ ეს საკითხი სისტემატიზირებული სახით, კლინიკური კვლევის პირობებში აქამდე არასოდეს ყოფილა შესწავლილი. შესაბამისად, არ არსებობდა სარწმუნო ინფორმაცია ამასთან დაკავშირებით, გამოქვეყნებული და მთელი სამეცნიერო საზოგადოებისთვის ხელმისაწვდომი საერთაშორისო რეფერირებად ჟურნალებში. ზემოთხსენებული გლობალური ფაქტორების შედეგად მომხდარი ცვლილებების დასაფიქსირებლად და მათზე დასაკვირვებლად საჭიროა ბაზისური ინფორმაციის ქონა, რომელთანაც შედარდება ამჟამად მიმდინარე და მომავალში მომხდარი ცვლილებები.

ვხელმძღვანელობთ რა ზემოხსენებული მოსაზრებებით, აქტუალურად მიგვაჩნია კვლევის მიზნად დავსახოთ:

მიმდინარე პერიოდში საქართველოში მწვავე ცერებრული ინფექციების ნოზოგრაფიული კომპლექსის პარადიგმის სახეცვლილების შესწავლა დომინანტური აქტუალური ინფექციური პათოგენების შესაბამისად, რაც შექმნის პირობებს აღნიშნულ დაავადებათა სპექტრისადმი სადიაგნოზო-ეპიდემიოლოგიური, თერაპიული და პროგნოზული მენეჯმენტის განსაზღვრისათვის.

3.0 ძირითადი ამოცანები

აღნიშნული მიზნის მიღწევისათვის საჭიროდ მივიჩნით შემდეგი კვლევითი ამოცანების გადაწყვეტა:

1. ქალაქ თბილისის ნევროლოგიურ, ინფექციურ და მრავალპროფილიან ჰოსპიტალურ ბაზებში თავის ტვინის ანთებითი დაზიანების კლინიკური სურათით მოთავსებულ პაციენტთა შორის მწვავე ნეიროინფექციაზე ორიენტირებული დიაგნოზური სკრინინგი და შესაძლებელი გამომწვევი პათოგენების თანამედროვე ლაბორატორიული მეთოდებით განსაზღვრა.
2. საქართველოში ცნს ინფექციის მქონე პაციენტების კვლევის რეალური ლაბორატორიული შესაძლებლობების ოპტიმიზაცია - პრიორიტეტული მნიშვნელობის თანამედროვე ლაბორატორიული კვლევის მეთოდების შემოტანა კვლევის ფარგლებში და დანერგვა გრძელვადიან პერსპექტივაში. კონკრეტულ პათოგენზე ეჭვის და დაავადების კლინიკური მიმდინარეობის გათვალისწინებით, კვლევის მეთოდის სწორად შერჩევის პრაქტიკის დანერგვა.
3. ლაბორატორიული კვლევის შედეგების ინტერპრეტაციასთან დაკავშირებული სირთულეების შესწავლა. მათ შორის, ახლადდანიერგილი მოლეკულური დიაგნოსტიკის მეთოდის პრაქტიკული ღირებულების, მოსალოდნელი ცრუ დადებითი და ცრუ უარყოფითი შედეგების შეფასება, ტესტირებასთან დაკავშირებული ტექნიკური პრობლემების გამოვლენა და აღმოფხვრა.
4. კლინიკური დიაგნოზის ალგორითმის ოპტიმიზაცია ლაბორატორიულად პათოგენის იდენტიფიცირების გაზრდილი საშუალებების პირობებში.
5. კომორბიდული ინფექციების (როგორც ნეირო კოინფექციების, ისე სისტემური კოინფექციების) სიხშირის შეფასება მწვავე მენინგიტის და ენცეფალიტის მქონე პაციენტებში. კლინიკური მიმდინარეობის და პროგნოზის თავისებურებების განსაზღვრა ასეთ შემთხვევებში.

6. კვლევაში მონაწილე პაციენტებში მენინგიტის და ენცეფალიტის გამომწვევ აგენტებთან ასოცირებული რისკ-ფაქტორების, კლინიკური გამოვლინებების და გამოსავლის შეფასება. თითოეული საკვლევი პათოგენით გამოწვეული დაავადების მიმდინარეობის და სიმძიმის შესწავლა-აღწერა.
7. მწვავე ნეიროინფექციების ეტიოლოგიური ფაქტორის შესაბამისად ქრონოლოგიური დიფერენცირებული ფაქტორების გავლენა მწვავე პერიოდის მიმდინარეობაზე და შორეულ შედეგების შეფასებაში.
8. დომინანტური აქტუალური პათოგენების ნეიროინფექციების მიმართ თერაპიულ კონიუნქტურაში ემპირიული და ეტიოტროპული სამკურნალო ალტერნატივების კრიტიკული ანალიზი.
9. 2010 წლის იანვარში დაწყებული Hib-ის საწინააღმდეგო საყოველთაო ვაქცინაციის შედეგებზე დაკვირვების წარმოება.
10. პოსტ-ჰოსპიტალური მკურნალობის და რეაბილიტაციის ტაქტიკური სქემის შესწავლა - რამდენად საჭიროა ან რეალურია ასეთი სქემის შემუშავება. რამდენად ხშირია რეციდივები და რა ფაქტორები განაპირობებს მათ.
11. მკაცრად სტანდარტიზებული კლინიკური კვლევის პირობებში, მწვავე მენინგიტისა და ენცეფალიტის გამომწვევთა ეტიოლოგიური სპექტრის შესწავლა ფებრილურ ჰოსპიტალიზებულ პაციენტებში, როგორც ტრადიციული ბაქტერიოლოგიური და სეროლოგიური მეთოდების, ისე თანამედროვე მოლეკულური დიაგნოსტიკის გამოყენებასთან შედარებითი ანალიზის საფუძველზე.

4.0 სამეცნიერო სიახლე და პრაქტიკული ღირებულება

მოპოვებული ინფორმაცია მნიშვნელოვანია საქართველოში ცნს ინფექციების სხვადასხვა გამომწვევების შედარებითი სიხშირის შესაფასებლად. ამ კვლევის შედეგები პირდაპირ იქნება გამოყენებული პაციენტების მკურნალობის (იმის განსაზღვრა, ბაქტერიული ინფექციაა თუ ვირუსული), დაავადების პრევენციის და კონტროლისთვის, ასევე სრულყოფილ მონაცემებს მიაწვდის ჯანდაცვის პოლიტიკის მუშაკებს ამ ინფექციების შედარებითი ტვირთის შესახებ. ამ კვლევის შედეგები გამოყენებული იქნება საქართველოში მწვავე მენინგიტის და ენცეფალიტის ინფექციური მიზეზების დასადგენად, ასევე გამომწვევთა სპექტრის მიმდინარე და მოსალოდნელი ცვლილებების პირობებში, ეს არის სარწმუნო საბაზისო ინფორმაცია, რომელზეც შეიძლება დაეფუძნოს მომავალი კვლევები და რომელთანაც შეიძლება შედარდეს მომავალში ამ მიმართულებით შექმნილი სიტუაცია.

აღნიშნული კვლევა მნიშვნელოვანია საქართველოს მასშტაბით ცნს ინფექციების ეტიოლოგიური ფაქტორების შეფასების თვალსაზრისით. ეს არის პირველი კვლევა საქართველოში, რომელიც სტანდარტიზებულად ახდენს ტესტირებას ყველაზე მეტად მოსალოდნელ ვირუსულ და ბაქტერიულ პათოგენებზე იმუნოკომპეტენტურ პაციენტებში. ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ კვლევამ საფუძველი ჩაუყარა მჭიდრო კოლაბორაციას მონაწილე დაწესებულებებს შორის, რომელიც იმედია, მომავალშიც გაგრძელდება.

5.0 გამოქვეყნებული შრომები

1. **Akhvlediani T**, Bautista CT, Shakarishvili R, Tsertsvadze T, Imnadze P, Tatishvili N, Davitashvili T, Samkharadze T, Chlikadze R, Dvali N, Dzigua L, Karchava M, Gatserelia L, Macharashvili N, Kvirkvilia N, Habashy EE, Farrell M, Rowlinson E, Sejvar J, Hepburn M, Pimentel G, Dueger E, House B, Rivard R. Etiologic agents of central nervous system infections among febrile hospitalized patients in the country of Georgia. PLoS One. 2014 Nov 4;9(11)
2. Dunning JW, Merson L, Rohde GG, Gao Z, Semple MG, Tran D, Gordon A, Olliaro PL, Khoo SH, Bruzzone R, Horby P, Cobb JP, Longuere KS, Kellam P, Nichol A, Brett S, Everett D, Walsh TS, Hien TT, Yu H, Zambon M, Ruiz-Palacios G, Lang T, **Akhvlediani T**; ISARIC Working Group 3, ISARIC Council, Hayden FG, Marshall J, Webb S, Angus DC, Shindo N, van der Werf S, Openshaw PJ, Farrar J, Carson G, Baillie JK. Open source clinical science for emerging infections. Lancet Infect Dis. 2014 Jan;14(1):8-9
3. **Akhvlediani T**, Clark DV, Chubabria G, Zenaishvili O, Hepburn MJ. The changing pattern of human brucellosis: clinical manifestations, epidemiology, and treatment outcomes over three decades in Georgia. BMC Infect Dis. 2010 Dec 9;10:346.
4. **Akhvlediani T**, Shakarishvili R, Tsertsvadze T. The role of imaging studies in CNS infections. Georgian Med News. 2008 Dec;(165):94-8.

6.0 ლიტერატურის მიმოხილვა

ცენტრალური ნერვული სისტემის (ცნს) ინფექციები შეიძლება გამოწვეული იყოს პათოგენების ფართო სპექტრით, რომელიც მოიცავს ვირუსებს, ბაქტერიებს, სოკოებს, პარაზიტებს და ინფექციურ ცილოვან ნაწილაკებს - პრიონებს. აღსანიშნავია, რომ იმუნოკომპეტენტურ და იმუნოკომპრომენტირებულ პაციენტებში ცნს ინფექციების გამომწვევების სპექტრი განსხვავებულია. ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსით (აივ) გამოწვეულმა ინფექციამ, ასევე სხვა მიზეზით გამოწვეულმა იმუნოდეფიციტის მდგომარეობებმა საფუძველი დაუდო ცნს ინფექციების განსაკუთრებულ ჯგუფს, რომელიც მხოლოდ იმუნოდეფიციტის პირობებში გვხვდება.

ბოლო რამდენიმე ათწლეულის განმავლობაში, მნიშვნელოვანი წარმატებები იქნა მიღწეული ცნს ინფექციების პათოგენების შესწავლის მიმართულებით. თავის ტვინის ვიზუალიზაციის და ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის ახალი მეთოდების შემოღებამ შესაძლებელი გახადა ამ დაავადებების ადრეული დიაგნოსტიკა და მკურნალობა. მოლეკულური ბიოლოგიის საშუალებით ნათელი მოეფინა სხვადასხვა პათოგენის ნეიროვირულენტობის თავისებურებებს (15).

ცნს ინფექციების კლინიკური მიმდინარეობა შეიძლება იყოს მწვავე, ქვემწვავე ან პერსისტენტული, რომელიც თავის მხრივ მოიცავს ქრონიკულ, ლატენტურ და ნელ ინფექციებს. ინფექციის მიმდინარეობა დამოკიდებულია პათოგენზე, მის მდებარეობაზე და მასპინძლის იმუნურ სტატუსზე (16).

თავის ტვინი კარგად არის დაცული ფიზიკური ბარიერებით: თავის ქალით და მაგარი გარსით. თუმცა, ამის გამო, ანთების დროს ქსოვილების შეშუპება მძიმე გართულებებთან არის დაკავშირებული. კიდევ ერთი დამცავი საშუალება თავის ტვინისთვის არის ჰემატოენცეფალური ბარიერი, რომელიც კაპილარების კედლის

ენდოთელურ უჯრედებს შორის მჭიდრო შეერთებებით არის წარმოდგენილი, რაც ხელს უშლის ანთებითი უჯრედების, პათოგენების და მაკრომოლეკულების შესვლას სუბარაქნოიდულ სივრცეში. მეორეს მხრივ, თავის ტვინს აქვს რუდიმენტული ლიმფური სისტემა. მიკროგლიას და პერივასკულურ მაკროფაგებს ძირითადი ჰისტოშეთავსების კომპლექსის მოლეკულების გაცილებით ნაკლები ექსპრესია ახასიათებთ. ცნს-ში ნაკლებია მასპინძლის იმუნური სისტემისთვის ანტიგენის მაპრეზენტირებელი უნარი, რაც იმას განაპირობებს, რომ უკვე ცნს-ში შეღწეულ პათოგენს გადარჩენის უფრო დიდი შანსი აქვს (15).

გარკვეული პათოგენების მიერ ჰემატოენცეფალური ბარიერის გარღვევის მექანიზმი კარგად არ არის შესწავლილი. მაგალითად, ცოფის ვირუსი და მარტივი ჰერპესის ვირუსი პერიფერიულ ნერვებს მიყვება და ისე აღწევს ცნს-ს, ხოლო ინკაფსულირებული ბაქტერიები და სოკოები სისხლის გზით აღწევენ ცნს-ს და უჯრედის ზედაპირზე გააჩნიათ ისეთი კომპონენტები, რომლებიც კაპილარების მჭიდრო შეერთებებს შორის გაღწევის უნარს ანიჭებს მათ. ცნს-ის ბუნებრივი პარაზიტები (როგორცაა მაგ. *Naegleria fowleri*) ჯანმრთელი მასპინძლის ცნს-ში ინფილტრაციას ჰემატოენცეფალური ბარიერის ენდოთელურ უჯრედებზე ზემოქმედების გზით ახდენს. ოპორტუნისტული ცნს პარაზიტები (*Toxoplasma gondii*) აინფიცირებენ ცნს-ს იმუნოდეფიციტის მქონე პაციენტებში, რადგან მათი ორგანიზმი ვერ უმკლავდება ჰემატოენცეფალური ბარიერის ენდოთელურ უჯრედებში მიმდინარე ანთებით პროცესს, რის შედეგადაც იზრდება ბარიერის გამავლობა, დიდი მოლეკულები და პარაზიტები აღწევენ ბარიერში და შეიჭრებიან თავის ტვინში.

ცნს ინფექციები დაკავშირებულია ავადობისა და სიკვდილობის მაღალ მაჩვენებელთან. ამ პაციენტების გამოსავლის გასაუმჯობესებლად აუცილებელია სწრაფი დიაგნოსტიკა და გადაუდებელი ჩარევა. ცნს ინფექციების ლაბორატორიული დიაგნოსტიკა აუცილებელია ოპტიმალური მკურნალობისთვის. ლაბორატორიული ტესტების სწორად გამოყენებისა და შერჩევისათვის კი აუცილებელია კლინიკური და

ლაბორატორიული პერსონალის მჭიდრო ურთიერთკავშირი. თავ-ზურგტვინის სითხის (თზტს) დროული აღება და გამოკვლევა მნიშვნელოვან ინფორმაციას გვაძლევს. გარდა უჯრედების რაოდენობის განსაზღვრისა, თზტს იღებება გრამის წესით, სოკოების გამოსავლენად და ხდება მისი ბაქტერიოლოგიური, მიკოლოგიური და მიკობაქტერიული კვლევა. მეტიც, ვირუსული მენინგიტისა და ენცეფალიტის შემთხვევაში, დიაგნოზი შეიძლება დაისვას თზტს სეროლოგიით, ვირუსული დნმ მარკერებით და პოლიმერაზის ჯაჭვური რეაქციით (PCR). ქსოვილის გამოკვლევით დიაგნოზის დასმა დამოკიდებულია იმაზე, თუ სად არის ლოკალიზებული ინფექცია და რამდენად არის შესაძლებელი იმ ადგილის ბიოფსია. ჰისტოლოგია თითქმის ყოველთვის გვაძლევს მინიშნებას გამომწვევ ინფექციურ აგენტზე სპეციალური და იმუნოჰისტოქიმიური შედეგების მეთოდების გამოყენებით, რომლებიც მოწოდებულია კონკრეტული ორგანიზმებისათვის. დიაგნოსტიკების შანსების გაზრდა შესაძლებელია PCR და სხვა მოლეკულური მეთოდების გამოყენებით.

გლობალიზაციის შედეგად, ადგილი აქვს წარსულში არსებული ინფექციური პათოლოგიების ხელახლა აღმოცენებას ისეთ გეოგრაფიულ არეალში, რომლისთვისაც აღნიშნული ინფექციები ადრე არ იყო დამახასიათებელი. გარდა ამისა, დაავადებების გამოვლინებები იცვლება და მათი დიაგნოსტიკა რთულდება კლინიცისტებისა და ლაბორატორიის სპეციალისტებისათვის. მათ შორის ბევრია ზოონოზური ინფექცია, მანამდე არსებული, ან ახლად აღმოცენებული, რომელიც გადალახავს სახეობრივ ბარიერს და აინფიცირებს ადამიანს. აღნიშნული უფრო ადვილად ხდება ისეთ სიტუაციაში, როცა შინაური ცხოველები და ადამიანი ერთმანეთთან მჭიდრო კონტაქტში არიან. ტყეების განადგურება იწვევს ცხოველების ადამიანის საცხოვრებელთან დაახლოებას. ახლად აღმოცენებული ნეიროინფექციის მაგალითია ნიჰა-ვირუსი, რომელმაც 1998 წელს მალაიზიაში ღორების ფერმაში მომუშავე ადამიანებში გამოიწვია მძიმე ენცეფალიტის აფეთქება. დაავადების გადაცემა ხდებოდა ღორის სეკრეტებთან კონტაქტით (17).

ჩვენი კვლევის საგანს წარმოადგენდა მწვავე მენინგიტის და ენცეფალიტის ეტიოლოგიური ფაქტორების ძიება. ქვემოთ განვიხილავთ იმ პათოგენებით გამოწვეული ცნს ინფექციებს, რომლებზედაც ჩვენი კვლევა ჩატარდა.

ვირუსული მენინგიტი არის თავის ტვინის რბილი გარსების ანთება, როგორც ცენტრალური ნერვული სისტემის ინფექციის გამოვლინება. ვირუსული მენინგიტი ხშირად მოიხსენიება, როგორც ასეპტიური მენინგიტი, მაგრამ ეს ტერმინი უფრო ფართო მცნებაა. ასეპტიური მენინგიტი არის დაავადება, რომელსაც ახასიათებს თავის ტვინის გარსების სეროზული ანთება, რასაც როგორც წესი, თან ახლავს მონონუკლეური პლეოციტოზი. ასეპტიური მენინგიტის სინდრომი არ არის გამოწვეული პიოგენური ბაქტერიით (18). მართალია, იგი ჩვეულებრივ ვირუსებითაა გამოწვეული, მისი მიზეზი შეიძლება სხვა ეტიოლოგიაც იყოს, როგორც ინფექციური, ისე არაინფექციური. მაგ. ბრუცელოზური მენინგიტი ასეპტიური მენინგიტია; ასევე არსებობს წამლისმიერი ასეპტიური მენინგიტი (19). ასე რომ, ტერმინი ასეპტიური მენინგიტი აღარ არის ვირუსული მენინგიტის ზუსტი სინონიმი, თუმცა ეს ორი ტერმინი ხშირად ერთმანეთის შემცვლელად გამოიყენება.

გაურთულებელი ვირუსული მენინგიტი, ჩვეულებრივ, თვითგანკურნებადია და სრული გამოჯანმრთელება 7-10 დღეში დგება. თუმცა, როცა ვირუსული ინფექცია რთულდება მენინგოენცეფალიტის ან მენინგომიელიტის სახით, მიმდინარეობა შეიძლება მნიშვნელოვნად გახანგრძლივდეს და დამძიმდეს (20).

ეპიდემიოლოგიური თვალსაზრისით (მაგ. წელიწადის დრო, გეოგრაფიული არეალი, ექსპოზიცია მწერებთან, ადგილობრივ მოსახლეობაში გავრცელებული დაავადებები) და სისტემური გამოვლინებების მიხედვით შესაძლებელია სავარაუდო დიაგნოზის დასმა. თუმცა, მცირე გამონაკლისის გარდა, კლინიკური და ლაბორატორიული მონაცემები, რომელიც მწვავე ვირუსული მენინგიტისთვის არის დამახასიათებელი, არასაკმარისად სპეციფიურია ეტიოლოგიური დიაგნოზის დასასმელად (20).

მკურნალობა დამოკიდებულია მიზეზზე. ვირუსული მენინგიტის შემთხვევათა უმრავლესობაში ფარმაკოლოგიური მკურნალობა არ არსებობს. ამ პაციენტებს დამხმარე თერაპია უტარდებათ, რაც მოიცავს ტკივილგამაყუჩებელ საშუალებებს, ლებინებისსაწინააღმდეგო პრეპარატებს, ინტრავენურ სითხეებს და გართულებების პრევენციას და მკურნალობას.

პოტენციურად, მენინგიტის გამომწვევ ყველა ვირუსს შეუძლია ენცეფალიტის გამოწვევაც. ტერმინი მწვავე ვირუსული ენცეფალიტი გულისხმობს მხოლოდ თავის ტვინის დაზიანებას, გარსების ჩართვის გარეშე, მაგრამ რეალურად ენცეფალიტის დროს მეტ-ნაკლებად ყოველთვის არის სახეზე გარსების დაზიანება. ენცეფალიტის განვითარებაში მნიშვნელობა აქვს მასპინძლის იმუნურ სტატუსს, სპეციფიურ ვირუსულ აგენტს და გენეტიკურ და გარემო ფაქტორებს (21,22). ბოლოდროინდელმა კვლევებმა აჩვენა, რომ წინასწარგანწყობა სხვადასხვა ფორმის ენცეფალიტის განვითარებისადმი (განსაკუთრებით ეს ეხება მარტივი ჰერპესის ვირუსით გამოწვეულ ენცეფალიტს) დაკავშირებულია გარკვეული გენეტიკური ცვლილებების არსებობასთან, კერძოდ: TLR-3 ინტერფერონის, აუტოსომურ-რეცესიული STAT-1-ის უკმარისობა და X-თან შეჭიდური NEMO-ს დეფიციტი (23).

6.1. ენტეროვირუსები და ცნს ინფექცია

ენტეროვირუსები მწვავე მენინგიტის ყველაზე ხშირი მიზეზია - 85%-ში მწვავე ვირუსული მენინგიტი ამ ვირუსებით არის გამოწვეული. ისინი მცირე ზომის უგარსო რნმ ვირუსებია, რომლებიც პიკორნავირუსების (*Picornaviridae* - (“pico” - პატარა, “rna” - რნმ) ოჯახს განეკუთვნება და მრავალი სეროტიპი გააჩნია. მენინგიტის გამოწვევა შეუძლია 50-ზე მეტ ქვეტიპს, მათ შორის ეკოვირუსებს, კოკსაკვირუს A და B-ს, პოლიოვირუსებს და ბევრ სხვა ენტეროვირუსს. არაპოლიო-ენტეროვირუსები ხშირად გვხვდება; ისინი ისეთივე გავრცელებულია, როგორც რინოვირუსები (რომლებიც გაციების ძირითადი გამომწვევეები არიან) (24).

ზოგიერთი ენტეროვირუსი (მაგ. კოკსაკვირუსი B5, ეკოვირუსი 6, 9 და 30) უფრო ხშირად მენინგიტის აფეთქებებს იწვევს, მაშინ როცა სხვები (კოკსაკი A9, B3 და B4) უფრო ენდემურობით ხასითდებიან (25,26).

ენტეროვირუსები მასპინძლის ორგანიზმში, ჩვეულებრივ, ფეკალურ-ორალური გზით შეიჭრებიან, მაგრამ შესაძლებელია რესპირატორული გზით გადაცემაც.

ენტეროვირუსები ზაფხულში და ადრე შემოდგომაზე ყველგან გვხვდებიან; მათი უნარი, გამოიწვიონ ინფექცია თბილ თვეებში არის ძირითადი ფაქტორი, რის გამოც ვირუსული მენინგიტი წელიწადის ამ დროს გვხვდება (24).

ენტეროვირუსები 70 და 71 ხასიათდებიან ძლიერი ნეიტროტროპიზმით და შეუძლიათ, მენინგიტის გარდა გამოიწვიონ მენინგოენცეფალიტი, პოლიომიელიტისმაგვარი პარალიზური სინდრომი და გიენ-ბარეს სინდრომი (27).

2014 წელს მაისის დასაწყისიდან საქართველოში დაიწყო ენტეროვირუსული მენინგიტის აფეთქება, პიკს მიაღწია მაისის მეორე ნახევარში. შემთხვევების მატება თავიდან თბილისში დაიწყო, მაისის მეორე ნახევრიდან შემთხვევები დარეგისტრირდა სხვა რეგიონებში, ხოლო ივლისიდან საქართველოს ყველა რეგიონში დაფიქსირდა. სხვადასხვა ლაბორატორიული ტესტით

იდენტიფიცირებული იყო ენტეროვირუსი, ხოლო ვირუსოლოგიური კვლევით დადგინდა ECHO-30, რომელიც ადრე საქართველოში დაავადებულებიდან გამოყოფილი არ ყოფილა. დაფიქსირდა 1100-ზე მეტი შემთხვევა. შემთხვევათა 80% მოდიოდა 3-15 წლის ასაკობრივ ჯგუფზე. ყველა შემთხვევაში დაავადების მიმდინარეობა იყო საშუალო და მსუბუქი სიმძიმის (28).

6.2. ჰერპესვირუსები და ცნს ინფექცია

ჰერპესვირუსები დიდი ზომის დნმ ვირუსებია. იდენტიფიცირებულია დაახლოებით 130 სხვადასხვა ჰერპესვირუსი. ადამიანისთვის პათოგენურია რვა მათგანი: მარტივი ჰერპესის ვირუსი-1 ანუ herpes labialis (HSV-1), HSV-2 ანუ გენიტალური ჰერპესი, ვარიცელა ზოსტერის ვირუსი (VZV, ანუ HHV-3), ეპშტეინ-ბარის ვირუსი (EBV ანუ HHV4), ციტომეგალოვირუსი (CMV ანუ HHV-5), HHV-6, HHV-7 და HHV-8. ყველა ჰერპესვირუსისთვის დამახასიათებელია ის, რომ მათ შეუძლიათ გამოიწვიონ ლატენტური ინფექცია. მაგალითად, HSV და VZV პერსისტირებს ნეირონულ განგლიებში, ხოლო EBV – B ლიმფოციტებში. ადამიანების ჰერპესვირუსების უმრავლესობა ნეიროტროპულია და იწვევს ცენტრალური და პერიფერიული ნერვული სისტემის მწვავე და ქრონიკულ დაავადებებს (29).

HSV-1-მა შეიძლება გამოწვიოს როგორც მენინგიტი, ისე ენცეფალიტი. ენცეფალიტის სიმპტომები მოიცავს ცხელებას, თავის ტკივილს, ლეთარგიას, გაღიზიანებას, ფოკალურ დეფიციტს, აფაზიას და გულყრებს. ფოკალური სიმპტომატიკა ასახავს ვირუსის რეპლიკაციას და თანმხლებ ანთებას საფეთქლის მედიალურ წილსა და შუბლის წილის ორბიტალურ ნაწილში. საფეთქლის წილის პროგრესირებადმა შემუპებამ შეიძლება გამოიწვიოს ჰერნიაცია თანმხლები დამახასიათებელი სიმპტომებით (ტაქიკარდია, ჰიპერვენტილაცია, დეკორტიკაციული და შემდეგ

დეცერებრაციული რიგიდობა, გუგის გაფართოება). გადარჩენილ პაციენტებში შეიძლება პერმანენტულად დარჩეს გულყრები, შეცვლილი მენტალური სტატუსი, აფაზია ან მოტორული დეფიციტი. აციკლოვირით მკურნალობის შემოსვლამდე HSV-1 ენცეფალიტის მქონე პაციენტების უმრავლესობა იღუპებოდა.

HSV-1 ენცეფალიტის დროს თზტს ჩვეულებრივ, პათოლოგიურია, პაციენტთა 90%-ში აღინიშნება პლეოციტოზი (მონონუკლეური პლეოციტოზი - საშუალოდ 200 უჯრედი/მმ³), მაგრამ მისი არარსებობა ენცეფალიტს არ გამორიცხავს. არჩევითი დიაგნოსტიკის მეთოდია თზტს-ში HSV-1-ის დნმ-ის აღმოჩენა PCR-ით (30), თუმცა დაავადების ადრეულ ეტაპზე შედეგი შეიძლება უარყოფითი იყოს (31).

პირველადი HSV-1 ინფექცია შეიძლება კანის ან ლორწოვანის დაზიანებით მიმდინარეობდეს, ან ასიმპტომური იყოს. ვირუსი რეპლიცირდება შეჭრის ადგილას, ჩვეულებრივ, პირის ღრუს ან გენიტალურ ლორწოვან გარსში, რასაც მივყავართ სენსორული ნერვების ინფიცირებასთან. შემდეგ ვირუსის ტრანსპორტირება ხდება რეგიონულ განგლიებში და იქ პერსისტირებს. მექანიზმი, რომლითაც HSV-1 აინფიცირებს ცნს-ს და იწვევს ენცეფალიტს, ბოლომდე გარკვეული არ არის. ვირუსის მიერ უპირატესად შუბლის წილის ორბიტალური ნაწილის და საფეთქლის მედიალური წილის დაზიანება მიუთითებს, რომ ვირუსი შეიძლება ვრცელდებოდეს ცხვირის ლორწოვანიდან დაცხრილული ფირფიტისა და ცხავის ძვლის გავლით წინა ფოსოში. ასევე შეიძლება ლატენტური ვირუსი ვრცელდებოდეს სამწვერა ნერვის განგლიიდან ტენტორიული ნერვების გავლით, რომლებიც აინერვირებენ წინა და შუა ფოსოებს (32, 33). ცნს-ის დაზიანების გარდა HSV-1 ხშირად არის ბელის დამბლის მიზეზი (34).

მკურნალობა წარმოებს ანტივირუსული პრეპარატით - აციკლოვირით. ჰერპეს-ენცეფალიტზე ეჭვის შემთხვევაში მოწოდებულია ემპირიული თერაპიის დაწყება აციკლოვირით დიაგნოზის დადასტურებამდე, რადგან ეს პრეპარატი ნაკლებად ტოქსიურია, გვიან დაწყებულმა მკურნალობამ კი შეიძლება დაავადების პროგნოზი

გააუარესოს. მკურნალობაში ასევე გამოიყენება ანტიკონვულსანტები და დიურეზული საშუალებები. მოზრდილებში სტანდარტული მკურნალობაა ინტრავენური აციკლოვირი 10 მგ/კგ სამჯერ დღეში 13-21 დღის განმავლობაში. ზოგჯერ სტეროიდებიც ინიშნება, მაგრამ მათი ეფექტურობის შესახებ აზრთა სხვადასხვაობაა (29).

HSV-2 იწვევს გენიტალურ ჰერპესს. მისი ნევროლოგიური გართულებები მოიცავს ასეპტიურ მენინგიტს, ენცეფალიტს და მორეციდივე რადიკულოპათიას. იმუნოკომპრომენტირებულ პაციენტებში HSV-2 ასევე იწვევს მიელიტს. HSV-2 ნეიროინფექციის მქონე პაციენტების დიდ ნაწილს ანამნეზში გენიტალური ჰერპესი არ აღენიშნებათ. HSV-2 ენცეფალიტი უფრო ხშირად ახალშობილებში გვხვდება, უფრო იშვიათია იმუნოდეფიციტის მქონე პაციენტებში. განსხვავებით HSV-1 ინფექციისთვის დამახასიათებელი ფოკალური დაზიანებებისგან, HSV-2 ენცეფალიტი დიფუზურია (35). მკურნალობა იგივეა, რაც HSV-1 ინფექციის დროს.

VZV იწვევს ჩუტყვავილას (ვარიცელა), რის შემდეგაც ვირუსი ლატენტურ მდგომარეობაში რჩება კრანიალურ ნერვებში, დორზალურ ფესვებსა და ავტონომიური ნერვული სისტემის განგლიებში. ათწლეულების შემდეგ, მანჰინძლის დაქვეითებული VZV-სპეციფიური იმუნიტეტი იწვევს ვირუსის რეაქტივაციას, რაც ჰერპეს-ზოსტერის მიზეზი ხდება (შემომსარტყველელი ლიქენი), რომელსაც ახასიათებს ტკივილი და გამონაყარი 1-3 დერმატომის ზონაში და რომელსაც ხშირად მოყვება პოსტჰერპესული ნევრალგია (36, 37, 38).

ბოლოდროინდელმა კვლევებმა აჩვენა, რომ VZV-ს რეაქტივაციით გამოწვეული ცნს-ის გართულებები უფრო ხშირია, ვიდრე აქამდე ეგონათ (39). ენტეროვირუსისა და HSV-2-ის შემდეგ, VZV ვირუსული მენინგიტის ყველაზე ხშირი მიზეზია. მისი სიხშირე 5-დან 29%-მდეა (40-42). VZV-მ შეიძლება ასევე გამოწვიოს ენცეფალიტი. დიფერენცირება VZV და HSV ინფექციებს შორის, თუ ინფექციას წინ არ უსწრებს ტიპიური გამონაყარი, ძალიან რთულია მხოლოდ კლინიკური გამოვლინებების

საფუძველზე (43). მოლეკულური დიაგნოსტიკის მეთოდების შემოღების შემდეგ გაიზარდა VZV-ით გამოწვეული მენინგიტისა და ენცეფალიტის სიხშირე (44).

EBV ინფექცია ხშირი და მსუბუქად მიმდინარე ვირუსული დაავადებაა ბავშვებში - ინფექციური მონონუკლეოზის სახით. ზოგიერთ შემთხვევაში იგი ცნს-ის სხვადასხვა დაზიანებით გამოვლინდება, როგორცაა მენინგოენცეფალიტი, ცერებრიტი, განივი მიელიტი, ნეიროფსიატრიული სინდრომი, გიენ-ბარეს სინდრომი და კრანიალური ნერვების დამბლა (45). მენინგიტი და ენცეფალიტი ამ გართულებებს შორის ყველაზე ხშირია (46). ენცეფალიტის დროს სიმპტომებია შეცვლილი ცნობიერება, მენინგეალური ნიშნები, ბულბური, ნათხემის სიმპტომები და კრანიალური ნერვების დამბლა (47).

6.3. ყბაყურას ვირუსი და ცნს ინფექცია

პარამიქსოვირუსების ოჯახის წარმომადგენელი, ყბაყურას ვირუსი მენინგიტის და ენცეფალიტის ერთ-ერთი ყველაზე დიდი ხნის მანძილზე ცნობილი მიზეზია (48).

ვაქცინაციის ეპოქაში, ყბაყურას ინციდენტობა მნიშვნელოვნად არის შემცირებული და 100,000 პოპულაციაში 1 შემთხვევაა მაგ. აშშ-ში.

მიუხედავად ამისა, აფეთქებები ხდება ვაქცინირებულ პოპულაციაშიც, მათ შორის დიდი ეპიდემია მოხდა გაერთიანებულ სამეფოში, რომელმაც პიკს მიაღწია 2005 წელს. რამდენიმე აფეთქება იყო ამერიკის ცენტრალურ-დასავლეთ ნაწილში 2006 წელს (49, 50). ამასთანავე, ყბაყურა ჯერ კიდევ არის მენინგიტის და მენინგოენცეფალიტის მიზეზი შემთხვევათა 10-20%-ში ისეთ გეოგრაფიულ არეალში, სადაც ვაქცინა ადვილად ხელმისაწვდომი არ არის.

16-21 წლის ასაკის მამაკაცები ინფექციის განვითარების უფრო მაღალი რისკის ქვეშ არიან. თანაფარდობა მამაკაცი/ქალს შორის 3:1-ზეა.

შემთხვევათა კლასტერები აღინიშნება სკოლებსა და კოლეჯებში ზამთრის თვეებში.

თანმხლები პაროტიტი კლინიკური დიაგნოზის დასმაში გვხვდება, მაგრამ ცნს-ის ინფექციის შემთხვევათა ნახევარში ეს სიმპტომი არ გვხვდება.

12 000 არავაქცინირებული ბავშვის კოჰორტულმა კვლევამ ჩრდილოეთ ფინეთში გამოავლინა, რომ ყბაყურას მენინგოენცეფალიტი ყველა ვირუსული ცნს ინფექციის 40.9%-ის მიზეზი იყო. ასევე ინგლისსა და იაპონიაში ყბაყურა ასეპტიური მენინგიტის მნიშვნელოვანი მიზეზია (51).

2003 წელს, ასეპტიური მენინგიტის ეპიდემიამ წითელა-წითურა-ყბაყურა (MMR) ვაქცინაციის შემდეგ მსოფლიოს მრავალ ქვეყანაში (მათ შორის, ბრაზილია და გაერთიანებული სამეფო), საფუძველი ჩაუყარა ვაქცინების უსაფრთხოების გლობალური საკონსულტაციო კომიტეტის შექმნას და მის მიერ ვაქცინებით გამოწვეული ყბაყურა მენინგიტების შესწავლას (52). ამავე დროს, კომიტეტმა განაცხადა, რომ ყბაყურის ვაქცინის ზოგიერთი შტამები (ურაბე, ლენინგრად-ზაგრები და ლენინგრადი-3 შტამები) პოსტვაქცინური ასეპტიური მენინგიტის უფრო მაღალ ინციდენტობასთან იყვნენ დაკავშირებული.

2006 წელს, კომიტეტმა დაასკვნა, რომ საერთაშორისო ლიტერატურის მიმოხილვამ ვერ მოიტანა სასურველი შედეგი და საჭირო იყო შემდგომი კვლევების წარმოება (53). და მაინც, ვაქცინაში ყბაყურას კომპონენტები შეიცვალა და მთელ მსოფლიოში მოხდა ვაქცინების განახლება.

კლინიკურად ყბაყურასმიერი ცნს ინფექციის გარჩევა სხვა ვირუსული ინფექციისგან რთულია. საქართველოში არასოდეს შესწავლილა ამ ინფექციის ინციდენტობა, ნაწილობრივ იმის გამო, რომ არ იყო ხელმისაწვდომი მოლეკულური დიაგნოსტიკის მეთოდი, რომელიც არჩევის მეთოდია ამ შემთხვევაში.

6.4. არბოვირუსები და ცნს ინფექცია

არბოვირუსები შედგება სხვადასხვა ოჯახის 500-ზე მეტი ვირუსისაგან. მათი საერთო სახელწოდება „არ-ბო“ ანუ arthropod-borne ნიშნავს ფეხსახსრიანებით გადამდებს. კერძოდ ეს არის სისხლისმწოველი მწერები - კოლოები ან ტკიპები.

რადგან ვექტორთან ექსპოზიზია აუცილებელია ვირუსის გადაცემისთვის, ინფექციის სიხშირე მაქსიმალურია ზაფხულში და ადრეულ შემოდგომაზე.

ყველაზე ხშირი კლინიკური გამოვლინებაა მენინგოენცეფალიტი და არა სუფთა მენინგიტი.

გულყრები არბოვირუსული მენინგიტის დროს უფრო ხშირია, ვიდრე ნებისმიერი სხვა ჯგუფის ვირუსებით გამოწვეული მენინგიტის დროს.

ზოგიერთი არბოვირუსი არჩევითად აავადებს გარკვეული ასაკობრივი ჯგუფის ადამიანებს.

არბოვირუსებიდან მსოფლიოში განსაკუთრებულ ყურადღებას იმსახურებს დასავლეთ ნილოსის ვირუსი (WNV) - ფლავივირუსი, რომელიც ადამიანს ძირითადად კოლოს ნაკბენით გადაეცემა. ეს ვირუსი ამერიკაში 1999 წელს გამოჩნდა და სწრაფად გახდა ეპიდემიის მიზეზი 2002 წელს, 4000-ზე მეტი შეტყობინებული შემთხვევით. 2008 წელს 1356 შემთხვევა დაფიქსირდა (54). დასავლეთ ნილოსის ვირუსით გამოწვეული ინფექცია ხშირად ასიმპტომურია ან ვლინდება როგორც მსუბუქი დაავადება არასპეციფიური ცხელებით, მიალგიით, და დაღლილობით. თუმცა, 150 შემთხვევიდან ერთში ვითარდება მძიმე დაავადება ნერვული სისტემის ჩართვით. ამასთან, ენცეფალიტი უფრო ხშირად გვხვდება, ვიდრე მენინგიტი. ნეიროინვაზიური დაავადება უფრო ხშირად აღინიშნება ასაკოვან პაციენტებში.

საქართველოში WNV დაფიქსირებული არ არის. თუმცა, ფიქსირდება რუსეთში (55), რუმინეთში და ევროპის სხვა ქვეყნებში (56). ახლახან რუსულენოვან ლიტერატურაში

გამოქვეყნებულ სტატიაში WNV მითითებულია, როგორც ერთ-ერთი შესაძლო ახლად აღმოცენებული ინფექცია აფხაზეთში (57). თუმცა, ეს მოსაზრება რამდენად სანდო კვლევებს ეფუძნება, უცნობია.

ჩვენს გეოგრაფიულ არეალში ერთ-ერთი საინტერესო და აქტუალური არბოვირუსებიდან არის კიდევ ერთი ფლავივირუსი - ტკიპისმიერი ენცეფალიტის ვირუსი. ვირუსის გადაცემა ძირითადად ტკიპის ნაკბენიდან ხდება, თუმცა შესაძლებელია გადაცემა არაპასტერიზებული რძის მიღების შედეგადაც. ვირუსის გადამტანია *Ixodes ricinus* და *Ixodes persulcatus* (61). საინტერესოა, რომ საქართველოში *ixodes ricinus* 67 სხვადასხვა ადგილას არის აღმოჩენილი (62). ბოლო რამდენიმე ათწლეულის განმავლობაში დაავადების ინციდენტობა იზრდება ევროპისა და აზიის ბევრ ქვეყანაში. ევროპასა და აზიაში წელიწადში 10 000-15 000 შემთხვევის შეტყობინება ხდება (58). დაავადება ენდემურია ციმბირში, შორეულ აღმოსავლეთში, ევროპის 27 ქვეყანაში, მათ შორის, ავსტრიაში, სლოვენიაში, ესტონეთსა და ლატვიაში (63). შემთხვევათა უმრავლესობა ტკიპების აქტიურობის პერიოდში აღინიშნება, ცენტრალურ ევროპაში ეს არის აპრილიდან ნოემბრამდე პერიოდი (59-61). ტკიპისმიერი ენცეფალიტი უფრო ხშირია ზრდასრულებში, უფრო საშუალო ასაკს გადაცილებულებში, ვიდრე ბავშვებში. დაავადების კლინიკური სპექტრი მოიცავს მდგომარეობებს მსუბუქი მენინგიტიდან მძიმე მენინგოენცეფალიტამდე, დამბლით ან მის გარეშე. თუმცა, უმრავლეს შემთხვევაში ინფექცია უსიმპტომოდ ჩაივლის (70-98%-ში). ინკუბაციური პერიოდი 7-14 დღეა ტკიპის ნაკბენის შემთხვევაში და რამდენიმე დღე - ალიმენტარული გზით ინფიცირების შემთხვევაში (64). იშვიათი კლინიკური გამოვლინებებია დაავადების აბორტული ფორმა და ქრონიკული მოპროგრესირე ფორმა. პოსტ-ენცეფალიტური სინდრომი, რომელიც იწვევს ხანგრძლივ ავადობას და აქვეითებს სიცოცხლის ხარისხს, ვითარდება მწვავე ტკიპისმიერი ენცეფალიტის გადატანის შემდეგ პაციენტთა 50%-ში. დაავადებას აქვს ორფაზიანი მიმდინარეობა: საწყისი ფაზა ემთხვევა ვირუსემიის პერიოდს, არასპეციფიური სიმპტომებით (ცხელება, თავის ტკივილი, ართრალგია, მიალგია)

ხასიათდება და 2-7 დღე გრძელდება. ამას მოჰყვება გაუმჯობესება და შემდეგ დგება მეორე ფაზა: მოზრდილი პაციენტების 50%-ში ეს არის მენინგიტი, 40%-ში - მენინგოენცეფალიტი, და 10%-ში მენინგოენცეფალომიელიტი (59). კლინიკური მიმდინარეობა და გამოსავალი დამოკიდებულია ტკიპისმიერი ენცეფალიტის ვირუსის ქვეტიპზე (ევროპული ქვეტიპით გამოწვეული დაავადება უფრო მსუბუქი მიმდინარეობით ხასიათდება, ვიდრე დაავადება გამოწვეული ციმბირული და შორეული აღმოსავლეთის ქვეტიპებით), პაციენტის ასაკზე (რაც უფრო ასაკოვანია პაციენტი, მით უარესია პროგნოზი) და მასპინძლის გენეტიკურ ფაქტორებზე. რადგან კლინიკური ნიშნები და სისხლის და თზტს-ის ლაბორატორიული ტესტები არასპეციფიურია, დიაგნოზი უნდა დადასტურდეს მიკრობიოლოგიური კვლევით. რუტინულად, ტკიპისმიერი ენცეფალიტის ლაბორატორიული კონფირმაცია ხდება ენზიმური იმუნოსორბენტული ანალიზით IgM და IgG ანტისხეულების აღმოჩენით შრატში და თზტს-ში. თზტს-ში PCR კვლევით ვირუსი არ აღმოჩნდება, რადგან მენინგიტის და ენცეფალიტის გამოვლენისას, ანუ დაავადების მეორე ფაზაში, ვირუსი სისხლში და თზტს-ში აღარ არის (65). ტკიპისმიერი ენცეფალიტის სპეციფიური ანტივირუსული მკურნალობა არ არსებობს. ვაქცინაციას შეუძლია დაავადების ეფექტური პრევენცია და ნაჩვენებია ადამიანებში, რომლებიც ცხოვრობენ ან სტუმრობენ ტკიპისმიერი ენცეფალიტის ენდემურ კერებს. საქართველოში ტკიპისმიერი ენცეფალიტის ვირუსით გამოწვეული დაავადებების არსებობა მოსალოდნელია, მაგრამ აქამდე დაფიქსირებული არ არის.

არსებობს სხვა არბოვირუსებიც, მათ შორის, სენტ ლუისის ენცეფალიტის ვირუსი, იაპონური ენცეფალიტის ვირუსი და ა.შ., რომლებიც შესაბამის გეოგრაფიულ არეალში სერიოზულ პრობლემას წარმოადგენენ, მაგრამ საქართველოში გავრცელებული არ არის.

ახლად აღმოცენებულ არბოვირუსებს შორის უნდა განვიხილოთ ტოსკანის ვირუსი, რომელიც ბუნიავირიდეს ოჯახის წარმომადგენელია და კოლოთი გადაეცემა.

მიჩნეულია, რომ ეს ვირუსი 2000 წლიდან ფართოდ გავრცელდა ევროპის ქვეყნებში, განსაკუთრებით, ხმელთაშუა ზღვის ქვეყნებში, მათ შორის, საბერძნეთში და თურქეთში. თბილ თვეებში ტოსკანის ვირუსი მენინგიტის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მიზეზს წარმოადგენს თავისი გავრცელების არეალში, ენტეროვირუსის და ჰერპესვირუსების შემდეგ. საინტერესოა ამ ვირუსის საქართველოში გავრცელების საკითხი და მისი როლი ნეიროინფექციაში.

6.5. ბაქტერიული მენინგიტი

მწვავე ბაქტერიული მენინგიტი მძიმე და პოტენციურად სიცოცხლისათვის საშიში დაავადებაა, რომელიც დაახლოებით ათჯერ უფრო ხშირია განვითარებად ქვეყნებში და მკურნალობის გარეშე თითქმის ყოველთვის ფატალურად მთავრდება (67, 68). პროგნოზი დამოკიდებულია იმაზე, თუ რამდენად სწრაფად დაიწყება ანტიბიოტიკოთერაპია (69). დამატებითი პროგნოზული ფაქტორებია მალნუტრიცია, ანტიბიოტიკორეზისტენტობა, აივ ინფექცია. ვაქცინაციის შემოღებამდე, ბაქტერიული მენინგიტის ყველაზე ხშირი მიზეზი იყო სამი ბაქტერია: *Haemophilus influenzae* ტიპი B (HiB), *neisseria meningitidis* და *streptococcus pneumoniae*. ეფექტური იმუნიზაციის შემოღებამდე, ეს სამი ბაქტერია მენინგიტის შემთხვევათა 80%-ზე მეტს იწვევდა ინდუსტრიულ ქვეყნებში (70).

ყველაზე მნიშვნელოვანი მკურნალობაში არის ანტიმიკრობული მკურნალობის დროული დაწყება, რადგან მკურნალობის ნებისმიერი დაგვიანება დაკავშირებულია გაზრდილ ავადობასა და სიკვდილიანობასთან. ბაქტერიული მენინგიტის მქონე 6 კვირაზე დიდ და 6 წელზე ნაკლები ასაკის მქონე პაციენტებში მკურნალობა უნდა დაიწყოს ცეფოტაქსიმით ან ცეფტრიაქსონით. დამატებითი ანტი-ანთებითი მკურნალობის შესახებ არაერთგვაროვანი აზრი არსებობს.

Haemophilus influenzae ტიპი B (HiB)-თ გამოწვეული ცნს ინფექცია: იმ ქვეყნებში, სადაც Hib-ის საწინააღმდეგო იმუნიზაცია ეფექტურად ხორციელდება, Hib მენინგიტის ინციდენტობა (ასევე Hib-თან ასოცირებული სეფსისი და პნევმონია) 87-90%-ით არის შემცირებული (70).

Haemophilus-ის სახეობები მცირე ზომის, პლემორფული, გრამ-უარყოფითი აერობული ან ფაკულტატური ანაერობული კოკობაცილებია. ადამიანი ერთადერთი მასპინძელია. არსებობს *Haemophilus*-ის ინკაფსულირებული და არაინკაფსულირებული შტამები. ინკაფსულირებულ შტამებს შორის, Hib ყველაზე ვირულენტურია. *Haemophilus* ინფექციების უმრავლესობა ინკაფსულირებული შტამებით, კონკრეტულად Hib-ით არის გამოწვეული. არაინკაფსულირებული შტამები ძალიან იშვიათად იწვევს ბაქტერიემიას, მაგრამ შეუძლიათ სისტემური ინფექციის გამოწვევა ცერებროსპინალური სითხის შუნტის არსებობის, ჰემატოენცეფალური ბარიერის პოსტტრავმული დაზიანების, ცენტრალური ნერვული სისტემის იმპლანტების არსებობის შემთხვევაში (71).

ეფექტური იმუნიზაციის შემოღებამდე, Hib მსოფლიოში წელიწადში იწვევდა 2.2 მილიონ შემთხვევას მათ შორის 300,000-400,000 სიკვდილის შემთხვევას. არაიმუნიზებულ პოპულაციაში, Hib 5 წლამდე ბავშვებში მენინგიტის ყველაზე ხშირი მიზეზია (73). 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში Hib მენინგიტის წლიური ინციდენტობა ავსტრიაში არის 9 შემთხვევა 100 000 მოსახლეზე, ესპანეთში - 6 შემთხვევა 100,000 მოსახლეზე (74), რუმინეთში - 8 შემთხვევა 100 000 მოსახლეზე (75), ხოლო საბერძნეთში - 8 შემთხვევა 100 000 მოსახლეზე. ირანში, იორდანია და უზბეკეთში ვაქცინაციამდე დაფიქსირებული ინციდენტობა იყო 15 შემთხვევა 100 000 მოსახლეზე (76). ვაქცინაცია მეტად ეფექტური აღმოჩნდა. მაგ. გამბიაში ვაქცინაციამდე ინციდენტობა იყო 60 შემთხვევა 100 000 მოსახლეზე და ჩამოვიდა 0-ზე (77).

მსოფლიოში Hib მენინგიტის შემთხვევათა 95% 1 წლამდე ბავშვებში აღინიშნება (72). Hib მენინგიტს ახასიათებს ბიმოდალური სეზონურობა - პირველი პიკი აღინიშნება ივნისში, ხოლო მეორე - სექტემბერ-ოქტომბერში. ეს სეზონური პატერნი განსხვავდება დანარჩენი ორი ძირითადი ბაქტერიული პათოგენისგან - *N. meningitidis* და *S. pneumoniae*, რომლებიც ძირითადად, ზამთრის თვეებში იწვევენ მენინგიტს (77).

Hib მენინგიტით გამოწვეული სიკვდილობა 15-20%-მდეა და უფრო მაღალია 2 თვემდე ასაკის ბავშვებში (72). მნიშვნელოვანია რეზისტენტული შტამების პრობლემა, რაც დაახლოებით 3-ჯერ ზრდის ინციდენტობის მაჩვენებელს (77).

Hib მენინგიტის დროს შერჩევის პრეპარატი ბავშვებში, რომელთა ასაკი 6 კვირაზე მეტი და 6 წელზე ნაკლებია, არის მესამე თაობის ცეფალოსპორინები (ცეფოტაქსიმი ან ცეფტრიაქსონი), ინტრავენურად (78).

საინტერესოა დამოკიდებულება დამატებით კორტიკოსტეროიდულ თერაპიასთან. ექსპერიმენტულმა და პათანატომიურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ მასპინძლის იმუნური პასუხი ბაქტერიის ლიზისის კომპონენტებზე და სხვა ეპიტოპებზე მნიშვნელოვან როლს თამაშობს ბაქტერიული მენინგიტის პათოგენეზზე. გარდა ამისა, ექსპერიმენტულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ კორტიკოსტეროიდები შეიძლება მნიშვნელოვნად ამცირებდნენ მენინგიტის მქონე ინდივიდებში ნევროლოგიური ნარჩენი მოვლენების პრევალენტობას (77).

კლინიკური კვლევების უმრავლესობაში, მეტა ანალიზის ჩათვლით, ნაჩვენებია, რომ დექსამეტაზონის ადრეული გამოყენება დაკავშირებულია უკეთეს გამოსავალთან, განსაკუთრებით სმენის დაკარგვის თავიდან აცილების თვალსაზრისით. ბოლო ორი კვლევა, რომლებიც ამასთან დაკავშირებით ჩატარდა, ერთმანეთთან კორელაციაში არ იყო. ერთი იყო რეტროსპექტული კვლევა, რომელშიც სტეროიდებით ნამკურნალები ბავშვები უფრო მძიმე პაციენტები იყვნენ და ხელოვნური ვენტილაცია დასჭირდათ

მკურნალობის პროცესში. მეორე კვლევა იყო პროსპექტული კვლევა მალავიდან და ბავშვებს შორის სქარბობდნენ აივ-ინფიცირებულები. ორივე კვლევამ ხაზგასმით აჩვენა ორი მნიშვნელოვანი დეტალი: (1) სტეროიდების ადრეული შეყვანა (ანტიბიოტიკების პირველ დოზამდე ან მასთან ერთად) ეფექტურია და (2) სტეროიდების გამოყენებას მძიმე ნევროლოგიური დეფიციტის განვითარების შემდეგ მნიშვნელოვანი სარგებელი არ აქვს. რეკომენდებული დოზა არის 0.15 მგ/კგ, ყოველ 6 საათში პირველი ორი დღის განმავლობაში (79).

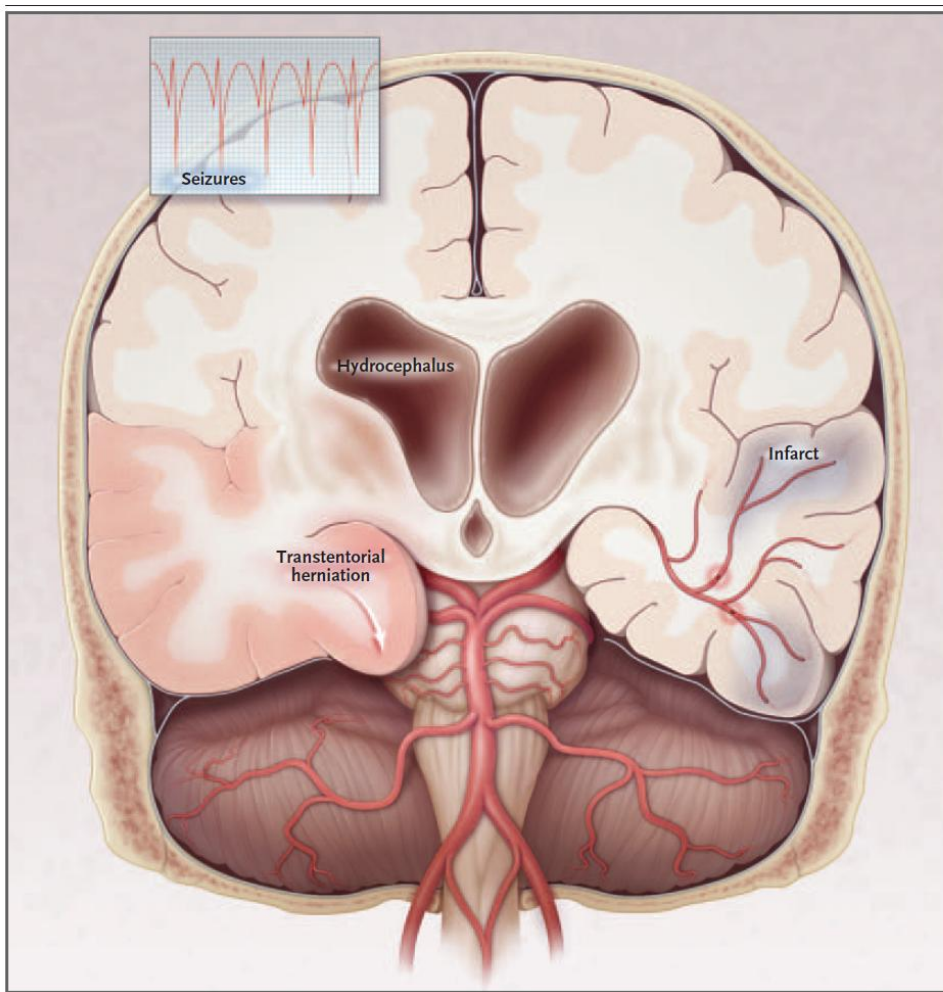
Hib მენინგიტის ზოგიერთი ნარჩენი მოვლენა გარდამავალია; სხვები იწვევენ ქრონიკულ ან პერმანენტულ პრობლემებს. მიუხედავად ადექვატური მკურნალობისა, 20-40%-ში ბავშვს შეიძლება მუდმივი ნარჩენი მოვლენა აღენიშნოს. ზოგიერთი კვლევა გვიჩვენებს, რომ დეფიციტი რჩება გადარჩენილთა 50%-ში. მუდმივი დეფიციტი უფრო ხშირია მკურნალობის დაგვიანებით დაწყებისას და ნაკლებად ეფექტური ანტიბიოტიკებით მკურნალობისას. ნარჩენი მოვლენები შემდეგია: გულყრები და ეპილეფსია, სმენის დაქვეითება, კრანიალური ნერვების დეფიციტი, ატაქსია, ჰემიპარეზი, კოგნიტიური და ქცევითი დარღვევები.

Neisseria meningitides-ით გამოწვეული ცნს ინფექცია: პაციენტების უმრავლესობა, რომლებსაც აქვთ მენინგოკოკური მენინგიტი, რომელიც გრამ-უარყოფითი დიპლოკოკით, *Neisseria meningitidis*-ით არის გამოწვეული, სრულიად გამოჯანმრთელდება, თუ შესაბამისი ანტიბიოტიკოთერაპია სწრაფად იქნება დაწყებული. ამის მიუხედავად, დაავადება ასოცირებულია მნიშვნელოვან სიკვდილიანობასთან და პერსისტენტულ ნევროლოგიურ დეფიციტთან, განსაკუთრებით ახალშობილებში და ბავშვებში (80).

მენინგოკოკებს მრავალი სეროჯგუფი გააჩნიათ. ევროპასა და ამერიკაში მენინგოკოკური დაავადების გამოწვევი ძირითადი აგენტი არის სეროჯგუფი B, რომელსაც სიხშირით მოჰყვება სეროჯგუფი C. ისტორიულად, სეროჯგუფი A იყო ეპიდემიური მენინგოკოკური დაავადების ძირითადი მიზეზი და აფრიკასა და

აზიაში კვლავ რჩება მენინგოკოკური მენინგიტის ძირითად მიზეზად (81). აფრიკაში, „მენინგიტის სარტყელში“ (სავანის რეგიონი რომელიც გადაჭიმულია აღმოსავლეთით ეთიოპიიდან დასავლეთით სენეგალამდე), ეს დაავადება ხშირად აღინიშნება ეპიდემიების სახით ცხელი და მშრალი სეზონის დროს (დეკემბრიდან მარტამდე) (82).

მენინგოკოკური ბაქტერიული მენინგიტის ადრეული გართულებები მოიცავს გულყრას, მომატებულ ქალასშიდა წნევას, ვენურ თრომბოზს, საგიტალური სინუსის თრომბოზს და ჰიდროცეფალიას. მწვავე მენინგიტის დროს ჰერნიაციის რისკი დაახლოებით 6-8%-ია (80) (სურათი 1).



სურათი 1. ბაქტერიული მენინგიტის მწვავე ინტრაკრანიალური გართულებები

(Van den Beek et al. N Engl J Med 2006; 354:44-53)

ფულმინანტური მენინგოკოკემიის დროს, შეიძლება განვითარდეს მძიმე დისემინირებული სისხლძარღვშიდა შედედება, რაც იწვევს ჰემორაგიულ დიათეზს სისხლჩაქცევებით ფილტვებში, საშარდე გზებში და კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში. იშვიათი გართულებებია სეფსისური ართრიტი, ჩირქოვანი პერიკარდიტი, ენდოფთალმიტი და პნევმონია. მოგვიანებითი გართულებებია ჰიდროცეფალია (შეიძლება გამოვლინდეს, როგორც სიარულის გაძნელება, მენტალური სტატუსის ცვლილება, შეუკავებლობა) და სმენის დაკარგვა (83).

პროგნოზი დამაკმაყოფილებელია, თუ პაციენტს არ აქვს ფოკალური ნევროლოგიური დეფიციტი და სტუპოროზული ან კომატოზური მდგომარეობა. მენინგოკოკური დაავადების პროგნოზი ცუდია, თუ მას თან ახლავს სეპტიცემიური კომპონენტი.

მიმდინარე წელს, FDA-ის მიერ დამტკიცებული იქნა პირველი ვაქცინა სეროჯგუფი B-ის მენინგოკოკის წინააღმდეგ. აქამდე არსებული ვაქცინები ფარავდნენ ხუთი ძირითადი სეროჯგუფიდან მხოლოდ ოთხს (A, C, W, Y) (84, 85).

მენინგოკოკური მენინგიტი ხასიათდება ძლიერი თავის ტკივილით, ცხელებით, გულისრევით, ღებინებით, ფოტოფობიით, კისრის კუნთების რიგიდობით. ლეთარგია ან ძილიანობა ხშირად აღინიშნება, სტუპორი და კომა ნაკლებად ხშირია. მენინგოკოკური ინფექციის უფრო მძიმე, მაგრამ ნაკლებად ხშირი ფორმაა მენინგოკოკური დაავადება, რომელსაც ახასიათებს ცირკულატორული კოლაფსი და ჰემორაგიული გამონაყარი (80).

მცირე ასაკის ბავშვებში მენინგოკოკური მენინგიტი შეიძლება გამოვლინდეს შემდეგნაირად: ქვემწვავე ინფექცია, რომელიც პროგრესირებს რამდენიმე დღის განმავლობაში; გაღიზიანებადობა, შეუპოვარი ღებინება, გულყრები, ჩვეულებრივ ფოკალური დასაწყისით, პირველი რამდენიმე დღის განმავლობაში; ვოტერჰაუს-

ფრიდრეკსენის სინდრომი - ახასიათებს დიდი პეტეჩიური სისხლჩაქცევები კანზე და ლორწოვან გარსებზე, ცხელება, სეპტიური შოკი და დისემინირებული სისხლძარღვშიდა შედედება; თანდათანობითი დასაწყისი - ახალშობილებში კისრის კუნთების რიგიდობა შეიძლება არ იყოს (80).

ბავშვებში, მაშინაც კი, როცა კონვულსიური ეპილეფსიური სტატუსი და ცხელება სახეზეა, მწვავე ბაქტერიული მენინგიტის სურათი შეიძლება, არ ჩანდეს.

თზტს-ის ლაბორატორიული კვლევა ჩვეულებრივ ადასტურებს მენინგიტის არსებობას. ტიპური გამოვლინებებია გაზრდილი წნევა, პოლიმორფულბირთვიანი ლეიკოციტების პლეოციტოზი (10-10 000 ლეიკოციტი/მკლ, უპირატესად ნეიტროფილები), გლუკოზის დაქვეითებული კონცენტრაცია (<45 მგ/დლ), გაზრდილი ცილა (>45 მგ/დლ) (86).

დამატებით შეიძლება გაკეთდეს თზტს-ის და სისხლის ბაქტერიოლოგიური კვლევა *N. meningitidis*-ის იდენტიფიცირებისათვის, ასევე ბაქტერიის ანტიბიოტიკომგრძობელობის განსაზღვრა; PCR - დიაგნოზის დადასტურებისათვის.

ნეიროვიზუალიზაცია: თუ ცნობიერება შეცვლილია, აღინიშნება მხედველობის ნერვის დისკის შეშუპება, ფოკალური ნევროლოგიური დეფიციტი და/ან ფოკალური ან გენერალიზებული გულყრები, საჭიროა ჩატარდეს კომპიუტერული ტომოგრაფია. მაგნიტურ-რეზონანსულ ტომოგრაფიას კონტრასტით უპირატესობა აქვს CT-თან შედარებით, რადგან MRI უკეთესად აჩვენებს თავის ტვინის შეშუპებას და იშემიას (86).

ელექტროენცეფალოგრაფია ხანდახან ეფექტურია იმ ელექტრული პატერნების შესწავლისათვის, რამაც შეიძლება პაციენტები განაწყოს გულყრებისადმი (80).

მძიმე ნევროლოგიური დაავადების და სიკვდილის თავიდან ასაცილებლად, აუცილებელია ანტიბიოტიკოთერაპიის სწრაფი დაწყება, როგორც კი ბაქტერიულ მენინგიტზე ეჭვის მიტანა მოხდება. ანტიმიკრობული მკურნალობა რაც შეიძლება

სწრაფად უნდა დაიწყოს ლუმბალური პუნქციის შემდეგ. ემპირიული თერაპია უნდა მოიცავდეს დექსამეტაზონს, მესამე თაობის ცეფალოსპორინს (ცეფტრიაქსონი, ცეფოტაქსიმი), ვანკომიცინს, აციკლოვირს (საკითხი უნდა გადაწყდეს საწყისი თზტს შეფასების შემდეგ), დოქსიციკლინს (ენდემურ არეებში ტკიპის სეზონის შემთხვევაში).

დიაგნოსტიკის შემდგომი ფარმაკოთერაპია უნდა მოიცავდეს ცეფტრიაქსონს - არჩევის პრეპარატი მენინგოკოკური მენინგიტის და სეპტიცემიის შემთხვევაში. ასევე დექსამეტაზონს - მისი ეფექტურობა ეჭვქვეშაა მოზრდილებში ბაქტერიული მენინგიტის დროს (80) (ცხრილი 1).

ცხრილი 1. ემპირიული ანტიბიოტიკოთერაპიის რეკომენდაციები მოზრდილთა ბაქტერიული მენინგიტის დროს

ხელშემწყობი ფაქტორი	ხშირი ბაქტერიული პათოგენი	ანტიმიკრობული მკურნალობა
16-50 წელი	<i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>	ვანკომიცინი და მესამე თაობის ცეფალოსპორინი
>50 წელი	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>Listeria Monocytogenes</i> , აერობული გრამ-უარყოფითი ჩხირები	ვანკომიცინი, მესამე თაობის ცეფალოსპორინი და ამპიცილინი
რისკ-ფაქტორის არსებობა	<i>S. pneumoniae</i> , <i>L. Monocytogenes</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	ვანკომიცინი, მესამე თაობის ცეფალოსპორინი და ამპიცილინი

(წყარო: Van den Beek et al. N Engl J Med 2006; 354:44-53)

მენინგოკოკური მენინგიტის თავიდან აცილება შესაძლებელია იმუნოპროფილაქტიკით, ან ქემოპროფილაქტიკით. რიფამპინი, ქინოლონები და ცეფტრიაქსონი არის ანტიმიკრობული საშუალებები, რომლებიც გამოიყენება ცხვირ-ხახიდან მენინგოკოკების ერადიკაციისათვის.

ამჟამად ხელმისაწვდომია ვაქცინაცია A, C, W და Y ტიპის მენინგოკოკების მიმართ. სეროჯგუფი B-ის საწინააღმდეგო ვაქცინა დამტკიცებული იქნა 2014 წლის ოქტომბერში.

Streptococcus pneumoniae*-ით გამოწვეული ცნს ინფექცია: *Streptococcus pneumoniae
მთელ მსოფლიოში ბაქტერიული მენინგიტის ერთ-ერთ ყველაზე ხშირ გამომწვევად ითვლება. მენინგიტი გვხვდება ყველა ასაკში, ინციდენტობის პიკი სიცოცხლის პირველი ორი წელია, განსაკუთრებით, 2-12 თვე (87). პნევმოკოკური მენინგიტის დროს სიკვდილობა 10-დან 60%-ია და უფრო ხშირია მოზრდილებში, ვიდრე ბავშვებში. მაგ. გერმანიაში, სიკვდილობა 7.5%-ია. მიუხედავად ადექვატური ანტიბიოტიკური მკურნალობისა, გადარჩენილთა დაახლოებით ნახევარს აქვს ხანგრძლივი ნარჩენი მოვლენები, როგორცაა კოგნიტური დარღვევები, გულყრები, სმენის დაკარგვა და სხვა უნარშეზღუდვა. ადრეული კლინიკური გართულებები, როგორცაა გაზრდილი ინტრაკრანიალური წნევა და გადარჩენილებში მოგვიანებითი გართულებები, როგორცაა ნეიროფსიქოლოგიური დარღვევები, მიუთითებს არაკეთილსაიმედო გამოსავალზე. ნეიროტოქსიურობის ზუსტი მექანიზმები ცნობილი არ არის. ცხადია, რომ *S. pneumoniae*-ის პათოგენეზში მნიშვნელოვანი როლი აქვს კაფსულურ პოლისაქარიდს და პნევმოკოკის ტოქსინებს; ასევე მავნე ფაქტორია მასპინძლის გადაჭარბებული იმუნური პასუხი, რომელიც პათოგენეზში მონაწილეობს. მართლაც, ბოლოდროინდელმა კვლევებმა აჩვენა, რომ კორტიკოსტეროიდების გამოყენება ზღუდავს გადაჭარბებულ იმუნოლოგიურ რეაქციას ცნს-ში (87).

დღესდღეობით არსებობს პნევმოკოკის საწინააღმდეგო ეფექტური ვაქცინა. საქართველოში 10-ვალენტური ვაქცინით (PCV10) იმუნიზაცია დაიწყო 2014 წლის ოქტომბრიდან. იცრებიან სამჯერადად, 2,3, და 12 თვის ბავშვები (88).

7.0 მასალა და მეთოდები

7.1. საკვლევი პოპულაცია

კვლევის დიზაინი შეირჩა იმის გათვალისწინებით, რომ გვინტერესებდა დღესდღეობით მწვავე მენინგიტის და ენცეფალიტის შემთხვევები და მათი გამომწვევი პათოგენების სპექტრი. შესაბამისად, შეირჩა განივი კვეთის, ანუ ჯვარედინ-სექციური (cross-sectional) კვლევის დიზაინი. კვლევა ჩატარდა 2010 წლის ოქტომბრიდან 2012 წლის მაისამდე თბილისის ოთხ რეფერალურ კლინიკაში: 1) ინფექციური პათოლოგიის, შიდსის და კლინიკური იმუნოლოგიის სამეცნიერო კვლევითი ცენტრი (შემდგომში მოხსენიებული იქნება, როგორც ინფექციური საავადმყოფო); 2) პ. სარაჯიშვილის სახელობის კლინიკური ნევროლოგიის და ნეიროქირურგიის ინსტიტუტი (შემდგომში მოხსენიებული იქნება, როგორც ნევროლოგიის ინსტიტუტი); 3) იაშვილის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფო (შემდგომში მოხსენიებული იქნება, როგორც იაშვილის კლინიკა; და 4) ს. ხეჩინაშვილი სახელობის საუნივერსიტეტო კლინიკის ნევროლოგიის დეპარტამენტი (შემდგომში მოხსენიებული იქნება, როგორც ხეჩინაშვილის კლინიკა).

ლაბორატორიული კვლევები ტარდებოდა დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნულ ცენტრში (დკეც) და ინფექციურ საავადმყოფოში. კვლევაში მონაწილეობდნენ უცხოელი კოლაბორატორები: აშშ სახმელეთო ძალების ინფექციურ დაავადებათა სამედიცინო კვლევითი ინსტიტუტი (US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases – USAMRIID), აშშ დაავადებათა კონტროლის ცენტრი (Centers for Disease Control – CDC), ვოლტერ რიდის სახმელეთო ძალების კვლევითი ინსტიტუტი (Walter Reed Army Institute of Research – WRAIR), აშშ საზღვაო ფლოტის სამედიცინო კვლევითი განყოფილება #3 (Naval Medical Research Unit-3 – NAMRU-3). კვლევა დაფინანსებული იყო ახლად აღმოცენებული ინფექციებზე ზედამხედველობის გლობალური ფონდის (GEIS) მიერ.

ინფექციურ საავადმყოფოში, კერძოდ, ნეიროინფექციების განყოფილებაში ხვდებოდა ყველა ასაკის პაციენტი. მოლოდინი გვექონდა, რომ ამ კლინიკიდან ყველაზე მეტი პაციენტი ჩაერთვებოდა. ვფიქრობდით, რომ, კერძოდ, ბაქტერიული მენინგიტის შემთხვევების უმრავლესობა, განსაკუთრებით, ზრდასრულებში, ამ კლინიკაში მოხვდებოდა.

იაშვილის კლინიკა, კერძოდ მისი ნევროლოგიური განყოფილება მკურნალობს მხოლოდ ბავშვებს და მთელი ქვეყნის მასშტაბით რეფერალური კლინიკაა. გარდა ამისა, ეს კლინიკა ჩართული იყო HiB-ის სიხშირის შესაფასებელ პროექტში, რომელიც ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის მიერ ხორციელდებოდა.

ნევროლოგიის ინსტიტუტი და ხეჩინაშვილის კლინიკა იმ მოსაზრებით ჩაერთო კვლევაში, რომ მოსალოდნელი იყო, ამ კლინიკებში მოხვედრილიყო ვირუსული ენცეფალიტის შემთხვევები.

რადგან ეს იყო ე.წ. აღმომჩენი კვლევა (exploratory study), ნიმუშის ზომის (sample size) გამოთვლა არ გვიწარმოებია. კლინიკებიდან მიღებული ინფორმაციის საფუძველზე ველოდებოდით 200- მდე პაციენტის ჩართვას კვლევაში

კვლევაში მონაწილეობას სთავაზობდნენ პაციენტებს, რომლებიც აღნიშნულ კლინიკებში მოხვდებოდნენ ცნს ინფექციაზე საექვო დაავადებით.

პაციენტების კვლევაში ჩართვა ხორციელდებოდა შემდეგი ჩართვა-გამორიცხვის კრიტერიუმების გათვალისწინებით:

პაციენტები კვლევაში ჩასართავად შესაბამისი იყვნენ, თუ მათ ჰქონდათ:

- 1) ანამნეზში ან შემოსვლისას ცხელება ≥ 38 C-ზე;
- 2) 2 თვეზე მეტი ასაკი;

3) მენინგიტის და/ან ენცეფალიტის ერთი ან მეტი კლინიკური ნიშანი (თავის ძლიერი ტკივილი, ფოტოფობია, გულისრევა/ღებინება, მენინგეალური ნიშნები, პეტეჩიური/პურპურული გამონაყარი, შეცვლილი მენტალური სტატუსი, გულყრები და ლეთარგია);

4) კლინიკური ჩვენება ლუმბალურ პუნქციაზე. კვლევის მიზნით ლუმბალური პუნქცია არ კეთდებოდა. მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტის მდგომარეობიდან გამომდინარე, ექიმი საჭიროდ ჩათვლიდა პუნქციის გაკეთებას, ასეთ პაციენტს სთავაზობდნენ კვლევაში მონაწილეობას.

გამორიცხვის კრიტერიუმები მოიცავდა შემდეგს:

1) ორ თვეზე ნაკლები ასაკის პაციენტები (ძირითადად ეთიკური მოსაზრების გამო - მათში სისხლის აღება სამეცნიერო კვლევის მიზნით არ მივიჩნიეთ მიზანშეწონილად, მით უმეტეს, რომ ამ ასაკობრივი ჯგუფის მონაწილეობა კვლევის მიზნის მისაღწევად აუცილებელი არ იყო);

2) პოსტ-ნეიროქირურგიული, ტრავმული, იმუნოკომპრომენტირებული პაციენტები. ამ ტიპის შემთხვევების გამორიცხვა მოხდა ჰოსპიტალური ინფექციების და იმუნოდეფიციტური მდგომარეობების თანმხლები ცნს ინფექციების გამოსარიცხად. ამით ჩვენ შევამცირეთ სავარაუდო გამომწვევების სპექტრი, რადგან კვლევის ბიუჯეტი მხოლოდ პათოგენების გარკვეულ ზღვრულ რაოდენობაზე ტესტირების საშუალებას იძლეოდა.

2) შემთხვევები, როცა პაციენტი ან მისი ლეგალური წამომადგენელი არ იყო თანახმა კვლევაში მონაწილეობაზე.

ექიმები თითოეულ კლინიკაში მიმოიხილავდნენ შემოსული პაციენტების ისტორიებს და ახდენდნენ მწვავე ნეიროინფექციის მქონე პაციენტების იდენტიფიკაციას.

პაციენტების მკურნალობა ტარდებოდა რუტინული კლინიკური პრაქტიკის მიხედვით და მასზე გავლენას არ ახდენდა კვლევა.

7.2 კვლევის ეთიკური მხარე

რადგან ამ კვლევას ჰქონდა აშშ ფედერალური უწყების დაფინანსება და კვლევაში მონაწილეობდნენ ამერიკელი კოლაბორატორები, კვლევის პროტოკოლი განიხილა და დაამტკიცა როგორც ქართული, ისე შესაბამისი აშშ დაწესებულებების ბიოეთიკის საბჭოებმა: საქართველოს დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი (დკეც), აშშ სახმელეთო ძალების სამედიცინო კვლევითი ინსტიტუტი (USAMRIID), ვოლტერ რიდის სახმელეთო ძალების კვლევითი ინსტიტუტი (WRAIR), საზღვაო ფლოტის სამედიცინო კვლევითი განყოფილება-3 (NAMRU-3).

პაციენტი ან მისი ლეგალური წარმომადგენელი იძლეოდა წერილობით ინფორმირებულ თანხმობას კვლევაში ჩართვის წინ. ლეგალური წარმომადგენელი თანხმობას იძლეოდა იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტის ცნობიერების დონე არ იყო ადექვატური. კვლევის პროტოკოლის მიხედვით, მას შემდეგ, რაც პაციენტი გონზე მოვიდოდა, მიუხედავად იმისა, რომ უკვე გვქონდა ლეგალური წარმომადგენლის თანხმობა, ჩვენ პაციენტთან მაინც ვატარებდით გასაუბრებას და ვთხოვდით, ხელმოწერით დაედასტურებინა კვლევაში მონაწილეობაზე თანხმობა. თუ

ცნობიერებაზე მოსული პაციენტი უარს განაცხადებდა კვლევაზე, ჩვენ ვალდებულება გვქონდა, რომ არანაირი კვლევასთან დაკავშირებული პროცედურა აღარ ჩაგვეტარებინა ამ პაციენტთან.

რაც შეეხება ბავშვებს, 5 წლამდე ასაკის ბავშვებისთვის ინფორმირებულ თანხმობას ვიღებდით მხოლოდ ლეგალური წარმომადგენლისგან. 5-დან 17 წლამდე ასაკის ბავშვებისთვის გვქონდა ბავშვის თანხმობის ფორმა, სადაც ბავშვისთვის გასაგებ ენაზე იყო აღწერილი, რაში მდგომარეობდა კვლევა. ლეგალური წარმომადგენლის თანხმობასთან ერთად, 5 წლის და მეტი ასაკის ბავშვისთვის საჭირო იყო ბავშვის თანხმობაც. ასეთი იყო ამერიკული ბიოეთიკის საბჭოების მოთხოვნა (დანართი 1).

7.3 კვლევის პროცედურები

კვლევის პროცედურები მოიცავდა კლინიკურ-ეპიდემიოლოგიური კითხვარის შევსებას და ლაბორატორიული ნიმუშების აღებას.

დემოგრაფიული მონაცემების, რისკ ფაქტორების, კლინიკური მონაცემების და ეპიდემიოლოგიური ფაქტორების შესახებ ინფორმაცია შეგროვებული იქნა სტანდარტული კითხვარის საშუალებით კვლევაში მონაწილე ექიმების მიერ. მონაცემები სამედიცინო ისტორიის, პაციენტის რუტინული სამედიცინო მომსახურების ფარგლებში ჩატარებული გამოკვლევების და მკურნალობის შესახებ ასევე ამ კითხვარის საშუალებით შეგროვდა.

საქართველოში ლუმბალური პუნქცია სტანდარტული პრაქტიკაა ცნს ინფექციაზე საექვო შემთხვევებში. კვლევითი მიზნებისთვის, მონაწილეებს ვთხოვდით, რომ იმის

გარდა რაც საჭიროა რუტინული კვლევებისთვის (3-5 მლ), დათანხმებულიყვნენ დამატებით 1-3 მლ თზტს-ის აღებაზე. თზტს სასურველი იყო, აღებული ყოფილიყო ანტიბიოტიკებით მკურნალობის დაწყებამდე, პაციენტის მდგომარეობის და ექიმის მიერ დანიშნული მკურნალობის გათვალისწინებით. პაციენტების ცნობიერება ფასდებოდა გლაზგოს კომის სკალით (89). თავის ტვინში ჰემორაგიის ან ფოკალური დაზიანებების მქონე პაციენტებში შესაძლებლობისამებრ ტარდებოდა კომპიუტერული ტომოგრაფია ან მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევა, მათი რუტინული სამედიცინო მომსახურების ფარგლებში.

ასევე, კვლევის მიზნებისათვის ხდებოდა სისხლის აღება. განსხვავებით პუნქციისგან, რომელიც კვლევის გამო არ ტარდებოდა, სისხლის აღება ვენიდან სპეციფიურად კვლევისთვის გამოსაყენებლად კეთდებოდა. სისხლის მწვავე ნიმუშის აღება ხდებოდა შემოსვლისას - 5 მლ-მდე მოცულობით (ბავშვებში არაუმეტეს 3 მლ), რეკონვალესცენტური ნიმუშის აღება ხდებოდა მწვავე ნიმუშიდან სულ ცოტა, 3 დღის შემდეგ. ჩვეულებრივ, მეორე ნიმუშს პაციენტის გაწერისას ვიღებდით, რაც დაახლოებით შემოსვლიდან 2 კვირაში ხდებოდა. სისხლის მესამე ნიმუშის აღებასაც ვცდილობდით შემოსვლიდან 4-6 კვირის შემდეგ, თუ პაციენტი დაბრუნდებოდა ნიმუშის ასაღებად. ქვემოთ მოცემულ სურათზე სქემატურად არის წარმოდგენილი კვლევასთან დაკავშირებული პროცედურები:

სურათი 2: კვლევის პროცედურები:

ჩართვა	<ul style="list-style-type: none">• ინფორმირებული თანხმობა• სტანდარტული კითხვარი• სისხლი - 5 მლ-მდე• თზტს - დამატებით 1-3 მლ
განმეორებითი შეფასება გაწერისას (ჩართვიდან 3 დღიდან 4 კვირამდე პერიოდი)	<ul style="list-style-type: none">• კითხვარის დასრულება• სისხლი - 5 მლ-მდე
განმეორებითი შეფასება გაწერიდან 4-6 კვირის შემდეგ	<ul style="list-style-type: none">• სისხლი - 5 მლ-მდე

7.4. თზტს ლაბორატორიული ტესტირება

თზტს ლაბორატორიული ტესტირების პანელი მოიცავდა უჯრედების რაოდენობრივ და დიფერენციალურ შეფასებას და ცილის დონის განსაზღვრას. სამედიცინო ისტორიაზე დაყრდნობით, კლინიკური გამოვლინება და თზტს პარამეტრები, ასევე კლინიკური დიაგნოზი დაისმებოდა მკურნალი ექიმების მიერ და შემთხვევა კლასიფიცირდებოდა, როგორც ბაქტერიული მენინგიტი, ვირუსული მენინგიტი, ტუბერკულოზური მენინგიტი, ან ვირუსული ენცეფალიტი (90).

ჩვენი კვლევის პროცესში, ტარდებოდა ერთიდაიგივე ლაბორატორიული ტესტები ყველა პაციენტზე, მიუხედავად კლინიკური დიაგნოზისა: კეთდებოდა თზტს

შეღებვა გრამის წესით; ერთი ალიქვოტი ითესებოდა შოკოლადიან აგარზე და ინკუბაცია ხდებოდა 37C-ზე CO₂-იან პირობებში 72 საათის განმავლობაში.

არაკომერციული PCR ტესტი ტარდებოდა HiB, *N. meningitides*, და *S. pneumoniae*-ის აღმოჩენის მიზნით. ეს ტესტი დამუშავებული და მოწოდებული იყო NAMRU-3-ის მიერ.

მულტიპლექს PCR ტესტი (Fast-Track Diagnostics (FTD) ვირუსული მენინგიტისთვის, ABI7500 და Rotor-Gene 6000) გამოყენებული იქნა HSV-1, HSV-2, ყბაყურას, ენტეროვირუსის, და VZV ვირუსების აღმოჩენის მიზნით. გამოყენებული იქნა MagNA სუფთა ავტომატური ექსტრაქტორი, რომელიც არის დახურული სისტემა, რათა შემცირებულიყო კონტამინაციის შანსი. თითოეული ტესტი მოიცავდა 30 ნიმუშს + 1 კონტროლი (HSC) + 1 (NTC) (წყალი). HSC უზრუნველყოფდა, რომ ექსტრაქცია სათანადოდ ჩატარებულიყო RNP გენის ტესტირებისას, ხოლო წყალი უზრუნველყოფდა, რომ არ ყოფილიყო კონტამინაცია ექსტრაქციის დროს. ბაქტერიული მყისიერი PCR იყო ერთკომპონენტური, სადაც თითოეული სამიზნე იყო გაკეთებული ცალკე PCR ფინჯანზე პრაიმერების კონტამინაციის ან შერევის გარეშე. PCR ტესტირებისთვის ნიმუშები გროვდებოდა; შედეგები მკურნალ ექიმებს მიეწოდებოდათ პერიოდულად, მაგრამ დაგვიანების გამო PCR ტესტების შედეგები გავლენას არ ახდენდა პაციენტის მკურნალობაზე.

EBV, TBE და WNV ვირუსებისთვის გამოყენებული იყო სეროლოგიური ტესტირება ამ პათოგენების სპეციფიკის გათვალისწინებით - PCR-ის ჩატარებას აზრი არ აქვს. სამივე ამ ვირუსზე IgM ELISA კეთდებოდა სისხლში, ხოლო TBE და WNV-ზე დამატებით კეთდებოდა IgM ELISA თზტს-ში. EBV-თვის გამოყენებული იქნა Diagnostic Automation-ის IgM ELISA დიაგნოსტიკური, TBE-თვის - Euroimmun-ის IgM

ELISA დიაგნოსტიკუმი, ხოლო WNV-თვის - Focus Diagnostics-ის IgM ELISA დიაგნოსტიკუმი.

PCR ტესტების კონფირმაციული ტესტირება ჩატარდა ამერიკულ ლაბორატორიაში - NAMRU-3-ში. ხოლო სეროლოგიური ტესტების - WRAIR-ის სპეციალისტების მიერ.

ლაბორატორიული კვლევების ნაწილი ტარდებოდა ინფექციურ საავადმყოფოში, ნაწილი კი დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნულ ცენტრში. ინფექციურ საავადმყოფოში გაკეთდა ბაქტერიოლოგია და PCR ტესტები, ხოლო დეკეც-ში - სეროლოგიური ტესტები.

ტუბერკულოზური მენინგიტის დამადასტურებელი ტესტირება არ ყოფილა კვლევის შემადგენელი ნაწილი. ტუბერკულოზურ მენინგიტზე საექვო ყველა შემთხვევა გადაიზავნა ტუბერკულოზის და ფილტვის დაავადებების ეროვნულ ცენტრში.

ქვემოთ მოცემულ ცხრილში შეჯამებულად არის წარმოდგენილი, თუ რა კვლევები ტარდებოდა და სად:

ცხრილი 2: კვლევის ფარგლებში ჩატარებული დიაგნოსტიკური ტესტები

პათოგენი	დიაგნოსტიკური ტესტები	სად კეთდებოდა ტესტი	სად კეთდებოდა კონფირმაცია
<i>N. meningitidis</i>	ბაქტერიოლოგია/PCR	ინფექციური საავადმყოფო (ბაქტერიოლოგია)	NAMRU-3
<i>S. pneumoniae</i>	ბაქტერიოლოგია/PCR	ინფექციური საავადმყოფო (ორივე)	NAMRU-3
<i>H. influenzae</i>	ბაქტერიოლოგია/PCR	ინფექციური საავადმყოფო (ბაქტერიოლოგია)	NAMRU-3
HSV-1	PCR	ინფექციური საავადმყოფო	NAMRU-3
HSV-2	PCR	ინფექციური საავადმყოფო	NAMRU-3
VZV	PCR	ინფექციური საავადმყოფო	NAMRU-3
TBE	თზტს ELISA	დკეც	WRAIR
WNV	თზტს ELISA	დკეც	WRAIR
EBV	შრატის ELISA	დკეც	WRAIR
WNV	შრატის ELISA	დკეც	WRAIR
TBE	შრატის ELISA	დკეც	WRAIR

7.5. მონაცემთა ბაზა და სტატისტიკური ანალიზი

კლინიკურ-ეპიდემიოლოგიური კითხვარით შეგროვილი მონაცემები შეყვანილი იქნა Epi Info 7 პროგრამაში შექმნილ მონაცემთა ბაზაში.

მონაცემთა ანალიზი დაიწყო აღწერილობითი სტატისტიკის გამოყენებით. კერძოდ, შეფასდა ცვლადების ცენტრალური ტენდენციის მაჩვენებლები (საშუალო, მედიანა, მოდა) და განაწილება (დიაპაზონი, სტანდარტული გადახრა). გამოყენებული იქნა უნივარიაციული და ბივარიაციული ანალიზი .

ინფერენციული სტატისტიკის ნაწილში გამოვიყენეთ ხი-კვადრატის ტესტი პროცენტების შესადარებლად, ხოლო მან-უიტნის U ტესტი, საშუალოების შესადარებლად. შანსების თანაფარდობა (OR) 95% საიმედოობით შეფასდა ასოციაციის განსაზღვრის მიზნით შერჩეულ კოვარიანტებსა და კლინიკურ დიაგნოზს შორის, და შემდეგ მოხდა შესწორება ასაკის, სქესის და კვლევის ადგილის მიხედვით ლოგისტიკური რეგრესიის ანალიზის საშუალებით. ყველა p-მაჩვენებელი იყო ორმხრივი და მნიშვნელოვნების დონე იყო დაყენებული 0.05-ზე (91). მთელი ანალიზი ჩატარდა Epi-Info ვერსია 7 და SPSS პროგრამის გამოყენებით.

8.0. შედეგები

8.1. დემოგრაფიული მონაცემები

კვლევაში სულ ჩაერთო 140 პაციენტი, აქედან სრული კლინიკური ინფორმაცია მიღებული იქნა 134 (96%) პაციენტიდან. პაციენტების დიდი უმრავლესობა ჩაერთო ინფექციური საავადმყოფოდან და იაშვილის კლინიკიდან. საშუალო ასაკი იყო 23.9 წელი და პაციენტების 58% იყვნენ 18 წელზე ნაკლები ასაკის ბავშვები. პაციენტების 51%-ზე მეტი იყვნენ მამაკაცები, 67% იყვნენ ურბანულ ზონაში მაცხოვრებლები, მათ შორის 40% - თბილისიდან (ცხრილი 3).

ცხრილი 3. პაციენტების დემოგრაფიული და ეპიდემიოლოგიური მახასიათებლები:

ცვლადი	რაოდენობა (%)
ასაკი (წლები), საშუალო	23.9 (22.8)
მამაკაცი	71 (53)
თბილისის მაცხოვრებელი	53 (40)
ცხოველებთან კონტაქტი	44 (33)
სასოფლო-სამეურნეო საქმიანობა	14 (10)
ტკიპის ნაკბენი	1 (0.7)
კოლოს ნაკბენი	25 (19)
მოგზაურობა საქართველოს გარეთ	1 (0.7)

კვლევაში მონაწილეებს შორის, 33%-ს აღნიშნებოდა კონტაქტი ცხოველებთან, ჩართვამდე ორი კვირით ადრე. კონკრეტულად, ეს ცხოველები იყო: ძაღლები (28%), ფრინველები (25%), კატები (16%), მსხვილფეხა რქოსანი პირუტყვი (12%), ღორი (6%), ცხვარი/თხა (4%), და მღრღნელები (4%). სასოფლო-სამეურნეო აქტივობებთან დაკავშირებით, 10% პაციენტებისა აღნიშნავდა, რომ მონაწილეობა მიიღო მიწის დამუშავებაში, მოსავლის აღებაში, ბალახის მოჭრაში, და ა.შ. საქართველოს გარეთ მოგზაურობას, დაავადების დაწყებამდე 1 თვის განმავლობაში, აღნიშნავდა პაციენტების მცირე ნაწილი (<1%).

8.2. კლინიკური და ლაბორატორიული მონაცემები

პაციენტების 31% მანამდე ჰოსპიტალიზებული იყო სხვა კლინიკაში, ამავე დაავადების გამო. პაციენტების 33%-ზე მეტს საავადმყოფოში მოსვლამდე მიღებული ჰქონდა ანტიბიოტიკები, 30% შემოსვლამდე ნამყოფი იყო ექიმთან, ხოლო 15%-ს ჰქონდა თანმხლები დაავადება. ამასთანავე, 16% პაციენტებში აღნიშნებოდა სხვა ინფექციის სიმპტომები ცნს დაავადების განვითარებამდე ერთი თვით ადრე (43%-ს ამ პაციენტებისა ჰქონდა შუა ყურის ანთება). საავადმყოფოში შემოსვლისას, საშუალო ტემპერატურა იყო 38C (დიაპაზონი = 37.5-40C). პაციენტებს სიმპტომები ჰქონდათ საავადმყოფოში შემოსვლამდე საშუალოდ 4.4 დღის განმავლობაში (სტანდარტული გადახრა 6.3). ყველაზე ხშირი ნიშნები და სიმპტომები იყო ცხელება, თავის ტკივილი, გულისრევა/ღებინება, დაქვეითებული გუნება-განწყობა, და ნაკლებად გამოხატული იყო ისეთი სიმპტომები, როგორცაა გამონაყარი, გულყრები, მუცლის ტკივილი, დიარეა, სახსრების ტკივილი და კანის დაზიანებები (ცხრილი 4).

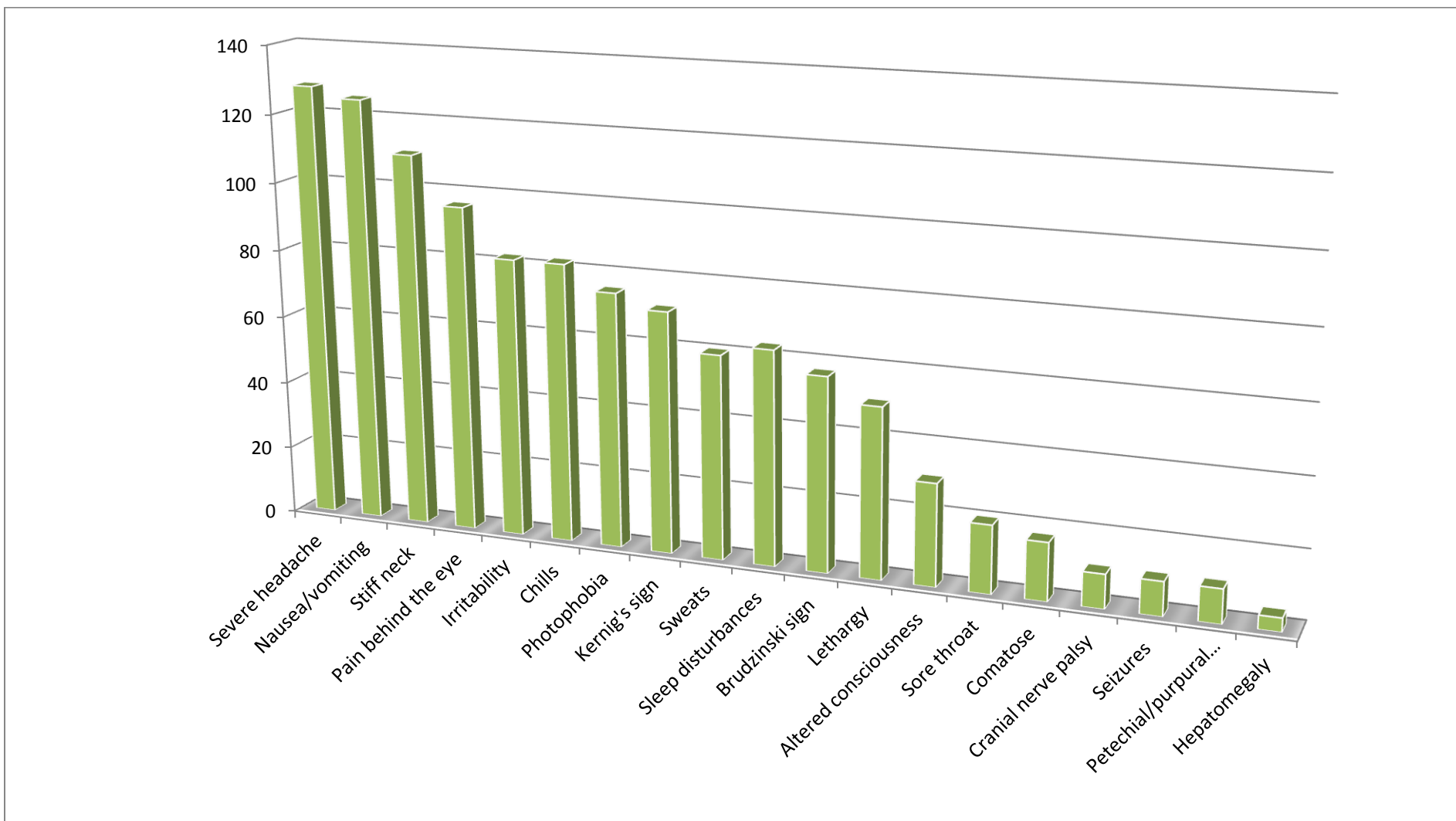
ცხრილი 4. კლინიკური სიმპტომების სიხშირე

ნიშნები/სიმპტომები	რაოდენობა(%)
ცხელება	138 (98)
თავის ტკივილი	128 (91)
გულისრევა/ღებინება	125 (90)
დაქვეითებული გუნება-განწყობა	114 (81)
კისრის კუნთების რიგიდობა	110 (79)
ტკივილი თვალების უკან	96 (69)
შემცივნება	82 (59)
ფოტოფობია	75 (54)
ღამით ოფლიანობა	60 (43)
ძილის დარღვევა	63 (45)
ხველა	28 (20)
პიროვნების ცვლილება	21 (15)
ყელის ტკივილი	20 (14)
გამონაყარი	10 (8)
გულყრა	10 (7)
მუცლის ტკივილი	8 (6)
კუნთების ტკივილი	7 (5)
სახსრების ტკივილი	7 (5)
დიარეა	5 (4)
გაურკვეველი სისხლდენა	0 (0)

იმ პაციენტების პროცენტული რაოდენობა, რომლებსაც ჩატარებული ჰქონდათ BCG, წითელა/წითურა/ყბაყურა (MMR), და ჩუტყვავილას ვაქცინები, შესაბამისად იყო 73%, 53% და 0%, შესაბამისად. მხოლოდ ერთ პაციენტს ახსოვდა, რომ ჩატარებული ჰქონდა HiB ვაქცინაცია, და ერთს მიღებული ჰქონდა *S. pneumonia*-ის საწინააღმდეგო ვაქცინა.

გლაზგოს კომის სკალის მიხედვით, სამი პაციენტი იყო ღრმა კომაში (<5) შემოსვლისას და შვიდ პაციენტს ჰქონდა გლაზგოს სკალით 6-დან 10 ქულამდე. კერნიგის და ბრუძინსკის ნიშნები აღინიშნებოდა პაციენტების 50% და 40%-ში შესაბამისად. შეცვლილი მენტალური სტატუსი (გაბრუება) აღინიშნებოდა პაციენტების 22%-ში. კრანიალური ნერვების პარეზი აღინიშნებოდა პაციენტთა 7%-ში, მათ შორის ყველაზე ხშირი იყო სახის ნერვის პერიფერიული სისუსტე (70%). სენსორული დეფიციტი იშვიათად აღინიშნებოდა (2%) და ფოკალური მოტორული დეფიციტი ფიქსირდებოდა პაციენტების 8%-ში. ქვემოთ წარმოდგენილია, თუ რა სიხშირით გვხვდებოდა ესა თუ ის სიმპტომი (სურათი 3):

სურათი 3: კვლევაში ჩართულ პაციენტებში კლინიკური სიმპტომების განაწილება



თზტს სუფთა იყო 81 (58%) პაციენტში და შემღვრეული - 45 (32%)-ში. თზტს ნიმუშებიდან ცხრა (7%) ნიმუში ჩაითვალა ტრავმული პუნქციის შედეგად მიღებულად, რადგან შერეული იყო დიდი რაოდენობით სისხლი. თზტს ვერ იქნა აღებული ხუთ პაციენტში. თზტს პარამეტრების საშუალო მაჩვენებელი ბაქტერიული მენინგიტის დროს იყო: ლეიკოციტები 1.530 უჯრედი/მმ³ (დიაპაზონი: 53-100.000 უჯრედი/მმ³), ნეიტროფილები 78% (20-95%), ლიმფოციტები 22% (დიაპაზონი: 5-80%), ცილა 66 მგ/დლ (დიაპაზონი: 0.17-660 მგ/დლ), და გლუკოზა 44 მგ/დლ (დიაპაზონი: 0-167 მგ/დლ). ეს და სხვა დანარჩენი თზტს პარამეტრები მოცემულია მე-5 ცხრილში.

ცხრილი 5. თავ-ზურგტვინის სითხის მაჩვენებლები კლინიკურად დიაგნოსტირებული ცენტრალური ნერვული სისტემის ინფექციების მქონე პაციენტებში

თზტს პარამეტრი	ბაქტერიული მენინგიტი n=75	ვირუსული მენინგიტი n=39	ტუბერკულოზური მენინგიტი n=8	ენცეფალიტი n=12
ლეიკოციტები (უჯრედი/მმ3)	1,530 (53 -100,000)	71 (12 - 450)	465 (65 - 3500)	29 (7-133)
ნეიტროფილები (%)	78 (20 - 95)	57 (0 -71)	62 (0 - 68)	46 (30-58)
ლიმფოციტები (%)	22 (5 - 80)	42 (12 - 100)	39.5 (32 - 100)	54 (42-70)
ცილა (მგ/დლ)	66 (0.17- 660)	11.6 (0 - 66)	66 (33 - 660)	33 (0.03-330)
გლუკოზა (მგ/დლ)	44 (0 - 167)	69 (31 - 158)	39 (22 - 145.8)	71 (37 – 147)

კომპიუტერული ტომოგრაფიის შედეგები პათოლოგიური იყო 35 პაციენტიდან 11 (31%)-ში, ხოლო მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევის შედეგები პათოლოგიური იყო და 31-დან 14 (45%) პაციენტში. პათოლოგიური შედეგები მოიცავდა სინუსიტს, ეთმოიდალურ ოსტეომას, მასტოიდიტს, თავის ტვინის მრავლობით აბსცესს, და სუბარაქნოიდულ ცისტას.

პაციენტების 62%-ზე მეტს საავადმყოფოში ყოფნისას ჩაუტარდა ანტიბიოტიკებით მკურნალობა, ყველაზე ხშირად ცეფტრიაქსონით და ვანკომიცინით.

8.3. კლინიკური დიაგნოზი

კლინიკურ დიაგნოზზე დაყრდნობით, პაციენტების 75 (56%) მკურნალი ექიმების მიერ კლასიფიცირებული იყო, როგორც ბაქტერიული მენინგიტი, 39 (29%), როგორც ვირუსული მენინგიტი, 8 (6%), როგორც ტუბერკულოზური მენინგიტი და 12 (9%), როგორც ენცეფალიტი (ცხრილი 5). ოთხ პაციენტში დასმული იყო განმეორებითი ბაქტერიული მენინგიტის დიაგნოზი.

ბაქტერიული მენინგიტის, ვირუსული მენინგიტის და ტუბერკულოზური მენინგიტის დიაგნოზებს შორის არ იყო განსხვავება სქესის, ასაკის, თბილისში მაცხოვრებლობის, ურბანულ ზონაში ცხოვრების, ცხოველებთან კონტაქტის, ნევროლოგიური სიმპტომების განვითარებამდე ერთი თვის განმავლობაში სხვა დაავადების არსებობის მხრივ. ბაქტერიული მენინგიტის შემთხვევებში საშუალო ასაკი (28.8 წელი) და დაავადების ხანგრძლივობა (4.8 დღე) უფრო დიდი იყო, სხვა დიაგნოზებთან შედარებით, თუმცა ენცეფალიტის შემთხვევებში უფრო ხშირად აღინიშნებოდა ჩართულობა სოფლის მეურნეობის აქტივობაში (33%).

ბაქტერიული მენინგიტის ან ტუბერკულოზური მენინგიტის მქონე პაციენტებს გაცილებით უფრო ხშირად აღენიშნებოდათ კერნიგის ნიშანი, შემცივნება და ძილის დარღვევები, ვირუსული მენინგიტის და ენცეფალიტის დიაგნოზებთან შედარებით (ცხრილი 6).

ცხრილი 6. კვლევის სუბიექტების მახასიათებლები, კლინიკური დიაგნოზის

მაჩვენებელი	ბაქტერიული მენინგიტი (n=75)	ვირუსული მენინგიტი (n=39)	ტუბერკულოზური მენინგიტი (n=8)	ენცეფალიტი (n=12)	P-მაჩვენებელი
ასაკი, საშუალო (SD)	28.8 (24.8)	13.5 (16.8)	40.4 (19.6)	21.5 (15.7)	0.004
მამაკაცი	39 (52)	19 (50)	5 (62)	8 (67)	0.717
თბილისში მაცხოვრებელი	29 (39)	17 (44)	4 (50)	3 (25)	0.633
ურბანული მაცხოვრებელი	52 (69)	28 (72)	4 (50)	4 (33)	0.057
კონტაქტი ცხოველებთან	21 (28)	14 (36)	3 (37)	6 (50)	0.450
სასოფლო-სამეურნეო აქტივობა	6 (8)	2 (5)	2 (25)	4 (33)	0.017
დაავადების ხანგრძლივობა (დღეები), საშუალო (SD)	4.8 (7.8)	2.4 (2.2)	3.6 (2.1)	8.2 (4.8)	<0.001
ბოლო თვეში სხვა ინფექცია	16 (21)	2 (5)	0 (0)	3 (25)	0.067
ჰოსპიტალიზაცია ბოლო თვის განმავლობაში	27 (36)	6 (15)	4 (50)	5 (42)	0.064
ჰოსპიტალიზაციის დღეები, საშუალო (SD)	14.5 (6.2)	9.3 (4.1)	11.7 (8.5)	17.3 (12.3)	<0.001
კერნიგის ნიშანი	45 (60)	14 (37)	6 (75)	2 (17)	0.005
ბრუძინსკის ნიშანი	31 (41)	17 (46)	4 (50)	2 (17)	0.310
შეცვლილი მენტალური სტატუსი	21 (28)	3 (8)	2 (25)	4 (33)	0.090
მძიმე ან საშუალო დონის შრომისუნარობა	10 (14)	1 (3)	1 (12)	2 (17)	0.289
მოტორული დეფიციტი	3 (4)	3 (8)	0 (0)	5 (45)	<0.001
შემცივნება	50 (70)	23 (60)	4 (50)	2 (18)	0.009
პიროვნების ცვლილება	17 (24)	1 (3)	1 (12)	2 (18)	0.040
ბილის დარღვევა	42 (59)	10 (26)	4 (50)	3 (27)	0.006
კრანიალური ნერვების დამბლა	2 (3)	2 (5)	2 (25)	4 (36)	<0.001

მიხედვით

ჰოსპიტალიზაციის ხანგრძლივობა მნიშვნელოვნად მეტი იყო ბაქტერიული მენინგიტის და ენცეფალიტის შემთხვევებში, ვიდრე ვირუსული და ტუბერკულოზური მენინგიტის შემთხვევებში (ტუბერკულოზური მენინგიტის დიაგნოზის დასმისას პაციენტის გადაყვანა ხდებოდა ტუბერკულოზის და ფილტვის დაავადებათა ეროვნულ ცენტრში და იქ გრძელდებოდა მკურნალობა). პიროვნული ცვლილებები გაცილებით უფრო ხშირი იყო ბაქტერიული მენინგიტის შემთხვევებში, რასაც სიხშირით მოყვებოდა ენცეფალიტის და ტუბერკულოზური მენინგიტის შემთხვევები. თზტს შემღვრეული იყო ბაქტერიული მენინგიტის მქონე პაციენტების 58%-ში (n = 43) და ვირუსული მენინგიტის შემთხვევების 3%-ში (n = 1), სუფთა იყო ენცეფალიტის და ტუბერკულოზური მენინგიტის ყველა შემთხვევაში. ვირუსული და ბაქტერიული მენინგიტის შემთხვევათა უმრავლესობაში საავადმყოფოდან გაწერისას აღინიშნებოდა სრული გამოჯანმრთელება, ხოლო ენცეფალიტის და ტუბერკულოზური მენინგიტის დიაგნოზების 60%-ში პაციენტებმა კლინიკა დატოვეს გაუმჯობესებულ მდგომარეობაში, გარკვეული ნარჩენი მოვლენებით. ბაქტერიული მენინგიტის დროს ჰოსპიტალიზაციის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 22 დღე (დიაპაზონი: 3-152 დღე); ვირუსული მენინგიტისთვის - 9.5 დღე (დიაპაზონი: 2-43 დღე), ხოლო ენცეფალიტისთვის - 10 დღე (დიაპაზონი: 3-22 დღე). ტუბერკულოზის შემთხვევების პროსპექტული შეფასება ვერ მოხერხდა.

ბაქტერიული მენინგიტის მქონე ხუთ პაციენტს აღინიშნებოდა პეტეჩიური გამონაყარი. VZV-ასოცირებული ენცეფალიტის მქონე ერთ პაციენტში აღინიშნა პაპულური გამონაყარი. ერთ 12 წლის პაციენტში, სადაც ენცეფალიტის დიაგნოზი დაისვა, ანამნეზში აღინიშნებოდა ტკიპის ნაკბენი. *S. pneumoniae*-ზე დადებითი 25 შემთხვევიდან (PCR-ით), 19 პაციენტში აღინიშნა სრული გამოჯანმრთელება (76%), ოთხი გაეწერა გარკვეული ნარჩენი მოვლენებით (16%); ერთი პაციენტი, 74 წლის მამაკაცი, რომელსაც აღინიშნებოდა თანმხლები ქრონიკული დაავადებები, მოკვდა. ეს იყო ერთადერთი ლეტალური შემთხვევა კვლევაში. გამოსავალი უცნობი იყო 5.

pneumoniae-ის ერთ შემთხვევაში. *N. meningitidis*-ის ექვსი PCR-დადებითი შემთხვევიდან, 5 (83%)-ს აღენიშნებოდა სრული გამოჯანმრთელება და ერთი (17%) გაეწერა გარკვეული რეზიდუალური მოვლენებით. HiB-ის ერთი PCR-დადებითი შემთხვევა გაეწერა რეზიდუალური სიმპტომებით.

ბაქტერიულ მენინგიტთან ასოცირებული რისკ-ფაქტორები, ვირუსულ მენინგიტთან შედარებით იყო: ასაკი (OR თითოეულ წელზე = 1.04, 95% CI=1.01 – 1.07), დაავადების ხანგრძლივობა (OR = 1.21, 95% CI=1.02-1.44), ჰოსპიტალიზაცია გასულ თვეში სხვა დაავადებასთან დაკავშირებით (OR=4.10, 95% CI = 1.28-13.19), ძილის დარღვევები (OR=4.04, 95% CI = 1.58-10.30), და კერნიგის ნიშანი (OR = 4.04, 95% CI = 1.20-13.61).

8.4. PCR და სეროლოგიური კვლევების შედეგები

ცხრილი 7 გვიჩვენებს ლაბორატორიული შედეგების განაწილებას თითოეულ კლინიკურ ჯგუფში.

ცხრილი 7. ბაქტერიული მენინგიტის, ვირუსული მენინგიტის, TB მენინგიტის და ენცეფალიტის დიაგნოზის მქონე პაციენტების ლაბორატორიული შედეგები.

ლაბორატორიული შედეგი	ბაქტერიული მენინგიტი n=75	ვირუსული მენინგიტი n=39	ტუბერკულოზური მენინგიტი n=8	ენცეფალიტი n=12
<i>S. pneumoniae</i> *	5	0	0	0
<i>S. pneumoniae</i> **	20	1	3	0
<i>N. meningitidis</i>	5	0	1	0
<i>H. influenzae</i>	1	0	0	0
ენტეროვირუსი	10	16	0	0
ვარიცელა ზოსტერის ვირუსი	0	3	0	1
მარტივი ჰერპესის ვირუსი ტიპი 1	1	0	0	1
მარტივი ჰერპესის ვირუსი ტიპი 2	0	0	0	0
EBV	0	0	0	2

* თზტს ბაქტერიოლოგიით
** არაკომერციული PCR ტესტით

ბაქტერიული ან ვირუსული ეტიოლოგიური ფაქტორი გამოვლინდა პაციენტების 51%-ში. თზტს-დან გამოიყო *S. pneumoniae*-ის 5 კულტურა. HiB და *N. meningitidis*-ის არცერთი კულტურა არ გამოყოფილა.

არაკომერციულ PCR ანალიზზე დაყრდნობით, 25 პაციენტი იყო დადებითი *S. pneumoniae*-ზე, ექვსი - *N. meningitidis*-ზე და ერთი - HiB-ზე. HiB-ის შემთხვევა ასევე დადებითი იყო *S. pneumoniae*-ზე.

ვირუსული მულტიპლექს PCR ანალიზმა აჩვენა, რომ 26 პაციენტი დაინფიცირებული იყო ენტეროვირუსით, ოთხი - VZV-ით და ორი - HSV-1-ით. არცერთი პაციენტი არ იყო დადებითი ყბაყურაზე ან HSV-2-ზე. ერთ შემთხვევაში, დადებითი იყო როგორც ენტეროვირუსი, ისეა *S. pneumoniae*. *S. pneumoniae* და ენტეროვირუსები ბაქტერიული და ვირუსული მენინგიტების შემთხვევების ყველაზე ხშირი მიზეზები იყო.

8.4.1. სეროლოგიური კვლევები

EBV სეროლოგიური ტესტირება ჩატარდა შრატში IgM ELISA მეთოდით. საწყისი ტესტირებისას დადებითი აღმოჩნდა 6 ნიმუში. მათ შორის იყო მენინგოენცეფალიტის ერთი შემთხვევა, რომელიც უარყოფითი იყო ჩვენს მიერ გამოკვლეულ ყველა სხვა ვირუსზე და ბაქტერიაზე. ამასთან, დადებითი იყო როგორც მწვავე, ისე რეკონვალესცენტური შრატის ნიმუში. EBV-დადებითი აღმოჩნდა ენცეფალიტის მეორე შემთხვევაც, სადაც IgM მხოლოდ მწვავე შრატში დაფიქსირდა. ოთხ შემთხვევაში, EBV-დადებითი შემთხვევები ასევე დადებითი იყო PCR-ით ენტეროვირუსზე. PCR ტესტის უპირატესობის და ენტეროვირუსის უშუალოდ ლიქვორში აღმოჩენის გამო, ეს შემთხვევები ენტეროვირუსის შემთხვევებად ჩაითვა. ანუ, საბოლოოდ დადებითად ჩაითვა EBV-ის ორი შემთხვევა.

ყველა ნიმუში ELISA კვლევით უარყოფითი იყო WNV-ზე, როგორც შრატში, ისე თზტს-ში.

რაც შეეხება ტკიპისმიერი ენცეფალიტის ვირუსს (TBE), დადებითი IgM ELISA დაფიქსირდა სამ შემთხვევაში შრატში. იგივე პაციენტების თზტს-ში ანტისხეულები არ აღმოჩნდა. ამ სამიდან საბოლოოდ მხოლოდ ერთ შემთხვევაში შეიძლება, რომ ვივარაუდოთ ტკიპისმიერი ენცეფალიტით გამოწვეული ინფექცია. დანამდვილებით დიაგნოზის დასმას დამატებითი ტესტები სჭირდება, რაც ჩვენი კვლევის ფარგლებში არ გაკეთებულა.

ცხრილი 8. სეროლოგიური ტესტების შედეგები:

ELISA ტესტი	საწყისი დადებითი შედეგი	საბოლოო დადებითი შედეგი
EBV ELISA	6	2
WNV ELISA	0	0
TBE ELISA	3	1

9.0 განხილვა

ჩვენს მიერ ჩატარებული ჰოსპიტალური კვლევა გვაწვდის ინფორმაციას საქართველოში მწვავე ცნს ინფექციების გამომწვევი ძირითადი პათოგენების შესახებ ფებრილურ ჰოსპიტალიზებულ პაციენტებში.

ძალიან მნიშვნელოვანი იყო საკვლევი პათოგენების ჩამონათვალის სწორად განსაზღვრა: მწვავე მენინგიტის და ენცეფალიტის პოტენციურ გამომწვევთა სია ძალიან გრძელია და ყველა ამ პათოგენის შესწავლა ერთი კვლევის ფარგლებში ვერ მოხდებოდა. ამიტომ, უმნიშვნელოვანესი იყო, სწორად განგვესაზღვრა, ერთის მხრივ, საკვლევი პაციენტების პოპულაცია და მეორეს მხრივ, საკვლევი პათოგენების ჩამონათვალი. მაგალითად, ნეიროტრავმისშემდგომი ან პოსტნეიროქირურგიული ინფექციის გამომწვევთა სპექტრი აბსოლუტურად განსხვავდება აივ ინფექციის ან სხვა იმუნოდეფიციტის მქონე პაციენტებში განვითარებული ნეიროინფექციის გამომწვევთა სპექტრისგან, რომელიც თავის მხრივ, განსხვავდება იმუნოკომპეტენტურ პაციენტში განვითარებული ნეიროინფექციის გამომწვევთა სპექტრისგან. ჩვენი კვლევის საგანი იყო ზოგადი პოპულაცია, იმუნოკომპეტენტური პაციენტები, რომლებშიც ნეიროინფექცია იყო სპონტანურად განვითარებული და არა ნეიროტრავმის ან ნეიროქირურგიული ოპერაციის შემდგომი პერიოდის ფონზე განვითარებული.

ჩვენი მონაცემები მიუთითებს, რომ საქართველოში მენინგიტის გამომწვევი ყველაზე ხშირი ბაქტერიული პათოგენი არის *S. pneumoniae* და რომ ყველაზე ხშირი ვირუსული პათოგენები არიან ენტეროვირუსები. ის, რომ ბაქტერიული კულტურა დადებითი იყო მხოლოდ ხუთ შემთხვევაში (3.6%), შეიძლება გამოწვეული იყოს ანტიბიოტიკების მიღებით ჰოსპიტალიზაციამდე.

ეს მონაცემები მიუთითებს ცნს ინფექციების დროს მოლეკულური დიაგნოსტიკის გამოყენების უპირატესობაზე. მოლეკულური დიაგნოსტიკის მეთოდების გამოყენებამ მნიშვნელოვნად გააუმჯობესა პათოგენების დეტექცია ამ კვლევაში, მაგრამ გამომწვევი აგენტები მხოლოდ პაციენტთა ნახევარში (51%) დადგინდა. ეს დაბალი პროცენტი სხვა კვლევების შედეგების მსგავსია (12,92) და სავარაუდოდ აიხსნება ანტიბიოტიკების გამოყენებით, ვირუსის ელიმინაციით და შესაბამისად, დეტექტირებადი ნუკლეინის მჟავის არარსებობით, ან იმ პათოგენებით გამოწვეული ინფექციით, რომელზეც ნიმუშები არ გამოკვლეულა.

კვლევის ერთ-ერთი ამოცანა იყო კლინიკური დიაგნოზის შედარება ლაბორატორიულად პათოგენის იდენტიფიკაციასთან. ჩვენ დავაფიქსირეთ მნიშვნელოვანი განსხვავება კლინიკურ დიაგნოზსა და ლაბორატორიულ იდენტიფიკაციას შორის. განსაკუთრებით ეს ეხება ვირუსული მენინგიტის შემთხვევებს. კერძოდ, ენტეროვირუსული მენინგიტის ათი შემთხვევა შეცდომით იყო კლასიფიცირებული, როგორც ბაქტერიული მენინგიტი, რამაც ანტიბიოტიკებით არასაჭირო მკურნალობა გამოიწვია. ეს მნიშვნელოვანი შედეგი ხაზს უსვამს მოლეკულური დიაგნოსტიკის მნიშვნელობას ამ ტიპის პაციენტებში, რადგან ვირუსული მენინგიტის დიაგნოზის ზუსტად დასმა თავიდან აგვაცილებს ანტიბიოტიკების არასაჭირო გამოყენებას და საავადმყოფოს რესურსების სწორ განაწილებას უზრუნველყოფს. თუმცა, აქვე უნდა იქვას, რომ გაურკვეველ შემთხვევებში, როცა არ არის გამორიცხული ბაქტერიული მენინგიტი, ანტიბაქტერიული მკურნალობის დროული დაწყების სარგებელი სრულიად გადაწონის არასაჭირო ანტიბიოტიკოთერაპიით მიყენებულ ზიანს.

როგორც აღვნიშნეთ, კვლევის ფარგლებში ლაბორატორიული ტესტები ტარდებოდა მოგვიანებით და ამდენად, გავლენას ვერ ახდენდა მკურნალობის ტაქტიკაზე. თუმცა, ლაბორატორიულად დადასტურებული პნევმოკოკური მენინგიტის ყველა

შემთხვევაში, გარდა ერთისა, მკურნალობა დაწყებული იყო მესამე თაობის ცეფალოსპორინით - ცეფტრიაქსონით, როგორც არის რეკომენდებული. შემთხვევათა უმრავლესობაში (81%) ცეფტრიაქსონთან ერთად დანიშნული იყო ვანკომიცინი - ასევე არსებული რეკომენდაციების შესაბამისად, იმ შემთხვევების გათვალისწინებით, როცა პნევმოკოკი ცეფალოსპორინების მიმართ რეზისტენტულია. ერთი შემთხვევა იყო გამონაკლისი - პაციენტის კლინიკური დიაგნოზი იყო ვირუსული მენინგიტი, ხოლო ჩვენს მიერ ჩატარებული PCR კვლევით დადგინდა პნევმოკოკური ინფექცია.

ლაბორატორიულად დადასტურებული მენინგოკოკური ინფექციის ყველა შემთხვევაში დანიშნული იყო მესამე თაობის ცეფალოსპორინი - ანუ მკურნალობა სწორად იყო შერჩეული.

ეტიოლოგიური დიაგნოზის დადგენა უმნიშვნელოვანესია სწორი მკურნალობისთვის და იდეალურ შემთხვევაში ოპტიმალური მკურნალობა სწორედ ეტიოლოგიურ ფაქტორზე უნდა იყოს მორგებული. თუმცა, საქართველოში და მსოფლიოს მრავალ ქვეყანაში ამის შესაძლებლობა შეზღუდულია. ასეთ პირობებში გვიწევს სუბ-ოპტიმალურ მკურნალობაზე არჩევანის გაკეთება, რაც იმას გულისხმობს, რომ მკურნალობა უნდა მოიცავდეს სავარაუდო გამომწვევთა სპექტრს. ასეთი სუბ-ოპტიმალური ემპირიული თერაპია გაურკვეველი ეტიოლოგიის მწვავე ნეიროინფექციის დროს უნდა მოიცავდეს მესამე თაობის ცეფალოსპორინს (ცეფტრიაქსონი, ცეფოტაქსიმი), ვანკომიცინს, აციკლოვირს (საკითხი უნდა გადაწყდეს საწყისი თზტს შეფასების შემდეგ) და დოქსიციკლინსაც ენდემურ არეებში ტკიპის სეზონის შემთხვევაში.

ჩვენ შევეცადეთ, პაციენტთა ჩვენს მიერ გამოკვლეულ კოჰორტაში, კერძოდ, ბაქტერიული მენინგიტის შემთხვევებში, დაგვედგინა, იყო თუ არა ასოციაცია დაავადების დაწყებიდან დიაგნოზის დასმამდე პერიოდსა და დაავადების

მიმდინარეობის სიმძიმეს შორის. ჩვენი მოლოდინი, თავისთავად, იყო, რომ დაგვიანებული დიაგნოსტიკა დაავადების უფრო მძიმე მიმდინარეობასა და ნარჩენი მოვლენების მაღალ მაჩვენებელთან იქნებოდა დაკავშირებული. თუმცა, ასეთი ასოციაცია ჩვენს შემთხვევაში არ გამოვლინდა, თუ არ ჩავთვლით განსაკუთრებულად დაგვიანებულ შემთხვევებს. ერთ შემთხვევაში მენინგიტის სიმპტომების განვითარებიდან კლინიკური დიაგნოზის დასმამდე იყო 21 დღე და ამ პაციენტში დაისვა თანმხლები აივ-ინფექციის დიაგნოზი. მეორე შემთხვევაში, სიმპტომების განვითარებიდან კლინიკური დიაგნოზის დასმამდე იყო 25 დღე. ოთხდღიანი მკურნალობის შემდეგ გაუმჯობესება არ აღინიშნა, რის შემდეგაც პაციენტი გადაყვანილი იქნა სხვა კლინიკაში. სხვა მხრივ, გამოსავლის ან საავადმყოფოში დაყოვნების თვალსაზრისით, განსხვავება დიაგნოზის დასმამდე 1 დღესა და 10 დღეს შორის არ დაფიქსირდა. ბაქტერიული მენინგიტის შემთხვევაში, დაავადების დაწყებიდან დიაგნოზის დასმამდე პერიოდი მოიცავდა საშუალოდ, 5 დღეს, ვირუსული მენინგიტის შემთხვევაში - 2.5 დღეს, ტუბერკულოზური მენინგიტის შემთხვევაში - 3.5 დღეს, ხოლო 8 დღეს - ენცეფალიტის შემთხვევაში.

ჩვენი კვლევა ხაზს უსვამს ბაქტერიული და ვირუსული მენინგიტისა და ენცეფალიტისათვის სტანდარტული კლინიკური შემთხვევის განსაზღვრების შემუშავების საჭიროებას, რომელიც იქნება მტკიცებებზე დაფუძნებული და კორელაციაში იქნება პათოლოგიურ დიაგნოზთან. ასეთი შემთხვევის განსაზღვრა შესაძლებელს გახდის სხვადასხვა ქვეყანაში ჩატარებული კვლევების ერთმანეთთან შედარებას და ხელს შეუწყობს უფრო ზუსტ კლინიკურ ინტერპრეტაციას/დიაგნოსტიკას, შესაბამისად - უკეთეს ემპირიულ მკურნალობას.

ჩვენი კვლევის კიდევ ერთი ამოცანა იყო HiB ვაქცინაციის გავლენის შესწავლა საქართველოში ცნს ინფექციების ეტიოლოგიაზე. კვლევის დაწყებამდე ათი თვით ადრე, საქართველოში HiB ვაქცინაციის კამპანია დაიწყო. ჩვენი პაციენტების

მხოლოდ ძალიან მცირე ნაწილი იყო ვაქცინირებული HiB-ით. კვლევაში დაფიქსირდა HiB მენინგიტის მხოლოდ ერთი შემთხვევა. ამდენად, ვერ შევძელით ადეკვატურად შეგვეფასებინა ეს საკითხი.

S. pneumoniae დაფიქსირდა, როგორც წამყვანი ბაქტერიული პათოგენი - 25 დადებითი შემთხვევა ბაქტერიული მენინგიტის კლინიკურად დიაგნოსტირებული 70 შემთხვევიდან (36%); საქართველოში სულ ცოტა ხნის წინ, ფაქტიურად ამ კვლევის დამთავრებიდან მოკლე დროში, დაიწყო *S. pneumoniae*-ს საწინააღმდეგო ვაქცინაციის კამპანია, რომლის ეფექტურობის შესაფასებლად შესაძლებელია ჩვენს მიერ განხორციელებული კვლევის, როგორც ვაქცინაციამდე არსებული მდგომარეობის ამსახველი ინფორმაციის გამოყენება. HiB და *S. pneumoniae*-ის საწინააღმდეგო ვაქცინების შორეული შედეგების შესაფასებლად დამატებითი კვლევებია საჭირო.

გამომწვევის დადგენა მოხერხდა ენცეფალიტის მხოლოდ ოთხ შემთხვევაში (ერთი იყო VZV შემთხვევა, მეორე - HSV-1 და ორი EBV შემთხვევა). ეს შედეგი შესაბამისობაშია ინფექციური გენეზის ენცეფალიტის სხვა ეტიოლოგიურ კვლევებთან, სადაც მრავალ პათოგენზე ტესტირების მიუხედავად, გამომწვევი აგენტის იდენტიფიკაცია მოხდა შემთხვევათა 30-დან 50%-ში (93). ენცეფალიტის დიაგნოსტიკაში მოლეკულური მეთოდების გამოყენება ეფექტურია, მაგრამ შემთხვევათა უმრავლესობაში დიაგნოზის დასმა მაინც ვერ ხდება. აქ ჩანს უკეთესი დიაგნოსტიკური სტრატეგიების არსებობის აუცილებლობა; ასევე ენცეფალიტის არაინფექციური მიზეზების შეფასების უკეთესი მექანიზმების აუცილებლობა, როგორცაა იმუნური ენცეფალიტები, ასევე ახალი, აქამდე უცნობი პათოგენები, როგორც ენცეფალიტის მიზეზები.

ნეიროვიზუალიზაცია ჩატარებული იყო პაციენტების დაახლოებით ნახევარში. ერთ შემთხვევაში ნეიროვიზუალიზაციით დადგინდა, რომ სავარაუდო მენინგიტი იყო

სუბარაქნოიდული სისხლჩაქცევის შემთხვევა. როგორც ცნობილია, ნეიროიმიჯინგი მიზანშეწონილია იმის დასადგენად, რამდენად უსაფრთხოა ლუმბალური პუნქციის ჩატარება და ასევე, იმის გასარკვევად, მიმდინარე ინფექცია მხოლოდ გარსების დაზიანებაა, თუ ენცეფალიტიც ახლავს თან. მნიშვნელოვანია, გავითვალისწინოთ რომ ამის გარდა, ნეიროვიზუალიზაცია საშუალებას იძლევა, მოვახდინოთ დიფერენცირება, ენცეფალიტით გამოწვეულ კეროვან დაზიანებასა და დისცირკულაციით გამოწვეულ კეროვან დაზიანებას შორის. ანუ ნეიროვიზუალიზაცია გვეხმარება, დავადგინოთ, ეს არის მენინგიტი, მენინგოენცეფალიტი, თუ იშემია მენინგიტთან ერთად. ეს დიფერენციაცია უმნიშვნელოვანესია შემდგომი მკურნალობის თვალსაზრისით.

მართალია, ჩვენს კვლევაში არ ხდებოდა ტუბერკულოზზე გამოკვლევა, მაგრამ გამოვლინდა ტუბერკულოზური მენინგიტის 8 შემთხვევა. ის ფაქტი, რომ ეს შემთხვევები თავიდანვე არ დიაგნოსტირდა, როგორც ტუბერკულოზური მენინგიტი, მიუთითებს იმაზე, რომ არასრულყოფილია დიაგნოზური მენეჯმენტი, რის შედეგადაც გვიანდება სპეციფიური მკურნალობის დაწყება და ასევე სანამ დიაგნოზი დადგინდება, იქმნება სხვა პაციენტების ინფიცირების საშიშროება. სავარაუდოდ, დაგვიანებული დიაგნოზის მიზეზია ის, რომ გადაჭარბებით ფასდებოდა პოლინუკლეარების ხარჯზე ციტოზის არსებობა. ასევე ის, რომ ჰიპოგლიკორაქია, რაც ტუბერკულოზური მენინგიტისთვის პათოგნომურად მიიჩნევა, ასევე დამახასიათებელია ბაქტერიული მენინგიტისთვის. ამ დიაგნოზური სირთულეები გამო განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მოლეკულური დიაგნოსტიკის მეთოდების დანერგვა.

ბაქტერიული მენინგიტის რისკ-ფაქტორებს შორის საყურადღებოა ანამნეზში თანმხლები ინფექციების, სინუსიტის და ოტიტის არსებობა. ჩვენს კოჰორტაში, 4 პაციენტში იყო ოტიტის, ხოლო ორში - სინუსიტის შემთხვევები. ოტიტის 4

შემთხვევიდან ორში PCR-ით პნევმოკოკური მენინგიტი დადასტურდა. ასევე, როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ოთხ პაციენტში აღინიშნა განმეორებითი ბაქტერიული მენინგიტის შემთხვევები. მორფოლოგიურ მასალაზე და ნეიროვიზუალიზაციით ნაჩვენებია, რომ განსაკუთრებით, განმეორებითი ბაქტერიული მენინგიტის მიზეზი ხშირად არის ტრავმის შედეგად გარსების მთლიანობის დარღვევა, რაც დასაწყისში კლინიკურად შეიძლება არ გამოვლინდეს. ამით იქმნება ინფექციის (უფრო ხშირად პნევმოკოკური ინფექციისთვის) შემავალი კარიბჭე (97). ჩვენს მიერ აღწერილი განმეორებითი მენინგიტის ოთხი შემთხვევიდან ორი იყო პნევმოკოკური ინფექციის შემთხვევა, თუმცა ანამნეზში თავის ტრავმას პაციენტები არ აღნიშნავდნენ.

ინფექციურ საავადმყოფოში პაციენტების 40% მიდიოდა სხვა, მათ შორის რეგიონული სამედიცინო დაწესებულების გავლით, ხოლო იაშვილის კლინიკაში მხოლოდ 18% იყო ასეთი და დანარჩენი პაციენტები პირდაპირ იაშვილის კლინიკას მიმართავდნენ. საავადმყოფოში დაყოვნება ორივე კლინიკაში დაახლოებით ერთნაირი იყო - 15-16 დღე. ნეიროინფექციების წარმატებული მართვა ოპტიმალურ დონეზე შესაძლებელია მხოლოდ გუნდური მენეჯმენტის პრინციპის დაცვით, სადაც კომპეტენციები განაწილდება ინფექციონისტს, ნევროლოგს და მიკრობიოლოგს შორის. საჭიროა მათ შორის რეფერალური თანამშრომლობა.

კვლევაში მონაწილე პაციენტების კოჰორტა არ იყო საკმარისი იმისათვის, რომ შესწავლილიყო ზოგადინფლამაციური რეაქციის თავისებურება სხვადასხვა პათოგენით გამოწვეული ნეიროინფექციის დროს. ჩვენთვის განსაკუთრებით საინტერესო იყო საკითხი იმის შესახებ, თუ რატომ ვითარდება ინფექცია პრაქტიკულად ჯანმრთელ ადამიანებში. როდესაც სტრუბტოკოკული ინფექციის კერა არსებობს, მაგ. შუა ყურის ანთების სახით, აქ გასაგებია, მაგრამ განსაკუთრებით, მწვავე ენცეფალიტის შემთხვევებში, რომლებიც პრაქტიკულად ჯანმრთელ, იმუნოკომპეტენტურ ზრდასრულ ადამიანში ვითარდება, და ჩვენ გვქონდა ასეთი

შემთხვევები, რა ფაქტორები ახდენს გავლენას ნეიროინფექციის განვითარებაზე? მასპინძლისა და პათოგენის ურთიერთქმედების რა თავისებურებები იწვევს იმას, რომ კონკრეტულ ადამიანს ნეიროინფექცია უვითარდება, სხვას კი არა. არსებობს თუ არა იმუნური სისტემის მარკერები, რომელთა განსაზღვრა შესაძლებელს გახდის მძიმე ნეიროინფექციების მიმართ წინასწარგანწყობის შეფასებას. კვლევის ჯგუფს აღნიშნული საკითხების კვლევის დიდი ინტერესი აქვს, რასაც მოცემულ კვლევაში ვერ შევისწავლიდით, მაგრამ გვინდა, რომ ეს ბაზისური კვლევა იყოს პირველი ეტაპი, რასაც ჩვენი მომავალი მუშაობა დაეფუძნება ნეიროინფექციების სფეროში.

ჩვენს კვლევაში იყო კო-ინფექციის რამდენიმე სავარაუდო შემთხვევა.

დღესდღეობით, არ არის აღწერილი HiB და *S. pneumoniae*-ის მენინგიტის კოინფექციის შემთხვევები. თუმცა, მძიმე პნევმონია, გამოწვეული ამ ორი პათოგენის კოინფექციით აღწერილია აკუზავა-ის მიერ (94). მოლეკულური დიაგნოსტიკის გამოყენების გაზრდამ შეიძლება უფრო გაახშიროს ასეთი კოინფექციის შემთხვევები ცნს ინფექციის დროს, თუმცა უნდა აღინშნოს, რომ ვერ გამოვრიცხავთ ჩვენს კვლევაში ცრუ უარყოფითი შედეგის არსებობას ერთ ან ორივე პათოგენზე. ასევე გვქონდა ცრუ დადებითი შემთხვევები EBV სეროლოგიაში - 4 შემთხვევაში. ცნს ინფექციის მქონე პაციენტებში კოინფექციის საკითხის შესწავლა უნდა მოხდეს სხვა კვლევაში პაციენტთა უფრო დიდ კოჰორტაზე, შედეგების შესაბამისი ვალიდაციით.

კარგად არის ცნობილი, რომ *S. pneumoniae*-ით გამოწვეული მენინგიტი შეიძლება ასოცირებული იყოს მძიმე რეზიდუალურ მოვლენებთან. განვითარებულ ქვეყნებშიც კი, ასეთი რეზიდუალური მოვლენების სიხშირე 31%-მდეა (95). ამ კვლევაში, 25 პაციენტიდან, რომლებშიც ლაბორატორიულად პნევმოკოკური მენინგიტი დადასტურდა, სამის გარდა ყველა (78%) სრულად გამოჯანმრთელებული გაეწერა. აღნიშნული შედეგი საყურადღებო იყო ჩვენი ამერიკელი კოლაბორატორის, ნევროლოგის, აშშ დაავადებათა კონტროლის ცენტრის ნეიროეპიდემიოლოგიის

ექსპერტის, ჯეიმს სეივარისთვისაც, რომელსაც უდიდესი გამოცდილება აქვს ნეიროინფექციების შესწავლის დარგში. ამ შედეგის პოტენციური ახსნა შეიძლება იყოს ანტიბიოტიკების ადრეული და ფართო გამოყენება (განსაკუთრებით, ანტიბიოტიკები ჰემატოენცეფალური ბარიერის კარგი პენეტრაციით) და ცნს-ში ბაქტერიების დაბალი კონცენტრაციის დეტექცია მოლეკულური მეთოდის გამოყენებით (ანუ შედარებით მსუბუქი ინფექცია). ამ ჰიპოთეზების ტესტირებისთვის საჭიროა ინფექციის სიმბიომის შედარება კულტურა-დადებით და PCR-დადებით შემთხვევებს შორის ბაქტერიული მენინგიტის დროს უფრო დიდ კოჰორტულ კვლევებში.

თუ ვეცდებით, რომ ჩვენი კვლევის შედეგების მიხედვით ვიმსჯელოთ, საქართველოში ნეიროინფექციების გამომწვევი პათოგენების სპექტრი გარკვეულწილად შეესაბამება ევროპის ქვეყნებში (98) და თურქეთში (99) არსებულ სიტუაციას და კიდევ უფრო დაუახლოვდება მას შემდეგ, რაც ვაქცინაციის საშუალებით კონტროლს დაექვემდებარება პნევმოკოკური ინფექცია და დაიკლებს ამ პათოგენით გამოწვეული შემთხვევების რაოდენობა. ერთი მკვეთრად განმასხვავებელი ნიშანი არის ჩვენს ქვეყანაში ტუბერკულოზური მენინგიტის პრობლემა, რაც არ არის დამახასიათებელი ევროპის რეგიონისთვის, არამედ აზიისა და სუბ-საჰარული აფრიკის ქვეყნებში გვხვდება (100). რაც შეეხება ვირუსულ ნეიროინფექციებს, ენტეროვირუსები ნეიროინფექციის ყველაზე ხშირი მიზეზებია მთელ მსოფლიოში. როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, ევროპის ბევრ ქვეყანაში (ავსტრია, ჩეხეთი, სლოვენია, შემთხვევები ფიქსირდება თურქეთში, და ა.შ.) ენდემურია ტკიპისმიერი ენცეფალიტის ვირუსი და ბორელია. ეს პათოგენები ჩვენს ქვეყანაში დამატებით შესწავლას საჭიროებს.

10.0 კვლევის ნაკლოვანი მხარეები

ჩვენს კვლევას აქვს გარკვეული ნაკლოვანებები:

1. კვლევაში მიღებული მონაცემების განზოგადება ვერ მოხდება მთლიან პოპულაციაზე. თუმცა, რადგან კვლევა მოიცავს რეფერალურ კლინიკებს საქართველოში (გარდა ტუბერკულოზისა და ფილტვის დაავადებათა ეროვნული ცენტრისა, სადაც ტუბერკულოზზე საექვო პაციენტები იგზავნებიან), ჩვენ შეიძლება გავაკეთოთ ზოგადი დასკვნები ქვეყანაში ცნს ინფექციებთან დაკავშირებით; სხვა გეოგრაფიულ არეალზე შედეგების ექსტრაპოლირებას ვერ მოვახდენთ (96).
2. კვლევაში გამოკვლეული პათოგენების რაოდენობა შეზღუდული იყო და შესაძლოა, ჩვენს შემთხვევებში ცნს ინფექცია სხვა პათოგენებით ყოფილიყო გამოწვეული, რაზედაც ტესტირება არ ჩატარებულა (მაგ. წითელას ვირუსი).
3. ტუბერკულოზური მენინგიტი მნიშვნელოვანი პრობლემაა საქართველოში. ჩვენს კვლევაში მხოლოდ არაპირდაპირ ხდებოდა ტუბერკულოზური მენინგიტის შემთხვევებზე ინფორმაციის მოპოვება. კვლევაში არ მონაწილეობდა ტუბერკულოზის და ფილტვის დაავადებების ეროვნული ცენტრი და კვლევის ფარგლებში ტუბერკულოზზე არ ვიკვლევდით.

11.0 დასკვნები და პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. ჩვენ მიერ წარმოებული კვლევა ქმნის საქართველოში ცნს-ის ინფექციების ეტიოლოგიის და სიხშირის სურათს, რაც შეიძლება საფუძველს წარმოადგენდეს ახალი დიაგნოსტიკური პლატფორმების შემოტანისთვის, ეფექტური სამკურნალო საშუალებებისა და ვაქცინების დანერგვისათვის საქართველოს ტერიტორიაზე. აღნიშნული კვლევა პილოტურ ხასიათს ატარებს სამხრეთ კავკასიაში და მისი შედეგების გათვალისწინება მეზობელი ქვეყნების ეპიდემიოლოგიურ მონიტორინგში ხელს შეუწყობს მთლიანად რეგიონში მწვავე ნეიროინფექციების გავრცელებისა და ავადობის ლიმიტირებას. კვლევის შედეგების მიხედვით რეალურად წარმოჩნდა როგორც პრევენციული, ისე დიაგნოზურ-თერაპიული მენეჯმენტის გაუმჯობესების გზები, რამაც პირობები შექმნა ზოგადად ნეიროინფექციური პათოლოგიის პარადიგმის განახლებული მოდელის შემუშავებისთვის.

2. საქართველოს ტერიტორიაზე ლტოლვილი მოსახლეობის ქვეყნისშიდა მიგრაციისა და ეთნიკური იზოლატების (აზერბაიჯანური, სომხური, რუსული, ბერძნული, ვაინახური ეთნიკური პოპულაციები) გახსნის ფაქტორი და ახალი იზოლატების ფორმირება (ოსური, აფხაზური ეთნოკონცენტრაცია) განაპირობებს ინფექციური პათოლოგიის ტრანსკავკასიურ სამხარეო მასშტაბში განხილვას. აღნიშნული გვეკარნახობს მწვავე ნეიროინფექციებთან ბრძოლის რეგიონულად ინტეგრირებული პროგრამის შემუშავებას. ბოლო ორი ათწლეულის განმავლობაში საქართველოში ურბანულ პოპულაციაში ენტეროვირუსული და მენინგოკოკური მენინგიტის რამდენიმე სეზონური აფეთქება ემთხვევა ქვეყნისშიდა ეთნომიგრაციული პროცესის ინტენსიფიკაციას, რაც სავალდებულოს ხდის „მიგრაციულ კვანძებში“ პრიორიტეტული იმუნიზაციის ინტენსიფიკაციას.

3. საქართველოში მიმდინარე პერიოდში ბაქტერიული მენინგიტების მკურნალობის ემპირიული მიდგომა კვლავაც ინარჩუნებს თერაპიულ სტრატეგიაში შერჩევის

მეთოდის მნიშვნელობას - ის ჯერჯერობით წარმოადგენს ე.წ. თერაპიულ ფანჯარაში მოქმედ უნიკალურ თერაპიულ საშუალებას. ისევე, როგორც მსოფლიოს უმეტეს ქვეყნებში, ჩვენში არსებული სადიაგნოზო-ლაბორატორიული კონიუნქტურა ვერ უზრუნველყოფს მწვავე ნეიროინფექციების აგრესიული ეტიოტროპულ მკურნალობას „თერაპიული ფანჯრის“ ფარგლებში.

4. მწვავე ნეიროინფექციების კლინიკურ-ფუნქციური გამოსავლის შედეგების რეტროსპექტულმა კორელაციურმა ანალიზმა გვაჩვენა, რომ ემპირიულად განსაზღვრული ანტიმიკრობული სამკურნალო კომპლექსი 81%-ში აღმოჩნდა ეტიოტროპული და იგი კატამნეზური შედეგების მიხედვით შედარებადია ურგენტულად დიაგნოსტირებულ, ინფექციურ აგენტზე ორიენტირებულ, მსოფლიო ლიტერატურაში მითითებული სამკურნალო შედეგების მაჩვენებლებთან.

5. კვლევის მიმდინარეობის პერიოდში (ოქტომბერი, 2010 - მაისი, 2012), ბაქტერიულ მენინგიტის კონკრეტულ შემთხვევებში, ანტიმიკრობული თერაპიის რეჟიმის კორექცია ემპირიული თერაპიის ეტიოტროპულზე ტრანსფორმირებით უშედეგო, ან განუხორციელებელი რჩებოდა გამომწვევი აგენტის ურგენტული იდენტიფიცირების ლაბორატორიული უზრუნველყოფის შეზღუდვის გამო. აღნიშნულის აღმოფხვრა საქართველოში მიმდინარე პერიოდში მიღწევადია ნეიროინფექციების მიმართ ემპირიული მკურნალობის პოტენციალის გაზრდით, ალგორითმის სრულყოფის გზით.

6. კვლევის მონაცემებით, ბაქტერიული მენინგიტის ყველაზე ხშირ გამომწვევად საქართველოში ფიგურირებს *S. pneumoniae*. 2014 წლიდან საქართველოში დაიწყო *S. pneumoniae*-ის საწინააღმდეგო იმუნიზაცია. მოსალოდნელია, რომ მსოფლიო პრეცედენტების ანალოგიურად, ამ პათოგენით გამოწვეული მენინგიტის ხვედრითი წილი უახლოეს წლებში მნიშვნელოვნად დაიკლებს. წინამდებარე კვლევის

ფარგლებში მენინგიტის განვითარებაში პნევმოკოკური ეტიოლოგია მოლეკულური მეთოდით დადასტურდა 5-ჯერ უფრო ხშირად, ვიდრე ბაქტერიოლოგიურად, რაც სარწმუნოს ხდის მოლეკულური დიაგნოსტიკის ეფექტურობას.

7. მიუხედავად იმისა, რომ ჩვენს მასალაში სეროლოგიური გამოკვლევით დასავლეთ ნილოსის ვირუსზე (WNV) დადებითი შემთხვევები არ გამოვლინდა, საქართველოს ცალკეულ რეგიონებში, საარქივო მასალის მონაცემებით აღნიშნული ვირუსის არსებობა, ისევე, როგორც ამიერკავკასიის გეოგრაფიული ზონის მიმდებარე ქვეყნებში ამ ვირუსის ცირკულირების შესახებ არსებული ინფორმაცია მოითხოვს სადიაგნოზო ძიების მობილიზებას. მნიშვნელოვანია კვლევების გაგრძელება ცნს ინფექციების არბოვირუსულ ეტიოლოგიებზე პაციენტთა უფრო დიდ პოპულაციაში. საქართველოში მართლაც მოსალოდნელია ტკიპისმიერი ენცეფალიტის ვირუსის არსებობა. ასევე, ჩვენს კვლევაში არ შეფასებულა და საქართველოში მნიშვნელოვანია კვლევა B. burgdorferi-ზე - ლაიმის დაავადების გამომწვევეზე. თუმცა, ევროპაში გავრცელებული ქვეტიპი უფრო მეტად პერიფერიული ნერვული სისტემის დაზიანებას იწვევს, ვიდრე მენინგიტსა და ენცეფალიტს.

8. მწვავე ნეიროინფექციების მკურნალობაში ჩართული ჰოსპიტალური ბაზების პროფილირებისა და პროფესიული უზრუნველყოფის შეფასებით დადგინდა, რომ ნეიროინფექციების წარმატებული მართვა ოპტიმალურ დონეზე შესაძლებელია მხოლოდ გუნდური მენეჯმენტის პრინციპის დაცვით, სადაც კომპეტენციები კოორდინირებულად განაწილდება ინფექციონისტს, ნევროლოგს და მიკრობიოლოგს შორის, რეფერალური თანამშრომლობის პირობებში.

9. მიმდინარე ათწლეულის პერიოდში, საქართველოში მწვავე ნეიროინფექციის დომინანტური ეტიოლოგიური სპექტრის პირობებში ემპირიული მკურნალობის

ოპტიმიზაციის გაზრდისთვის გასათვალისწინებელია ანტივირუსული, ანტიბაქტერიული სპექტრის გაფართოება, ვანკომიცინის და კორტიკოსტეროიდების ობლიგატური ჩართვით, ხოლო დოქსიციკლინის - ბორელიაზე სეროლოგიური გამოკვლევის შედეგების გათვალისწინებით.

12. 0. გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Sundaram C, Shankar SK, Thong WK, Pardo-Villamizar CA (2011) Pathology and diagnosis of central nervous system infections. *Patholog Res Int* 8782–63.
2. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D (2012) Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet* 380: 1703–11.
3. Ludwig E, Unal S, Bogdan M, Chlibek R, Ivanov Y, et al. (2012) Opportunity for healthy ageing: lessening the burden of adult pneumococcal disease in Central and Eastern Europe, and Israel. *Cent Eur J Public Health* 20: 121–5.
4. Spiro CE, Spiro DM (2004) Acute meningitis: focus on bacterial infection. *Clin Rev* 14: 53–60.
5. van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JN, et al. (2004) Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. *NEngl J Med* 351: 1849–59.
6. Bottomley MJ, Serruto D, Sa'fadi MA, Klugman KP (2012) Future challenges in the elimination of bacterial meningitis. *Vaccine* (Suppl 2): B78–86.
7. Griffiths UK, Clark A, Shimanovich V, Glinskaya I, Tursunova D, et al. (2011) Comparative Economic Evaluation of Haemophilus influenzae Type b Vaccination in Belarus and Uzbekistan. *PLoS ONE* 6(6): e21472. doi: 10.1371/journal.pone.0021472.
8. Scarborough M, Thwaites GE (2008) The diagnosis and management of acute bacterial meningitis in resource-poor settings. *Lancet Neurol* 7: 637–48.
9. Tyler KL (2009) Emerging viral infections of the central nervous system: part 1. *Arch Neurol* 66: 939–48.

10. Kasanmoentalib ES, Brouwer MC, van de Beek D (2013) Update on bacterial meningitis: epidemiology, trials and genetic association studies. *Curr Opin Neurol* 26: 282–8.
11. Big C, Reineck LA, Aronoff DM (2009) Viral Infections of the central nervous system: a case-based review. *Clin Med Res* 7: 142–146.
12. Read SJ, Kurtz JB (1999) Laboratory Diagnosis of Common Viral Infections of the Central Nervous System by Using a Single Multiplex PCR Screening Assay. *J Clin Microbiol* 37: 1352–55.
13. Butsashvili M, Kandelaki G, Eloshvili M, Chlikadze R, Imnadze P, et al. (2013) Surveillance of bacterial meningitis in the country of Georgia, 2006–2010. *J Community Health* 38: 724–6.
14. Demina AA (1998) Epidemiology of invasive infections caused by H. influenzae type b. *Int Med J* 2: 315–22.
15. C. Sundaram, S. K. Shankar, Wong Kum Thong, and Carlos A. Pardo-Villamizar. *Pathology and Diagnosis of Central Nervous System Infections*. 2011. ID 878263
16. Boldogh I, Albrecht T, Porter DD. Persistent Viral Infections. *Medical Microbiology*, 4th edition. Chapter 46. University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
17. Sahani M, Sahania M, Parasharb UD, Alic R, Dasd P, Lyea M, et al. Nipah virus infection among abattoir workers in Malaysia, 1998–1999. *Int J Epidemiol*. 2001;30:1017–20.
18. Lee BE, Davies HD. Aseptic Meningitis. *Current Opinion in Internal Medicine*. Aug. 2007. 6(4):370-375.
19. Green MA, Abraham MN, Horn AJ, Yates TE, Egbert M; Sharma A. Lamotrigine-induced aseptic meningitis: a case report. *International Clinical Psychopharmacology*. May, 2009. 24(3):159-161.

20. <http://emedicine.medscape.com/article/1168529-overview>
21. Gendelman HE, Persidsky Y. Infections of the nervous system. *Lancet Neurol*. 2005 Jan. 4(1):12-3.
22. Kennedy PG. Viral encephalitis. *J Neurol*. 2005 Mar. 252(3):268-72. [[Medline](#)].
23. Zhang SY, Abel L, Casanova JL. Mendelian predisposition to herpes simplex encephalitis. *Handb Clin Neurol*. 2013. 112:1091-7.
24. Desmond RA, Accortt NA, Talley L, Villano SA, Soong SJ, Whitley RJ. Enteroviral meningitis: natural history and outcome of pleconaril therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Jul. 50(7):2409-14.
25. Martinez AA, Castillo J, Sanchez MC, Zaldivar Y, Mendoza Y, Tribaldos M, et al. Molecular diagnosis of echovirus 30 as the etiological agent in an outbreak of aseptic meningitis in Panama: May-June 2008. *J Infect Dev Ctries*. 2012 Dec 15. 6(12):836-41.
26. Pabbaraju K, Wong S, Chan EN, Tellier R. Genetic characterization of a Coxsackie A9 virus associated with aseptic meningitis in Alberta, Canada in 2010. *Virology*. 2013 Mar 22. 10:93.
27. Kok CC. Therapeutic and prevention strategies against human enterovirus 71 infection. *World J Virol*. 2015 May 12;4(2):78-95
28. <http://www.ncdc.ge/Category/Article/1377>

29. Gilden DH, Mahalingam R, Cohrs RJ, Tyler KL. Herpesvirus infections of the nervous system. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(2):82-94.
30. Lakeman FD and Whitley RJ (1995) Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brainbiopsied patients and correlation with disease. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis* 171: 857–863
31. Weil AA *et al*. Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 1154–1157
32. Bastian FO *et al*. Herpesvirus hominis: isolation from human trigeminal ganglion. *Science*. 1972;178: 306–307
33. Baringer JR and Swoveland P. Recovery of herpes simplex virus from human trigeminal ganglions. *N Engl J Med*. 1973;288: 648–650
34. Furuta Y *et al*. Latent herpes simplex virus type 1 in human geniculate ganglia. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1992;84: 39–44
35. Baringer JR. Recovery of herpes simplex virus from human sacral ganglions. *New Engl J Med*. 1974;291:828–830
36. Miller AE. Selective decline in cellular immune response to varicella-zoster in the elderly. *Neurology*. 1980;30: 582–587
37. Gilden D. Varicella zoster virus and central nervous system syndromes. *Herpes* 2004; 11(Suppl 2):89A–94A. 9.

38. LaGuardia JJ, Gilden DH. Varicella-zoster virus: a re-emerging infection. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2001; 6:183–7.
39. Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin* 2008;26:675–97
40. Frantidou F, Kamaria F, Dumaidi K, Skoura L, Antoniadis A, Papa A. Aseptic meningitis and encephalitis because of herpesviruses and enteroviruses in an immunocompetent adult population. *Eur J Neurol* 2008;15:995–7.
41. Koskiniemi M, Rantalaiho T, Piiparinen H, von Bonsdorff CH, Fa" rkkila" M, Ja" rvinen A, et al. Infections of the central nervous system of suspected viral origin: a collaborative study from Finland. *J Neurovirol* 2001;7:400–8.
42. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpa" a" R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* 2006;66:75–80.
43. Pollak L, Dovrat S, Book M, Mendelson E, Weinberger M. Varicella zoster vs. herpes simplex meningoencephalitis in the PCR era. A single center study. *J Neurol Sci* 2012;314:29–36.
44. Bannister P, Crosse B. Severe herpes zoster infection in the United Kingdom: experience in a regional infectious disease unit. *J R Soc Med* 1989;82:145–6.
45. Li ZY, Lou JG, Chen J. Analysis of primary symptoms and disease spectrum in Epstein-Barr virus infected children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2004;42:20-2.
46. Turkulov V, Madle-Samardzija N, Brkiæ S. Meningoencephalitis as the only manifestation of Epstein-Barr virus infection. *Med Pregl*. 1999;52:391-3.

47. Kleines M, Schiefer J, Stienen A, Blaum M, Ritter K, Häusler M. Expanding the spectrum of neurological disease associated with Epstein-Barr virus activity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:1561-9.
48. Myung NS, Kim YJ, Kim YJ, Koo SK. Complicated mumps viral infection: An unusual presentation affecting only submandibular gland. *Am J Otolaryngol*. 2013 Apr 3.
49. Hviid A, Rubin S, Mühlemann K. Mumps. *Lancet*. 2008 Mar 15. 371(9616):932-44
50. Council on Foreign Relations. Vaccine-preventable outbreaks. Available at http://www.cfr.org/interactives/GH_Vaccine_Map/#introduction .
51. Rantakallio P, Leskinen M, von Wendt L. Incidence and prognosis of central nervous system infections in a birth cohort of 12,000 children. *Scand J Infect Dis*. 1986. 18 (4):287-94. [Medline].
52. Canada Communicable Disease Report. International Note: Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 11-12 June, 2003. April 1, 2004. Available at <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/04vol30/dr3007eb.html>.
53. Marque Juillet S, Lion M, Pilmis B, Tomini E, Dommergues MA, Laporte S, et al. [Value of polymerase chain reaction in serum for the diagnosis of enteroviral meningitis.]. *Arch Pediatr*. 2013 Apr 26
54. CDC. Final 2008 West Nile Virus Activity in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. Available at <http://bit.ly/fATcE1>. Accessed: September 1, 2009.
55. [Detection of West Nile virus RNA and specific antibodies in blood donors of Volgograd region]. Karan LS, Fedorova MV, Gridneva KA, Chaika AN, Romasova EI.

56. West Nile virus circulation in South-Eastern Romania, 2011 to 2013. Dinu S, Cotar AI, Pănculescu-Gătej IR, Fălcută E, Prioteasa FL, Sîrbu A, Oprişan G, Bădescu D, Reiter P, Ceianu CS. *Euro Surveill.* 2015 May 21;20(20)
57. Maletskaiia OV, Beliaeva AI, Taran TV, Agapitov DS, Kulichenko AN. [Epidemiologic situation on dangerous infectious diseases on the territory of Republic of Abkhazia]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2013 Sep-Oct;(5):43-7.
58. Petra Bogovic, Franc Strle. Tick-borne encephalitis: A review of epidemiology, clinical characteristics, and management. *World J Clin Cases* 2015 May 16; 3(5): 430-441
59. Mansfield KL, Johnson N, Phipps LP, Stephenson JR, Fooks AR, Solomon T. Tick-borne encephalitis virus-a review of an emerging zoonosis. *J Gen Virol* 2009; 90: 1781-1794 [PMID: 19420159 DOI: 10.1099/vir.0.011437-0]
60. Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet* 2008; 371: 1861-1871 [PMID: 18514730 DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60800-4]
61. Kaiser R. Tick-borne encephalitis. *Infect Dis Clin North Am* 2008; 22: 561-575, x [PMID: 18755391 DOI: 10.1016/j.idc.2008.03.013]
62. 8. http://vectors.biodiversity-georgia.net/index_geo.php
63. Dobler G. Zoonotic tick-borne flaviviruses. *Vet Microbiol* 2010; 140: 221-228 [PMID: 19765917 DOI: 10.1016/j.vetmic.2009.08.024]

64. Dumpis U, Crook D, Oksi J. Tick-borne encephalitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 882-890
65. Lotric-Furlan S, Petrovec M, Avsic-Zupanc T, Nicholson WL, Sumner JW, Childs JE, Strle F. Prospective assessment of the etiology of acute febrile illness after a tick bite in Slovenia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 503-510
66. Remi N Charrel, Laurence Bichaud, Xavier de Lamballerie. Emergence of Toscana virus in the mediterranean area. *World J Virol* 2012 October 12; 1(5): 135-141
67. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 389–94.
68. Swartz MN. Bacterial meningitis—a view of the past 90 years. *N Engl J Med* 2004; 351: 1826–28.
69. Radetsky M. Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: an analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 694–98.
70. Davis S, Feikin D, Johnson HL. The effect of Haemophilus influenzae type B and pneumococcal conjugate vaccines on childhood meningitis mortality: a systematic review. *BMC Public Health*. 2013;13 Suppl 3:S21. doi: 10.1186/1471-2458-13-S3-S21. Epub 2013 Sep 17.
71. Kunze W, Muller L, Kilian M, Schuhmann MU, Baumann L, Handrick W. Recurrent posttraumatic meningitis due to nontypable Haemophilus influenzae: case report and review of the literature. *Infection*. 2008 Feb. 36(1):74-7.

72. Bennett V, Platonov AE, Slack MPE, Mala P, Burton AH, Robertson SE. Haemophilus influenzae type b (Hib) meningitis in the pre-vaccine era: a global review of incidence, age distributions, and case-fatality rates (2002). Department of Vaccines and Biologicals, World Health Organization, Geneva, Switzerland. World Health Organization. Available at www.who.int/vaccines-documents.
73. Simarro E, Ruiz J, Gomez J, et al. [Haemophilus influenzae infections in children less than 5 years of age in the community of Murcia during the 1992-1999 period]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000 Aug-Sep. 18(7):325-8. [Medline].
74. Luca V, Gessner BD, Luca C, et al. Incidence and etiological agents of bacterial meningitis among children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004; 23(7):523-8.
75. Al-Mazrou YY, Al-Jeffri MH, Al-Haggar SH, Musa EK, Mohamed OM, Abdalla MN. Haemophilus type B meningitis in Saudi children under 5 years old. *J Trop Pediatr*. 2004;50(3):131-6.
76. Adegbola RA, Secka O, Lahai G, et al. Elimination of Haemophilus influenzae type b (Hib) disease from The Gambia after the introduction of routine immunisation with a Hib conjugate vaccine: a prospective study. *Lancet*. 2005;9-15. 366(9480):144-50
77. <http://emedicine.medscape.com/article/1164916-overview>
78. Sudo F, Nakamura A, Hoshino T, Ishiwada N, Kohno Y. [Successful treatment of beta-lactamase-negative ampicillin-resistant Haemophilus influenzae type b meningitis with high-dose ceftriaxone administration]. *Kansenshogaku Zasshi*. 2004;78(7):604-8.

79. Guideline] Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1267-84.

80. <http://emedicine.medscape.com/article/1165557-overview>

81. Jackson LA, Schuchat A, Reeves MW, Wenger JD. Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States. An emerging threat. *JAMA*. 1995;273(5):383-9. [Medline].

82. Ahlawat S, Kumar R, Roy P, et al. Meningococcal meningitis outbreak control strategies. *J Commun Dis*. 2000;32(4):264-74

83. Kutz JW, Simon LM, Chennupati SK, et al. Clinical predictors for hearing loss in children with bacterial meningitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132(9):941-5

84. Brown T. First Serogroup B Meningococcal Vaccine Approved by FDA. Medscape Medical News. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/834103>.

85. FDA. First vaccine approved by FDA to prevent serogroup B Meningococcal disease. Available at <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm420998.htm>.

86. Andersen J, Backer V, Voldsgaard P, et al. Acute meningococcal meningitis: analysis of features of the disease according to the age of 255 patients. Copenhagen Meningitis Study Group. *J Infect*. 1997;34(3):227-35.

87. Matthias Imöhl, Jens Möller, Ralf René Reinert, Stephanie Perniciaro, Mark van der Linden,[#] and Orhan Aktas. Pneumococcal meningitis and vaccine effects in the era of

conjugate vaccination: results of 20 years of nationwide surveillance in Germany. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 61.

88. Komakhidze T¹, Hoestlandt C², Dolakidze T³, Shakhnazarova M³, Chlikadze R³, Kopaleishvili N⁴, Goginashvili K⁵, Kherkheulidze M⁵, Clark AD⁶, Blau J². . Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Georgia. *Vaccine.* 2015;7;33 Suppl 1:A219-26. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.12.070.

89. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974;2: 81–4.

90. Seehusen DA, Reeves MM, Fomin DA. Cerebrospinal fluid analysis. *Am Fam Physician.* 2003;68: 1103–8.

91. Kirkwood BR, Sterne JA. *Medical Statistics.* 2nd ed. 2003. Blackwell Science Ltd.

92. Taylor WR, Nguyen K, Nguyen D, Nguyen H, Horby P, et al. The Spectrum of Central Nervous System Infections in an Adult Referral Hospital in Hanoi, Vietnam. *PLoS ONE.* 2012;7(8): e42099. doi: 10.1371/journal.pone.0042099

93. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis.* 2006;43: 1565–77.

94. Akuzawa N, Harada N, Hasegawa N, Seki H, Oku Y, et al. Severe Pneumonia Caused by Streptococcus Pneumoniae and Haemophilus Influenzae coinfection in an elderly patient: a case report. *J Med Cases*. 2013;4: 4–8.
95. Jit M. The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in highincome countries: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2010; 61: 114–24
96. Granerod J, Crowcroft NS. The epidemiology of acute encephalitis. *Neuropsychol Rehabil*. 2007;17(4-5)
97. Bagheri-Nesami M, Babamahmoodi F, Nikkhah A. Types, Risk Factors, Clinical symptoms and Diagnostic Tests of Acute Adult Meningitis in Northern Iran During 2006-2012. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(5)
98. Donoso Mantke O, Vaheri A, Ambrose H, Koopmans M, de Ory F, Zeller H, Beyrer K, Windorfer A, Niedrig M, representing the European Network for Diagnostics of 'Imported' Viral Diseases (ENIVD) Working Group for Viral CNS Diseases . Analysis of the surveillance situation for viral encephalitis and meningitis in Europe. *Euro Surveill*. 2008;13(3)
99. Erdem H, Kilic S, Coskun O, Ersoy Y, Cagatay A, Onguru P, Alp S. Community-acquired acute bacterial meningitis in the elderly in Turkey. *CMI*. 2010. 16(8):1223-1229
100. Tabbara KF. Tuberculosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(6):493-501

დანართი 1. ინფორმირებული თანხმობის დოკუმენტი

ინფორმირებული თანხმობის ფორმა: ჰოსპიტალური ზედამხედველობა საქართველოში მწვავე მენინგიტის და ენცეფალიტის ეტიოლოგიურ ფაქტორებზე

თქვენ ან თქვენი ოჯახის წევრს შემოგთავაზებს, რომ მონაწილეობა მიიღოთ სამეცნიერო კვლევაში, რომლის სახელწოდებაცაა “ჰოსპიტალური ზედამხედველობა საქართველოში მწვავე მენინგიტის და ენცეფალიტის ეტიოლოგიურ ფაქტორებზე”. შემდეგში ამ ფორმაში მიმართვა “თქვენ” გულისხმობს ავადმყოფს, ანუ თქვენ, თქვენს შვილს ან ოჯახის ზრდასრულ წევრს.

1. კვლევის მიზანი: თქვენ მონაწილეობა შემოგთავაზებს იმის გამო, რომ:

ა. თქვენი ექიმი ფიქრობს, თქვენ შეიძლება გქონდეთ სერიოზული დაავადება, რომელსაც მენინგიტი, ან ენცეფალიტი ეწოდება (თავის ტვინის, ან მიმდებარე ქსოვილების ანთება).

ბ. რუტინული კლინიკური მკურნალობის ფარგლებში, თავ-ზურგტვინის სითხის აღების მიზნით თქვენ ჩაგიტარდებათ ლუმბალური პუნქცია (ნემსის ჩხვლეტით ხერხემლის წელის არეში), რათა ჩატარდეს ტესტები, რომლებიც დაგვეხმარება თქვენი მდგომარეობის გარკვევაში; და

გ. თქვენ მკურნალობთ საქართველოში, ერთ-ერთ ქვემოთ ჩამოთვლილ კლინიკაში: ინფექციური პათოლოგიის ცენტრი, იაშვილის ბავშვთა საავადმყოფო, ნევროლოგიის ინსტიტუტი ან ნევროლოგიური კლინიკა.

ამ კვლევაში შესწავლილი იქნება, თუ რა იწვევს მენინგიტის ან ენცეფალიტს და რამდენი ადამიანი ავადდება ამ დაავადებებით საქართველოში. კვლევაში საჭიროა დაახლოებით, 200 მონაწილის ჩართვა. თქვენ თავად უნდა გადაწყვიტოთ, გსურთ თუ არა მონაწილეობა.

თქვენ ვერ მიიღებთ მონაწილეობას ამ კვლევაში, თუ თქვენი დაავადების სიმპტომების ასხნა უკვე არსებობს, ან თუ დასუსტებული იმუნური სისტემა გაქვთ, ან თუ თავის ტრავმის გამო მოხვდით კლინიკაში; ასევე კვლევაში არ მონაწილეობენ 2 თვეზე ნაკლები ასაკის ბავშვები. კვლევაში ასევე ვერ ჩაერთვებით, თუ ლუმბალური პუნქცია თქვენი რუტინული კვლევის ნაწილი არ არის.

2. თქვენი მონაწილეობა: თუ მონაწილეობაზე დათანხმდებით, დაგისვამენ შეკითხვებს თქვენი დაავადების/პირადი საკითხების შესახებ. თქვენ შეგიძლიათ, არცერთ ისეთ კითხვას არ უპასუხოთ, რომელიც თქვენ დისკომფორტს გიქმნით. ამ კვლევისთვის სულ სამჯერ აგიღებენ სისხლს. სისხლის აღება მოხდება იდაყვის ვენიდან (1 ჩაის კოვზის რაოდენობით) დაახლოებით,

მკურნალობის დაწყებისას. კიდევ ერთხელ იგივე რაოდენობით სისხლის აღება მოხდება საავადმყოფოდან გაწერამდე და, თუ შესაძლებელი იქნება; ასევე 1 ჩაის კოვზის ოდენობის სისხლის აღება მოხდება დღეიდან 4-6 კვირის შემდეგ განმეორებით გამოკვლევაზე მოსვლისას. განმეორებითი ვიზიტი 15 წუთს გაგრძელდება. თქვენი სისხლი იქნება გამოკვლეული, რათა გაირკვეს, თუ რამ გამოიწვია თქვენი დაავადება და ინახოს, იცვლება თუ არა დროთა განმავლობაში ლაბორატორიული კვლევების შედეგები. ამით უფრო ზუსტად განისაზღვრება თქვენი დაავადების მიზეზი. ჩვენ ასევე ავიღებთ დამატებით თავ-ზურგტვინის სითხის 1-3 მლ-ს, თქვენი ექიმის მიერ რუტინული პროცედურის სახით დანიშნული ლუმბალური პუნქციის დროს. სითხის გამოკვლევა მოხდება ამ კვლევის ფარგლებში. თუ აღებული სითხის მოცულობა ნაკლებია, ვიდრე ტესტირების ჩასატარებლად არის საჭირო, კვლევის მიზნებისთვის დამატებით ლუმბალური პუნქცია არ ჩაგიტარდებათ.

თქვენი სისხლი და თავ-ზურგტვინის სითხე გამოკვლეული იქნება ბაქტერიებზე და ვირუსებზე, რომლებიც შეიძლება იყოს თქვენი დაავადების მიზეზი. გამოკვლევა მოხდება ინფექციური პათოლოგიის ცენტრში და დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნულ ცენტრში (დკსჯეც). ტესტირება ასევე შეიძლება მოხდეს საქართველოს გარეთაც – აშშ საზღვაო ფლოტის სამედიცინო კვლევითი განყოფილება 3-ში (NAMRU-3), კაირო, ეგვიპტე. ამ კვლევის ფარგლებში ჩატარებული ყველა კვლევა დაემატება და არ ჩაანაცვლებს რუტინულ პროცედურებს და ტესტირებას, რომელიც თქვენთან საავადმყოფოში ტარდება. ინფორმაცია თქვენი სამედიცინო ისტორიიდან შეიძლება შეგროვდეს მკვლევართა ჯგუფის მიერ, კვლევის ფორმების შევსების მიზნით.

3. რისკები: კვლევაში მონაწილეობასთან დაკავშირებით არსებობს გარკვეული რისკები: შეიძლება იყოს გარკვეული დისკომფორტი ნემსის შეყვანისას სისხლის აღების დროს. შეიძლება გქონდეთ შეშუპება ან სისხლჩაქცევა, ან მსუბუქი ინფექცია სისხლის აღების ადგილას. მართალია, ადამიანების უმრავლესობას ინფექცია ან შესამჩნევი შეშუპება არ უვითარდება, მაგრამ ამის ყოველთვის თავიდან აცილება შეუძლებელია. ასეთი სისხლჩაქცევა თავისით გაივლის 1-2 კვირის განმავლობაში. ზოგიერთ ადამიანს შეიძლება განუვითარდეს თავბრუსხვევა და გულისცემის გახშირება სისხლის აღების დროს. ეს სიმპტომები შეიძლება მოიხსნას დაწოლით და პროცედურის შეწყვეტით. იშვიათად, შეიძლება განვითარდეს დათრომბოზა სისხლის აღების ადგილას. თუ პროცედურის დროს რაიმე პრობლემა შეიქმნა, თქვენ გაიგზავნებით შესაბამის სპეციალისტთან და შემთხვევის შესახებ ინფორმაცია მიეწოდებათ მკვლევარებს. ეს ყველაფერი სისხლის აღებასთან დაკავშირებული ჩვეულებრივი რისკებია; ჩვეულებრივ, მნიშვნელოვანი გართულებები არ აღინიშნება. ასევე არსებობს რისკი, რომ შეიძლება გამუდვანდეს ინფორმაცია კვლევაში თქვენი მონაწილეობის შესახებ ან თქვენი პირადი ინფორმაცია სხვებისთვის გახდეს ხელმისაწვდომი.

4. სარგებელი: ამ კვლევაში მონაწილეობა მოხალისეს არ ანიჭებს უპირატესი სამედიცინო მომსახურების მიღების პრივილეგიას. თუმცა, ეს კვლევა შეიძლება სასარგებლო იყოს თქვენი მოსახლეობისთვის მომავალში. თქვენ არ მიიღებთ არანაირ პირად პირდაპირ სარგებელს ამ კვლევიდან.

5. დაზიანება კვლევის შედეგად: თუ ამ კვლევაში მონაწილეობის შედეგად დაშავდით, ან მძიმე გვერდითი მოვლენა გამოგივლინდათ, თქვენ ჩაგიტარდებათ სამედიცინო დახმარება ან მკურნალობა, ფულად კომპენსაციას არ მიიღებთ თქვენი დაზიანების გამო. თუ თვლით, რომ დაზიანდით და კითხვები გაქვთ კვლევასთან დაკავშირებული დაზიანებების შესახებ, შეგიძლიათ დაუკავშირდეთ თამარ ასვლედიანს (ტელ: 995-95-227-770) ან თინათინ ქუჩულორიას (ტელ: 995-95-227-778).

6. დაფინანსება: ეს კვლევა ფინანსდება აღმოცენებად ინფექციებზე გლობალური ზედამხედველობის (GEIS) პროგრამის მიერ. კვლევა ერთობლივად ხორციელდება შემდეგ დაწესებულებებს შორის: საქართველოს ჯანდაცვის სამინისტრო, დაავადებათა კონტროლის და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი (დკსჯეც), აშშ სახლვაო ფლოტის სამედიცინო კვლევითი განყოფილება-3 (NAMRU-3, კაირო, ეგვიპტე), აშშ სახმელეთო ძალების ინფექციურ დაავადებათა სამედიცინო კვლევითი ინსტიტუტი (USAMRIID) და უოლტერ რიდის სახმელეთო ძალების კვლევითი ინსტიტუტი (WRAIR).

7. კონფიდენციალურობა: კვლევის პერსონალი შეეცდება, ყოველთვის დაიცვას თქვენს შესახებ შეგროვილი ინფორმაცია და ლაბორატორიული შედეგები; მათ შორის, კვლევის დასრულების შემდეგაც. თქვენი კონფიდენციალურობის დაცვის მიზნით თქვენი სახელის და სხვა იდენტიფიცირებადი ინფორმაციის ნაცვლად ყველა ნიმუშზე და დოკუმენტებზე, ასევე კომპიუტერის ფაილებში მივუთითებთ კვლევის საიდენტიფიკაციო ნომერს. თქვენი სახელი არ გამოჩნდება არცერთ პრეზენტაციასა და პუბლიკაციაზე, რაც შეიძლება ამ კვლევის საფუძველზე გაკეთდეს.

მომთაზ ვასფი (NAMRU-3) პასუხისმგებელია კვლევაში თქვენს მონაწილეობასთან დაკავშირებული ჩანაწერების შენახვაზე. ეს ჩანაწერები შენახული იქნება უსაფრთხო ადგილას NAMRU-3-ში და შეიძლება მათ გაეცნონ თავდაცვის დეპარტამენტის წარმომადგენლები, ან NAMRU-3-ის, WRAIR-ის და ქართველი ხელმძღვანელი სპეციალისტები, რათა შემოწმდეს, რომ კვლევა სწორად კეთდება. კვლევის ჩანაწერები შეიძლება შეისწავლონ ადამიანებმა, რომლებიც ჩართული არიან კვლევის პროცესში, ან კვლევის ხარისხის მონიტორინგში. ვიდრე ჩანაწერები NAMRU-3-ში გაიგზავნება, ისინი უსაფრთხოდ შეინახება საქართველოში, ტექნოლოგიების მართვის კომპანიის (TMC) ოფისში.

8. მონაწილეობა და კვლევის დატოვება: თქვენი მონაწილეობა ამ კვლევაში არის სრულიად ნებაყოფლობითი. თუ მონაწილეობა არ გსურთ, ამის გამო არანაირი ჯარიმა არ იქნება და არანაირ იმ სარგებელს არ დაკარგავთ, რაც თქვენთვის გათვალისწინებულია. თუ ნებისმიერ დროს გადაწყვეტთ კვლევაში მონაწილეობის შეწყვეტას, ამის გამო არანაირი ჯარიმა არ იქნება და არ დაკარგავთ არანაირ იმ სარგებელს, რაც თქვენთვის გათვალისწინებულია. თუ გადაწყვეტთ კვლევის დატოვებას, მთელი თქვენი ინფორმაცია და ნიმუშები განადგურდება და არ იქნება გამოყენებული მონაცემთა ანალიზში. თქვენი მონაწილეობა შეიძლება დასრულდეს თქვენი თანხმობის გარეშე, თუ რაიმე მიზეზის გამო თქვენი მონაწილეობის გაგრძელება საშიშია თქვენი ჯანმრთელობისთვის; ან თუ ვერ შეასრულებთ მოთხოვნებს, რომლებიც ამ ინფორმირებული თანხმობის დოკუმენტშია მოცემული. თქვენ შეგიძლიათ დატოვოთ კვლევა ნებისმიერი მიზეზით, ყოველგვარი დაჯარიმების, ან თქვენთვის განკუთვნილი სარგებლის დაკარგვის გარეშე.

9. კომპენსაცია: ამ კვლევაში მონაწილეობისთვის თქვენ არ მიიღებთ არანაირ ფულად კომპენსაციას.

10. საკონტაქტო ინფორმაცია კითხვებისთვის: თუ ამ კვლევასთან დაკავშირებით კითხვები გექნებათ, დაუკავშირდით:

ა. კვლევის (სამეცნიერო) ასპექტებთან, ან კვლევასთან დაკავშირებულ დაზიანებებთან დაკავშირებით თამარ ახვლედიანს (ტელ: 995 95 227 770) ან თინათინ ქუჩულორიას (ტელ: 995 95 227 778).

ბ. კვლევის ეთიკურ ასპექტებთან, ან თქვენი, როგორც კვლევის სუბიექტის, უფლებებთან დაკავშირებით, ასევე კვლევის სუბიექტის დაცვასთან დაკავშირებული ნებისმიერი პრობლემის შესახებ დაუკავშირდით კვლევაში მონაწილე სუბიექტების დაცვის ოფისს (+2 02 2348 0345) ან თამარ ახვლედიანს (ტელ: 995 95 227 770).

თანხმობა კვლევაში მონაწილეობაზე

მე განმიმარტეს ინფორმაცია ამ თანხმობის ფორმაში მოცემული კვლევის შესახებ. კვლევაში მონაწილე პერსონალმა დამაკმაყოფილებლად გასცა პასუხი ჩემს კითხვებს. მე საკმარისი დრო მქონდა, რათა მიმეღო გადაწყვეტილება ჩემი ან ჩემი შვილის/ჩემს მეურვეობაში მყოფი პირის კვლევაში მონაწილეობის შესახებ. ჩემი ქვემოთ ხელმოწერით ან თითის ანაბეჭდით, ვიძლევი ნებაყოფლობით თანხმობას ჩემი ან ჩემი შვილის/ჩემი მეურვეობის ქვეშ მყოფი პირის მონაწილეობაზე კვლევაში იმ სახით, როგორც მე ამიხსნეს.

პაციენტის ხელმოწერა/ცერის ანაბეჭდი

თარიღი (დღე/თვე/წელი)

მშობლის/მეურვის ხელმოწერა/ცერის ანაბეჭდი

თარიღი (დღე/თვე/წელი)

პაციენტის სახელი და გვარი გარკვევით

მშობლის/მეურვის სახელი და გვარი გარკვევით

თარიღი (დღე/თვე/წელი)

ნებართვა ნიმუშების შენახვასა და მომავალში გამოყენებაზე

თქვენი ან თქვენი შვილის/თქვენი მეურვეობის ქვეშ მყოფი პიროვნების თავ-ზურგტვინის სითხე და სისხლი შეიძლება შეინახონ მომავალი ლაბორატორიული კვლევებისთვის. ნიმუშების დაარქივება მოხდება მხოლოდ კვლევის საიდენტიფიკაციო ნომრით და არა თქვენი სახელით და გვარით. თქვენის ნებართვით, ნიმუშების შენახვა მოხდება NAMRU-3-ში გაურკვეველი ვადით. თუ თქვენ უარს იტყვით თქვენი ნიმუშების შენახვაზე მომავალში გამოყენებისთვის, ნიმუშები განადგურდება ამ კვლევასთან დაკავშირებული ყველა ტესტის ჩატარების შემდეგ. ნიმუშები არ იქნება გამოყენებული გენეტიკური ტესტირებისთვის.

ვადასტურებ, რომ ეს ფორმა აუხსნეს ზემოთ მითითებულ პიროვნებას და ამ კვლევის შესახებ არსებულ ყველა კითხვას გაეცა პასუხი.

მკვლევარის ხელმოწერა

თარიღი (დღე/თვე/წელი)

მომხმის ხელმოწერა

თარიღი (დღე/თვე/წელი)

თუ პაციენტს არ ჰქონდა ნათელი ცნობიერება და თანხმობა მიღებული იქნა მშობლის/მეურვისგან, პაციენტთან ხელხლა უნდა ჩატარდეს თანხმობის მიღების პროცესი მას შემდეგ, რაც მას ცნობიერება დაუბრუნდება, ან აღდგება ნათელი ცნობიერება. თუ პაციენტი თანახმაა კვლევაში მონაწილეობის გაგრძელებაზე, მან ეს ქვემოთ ხელმოწერით უნდა დაადასტუროს. თუ პაციენტი თანახმა არ არის, ყველა შეგროვილი ინფორმაცია განადგურდება ზედამხედველობის კოორდინატორის, ან მის მიერ უფლებამოსილი პირის მიერ.

პაციენტის ხელმოწერა/ცერის ანაბეჭდი

თარიღი (დღე/თვე/წელი)

თანხმობის ფორმა მხოლოდ ბავშვისთვის

(5-17 ასაკის ბავშვებისთვის)

კვლევა მეცნიერების ერთ-ერთი საგანივითაა, რომლებიც სკოლაში ისწავლება. ადამიანებს, რომლებიც კვლევას ატარებენ, უნდათ რომ აღმოაჩინონ რაიმე ახალი საქართველოში დაავადებების გამომწვევების შესახებ. შენ გთხოვს კვლევაში მონაწილეობა იმიტომ, რომ გაქვს დაავადება, რომელსაც ჰქვია მენინგიტი/ენცეფალიტი (თავის ტვინის და მიმდებარე ქსოვილების ანთება). შენ თავად შეგიძლია გადაწყვიტო, გინდა თუ არა ამ კვლევაში ყოფნა.

ამ კვლევაში მონაწილეობისას უფროსები დაგისვამენ შეკითხვებს შენს შესახებ და იმის შესახებ, თუ როგორ გრძნობ თავს. ასევე, ისინი აიღებენ სისხლს (1 ჩაის კოვზი) იდაყვიდან, ვიდრე ექიმის მიერ გამოწერილი წამლის მიღებას დაიწყებ. შენი სისხლი გამოკვლეული იქნება, რათა გაირკვეს, თუ რატომ გახდი ავად. შენი ექიმი ნემსის ზურგის არეში შეყვანით აიღებს სითხეს, რაც ასევე გვეხმარება შენი დაავადების მიზეზის დადგენაში. კვლევის პერსონალი გამოიყენებს ამ სითხის ნაწილს დამატებითი ტესტების გასაკეთებლად. ვიდრე საავადმყოფოს დატოვებ, კვლევის პერსონალი კიდევ აგიღებს სისხლს იდაყვიდან (1 ჩაის კოვზი). დაბოლოს, გთხოვთ, რომ თუ სურვილი გექნება, დაბრუნდე დღეიდან 4-6 კვირის შემდეგ, რათა ისევ აგიღონ სისხლი იდაყვიდან (1 ჩაის კოვზი). ეს კეთდება იმისათვის, რომ ვნახოთ, შეიცვალა თუ არა ტესტების პასუხები და უკეთესად გავიგოთ, თუ რატომ გახდი ავად.

შეგიძლია დასვა შეკითხვები ამ კვლევის შესახებ ნებისმიერ დროს და მიიღო პასუხები კვლევის პერსონალისგან. შეგიძლია ნებისმიერ დროს შეწყვიტო კვლევაში მონაწილეობა. ამის გამო არავინ არ გაგობრაზდება. შენი ექიმი ისევ გააგრძელებს შენს მკურნალობას, თუ არ გინდა კვლევაში მონაწილეობა, ან კვლევაში მონაწილეობა დაიწყე და შემდეგ შეწყვიტე. კვლევის პერსონალმა და ადამიანებმა, ვინც ამ კვლევაზე მუშაობენ ან მიმოიხილავენ ამ კვლევის ჩანაწერებს, შეიძლება გაიგონ შენი სახელი და ინფორმაცია შენს შესახებ.

ამ მომენტისთვის მე მინდა, რომ მივიღო კვლევაში მონაწილეობა.

5-17 წლის ასაკის ბავშვების თანხმობა: (ხელმოწერა/ცერის ანაბეჭდი)

თარიღი (დღე/თვე/წელი)

გადასტურებ, რომ ეს ფორმა აუხსნეს ზემოთ მითითებულ პიროვნებას და ამ კვლევის შესახებ არსებულ ყველა კითხვას გაეცა პასუხი.

_____ თარიღი: _____

მკვლევარის ხელმოწერა

დღე/თვე/წელი

თუ პაციენტს არ ჰქონდა ნათელი ცნობიერება და თანხმობა მიღებული იქნა მშობლის/მეურვისგან, პაციენტთან ხელახლა უნდა ჩატარდეს თანხმობის მიღების პროცესი მას შემდეგ, რაც მას ცნობიერება დაუბრუნდება, ან აღდგება ნათელი ცნობიერება. თუ პაციენტი თანახმაა კვლევაში მონაწილეობის გაგრძელებაზე, მან ეს ქვემოთ ხელმოწერით უნდა დაადასტუროს. თუ პაციენტი თანახმა არ არის, ყველა შეგროვილი ინფორმაცია განადგურდება ზედამხედველობის კოორდინატორის, ან მის მიერ უფლებამოსილი პირის მიერ.

_____ პაციენტის ხელმოწერა/ცერის ანაბეჭდი _____ თარიღი (დღე/თვე/წელი)

დანართი 2: ინგლისურენოვანი რეზიუმე

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University
Faculty of Medicine

Tamar Akhvlediani

Clinical-Diagnostic Paradigms of Acute Cerebral Infections in accordance with Dominant
Etiological Spectrum in Georgia

PhD Thesis

Tbilisi, 2015

Introduction

Central nervous system (CNS) infections continue to afflict populations worldwide, especially due to their associations with mortality and long-term disability. In spite of the harm caused by these infections, they remain poorly described in many regions of the world. Most bacterial meningitis (BM) cases are attributable to *Haemophilus influenzae* type B (HiB), *Streptococcus pneumoniae* or *Neisseria meningitidis*. The etiologic distribution of these infections varies with geographic location and age group. HiB tends to have a higher prevalence in infants and children less than five years of age. In contrast, *S. pneumoniae* and *N. meningitidis* are responsible for most bacterial cases in adults. The introduction of vaccines for these pathogens has influenced the epidemiology of BM in high-income countries, particularly the incidence of HiB-related meningitis. Currently, *S. pneumoniae* and *N. meningitidis* are the two leading causes of BM in North America and Western Europe. Developing countries and countries with economies in transition have historically been reluctant to introduce HiB or other BM vaccines, primarily due to the high cost of vaccines and insufficient information regarding the burden of CNS infection associated with different bacterial pathogens .

Viral CNS infections are important causes of neurologic illness, and may result in meningitis, encephalitis, and myelitis with varying degrees of severity. The most commonly identified viruses leading to CNS infections are enteroviruses, herpesviruses, and arboviruses. The determination of a definitive etiology in suspected viral CNS infections is challenging. In most cases, the etiology is unknown, even after extensive diagnostic testing, however, this situation is improving due to availability of newer molecular diagnostics techniques.

In the country of Georgia, limited research data suggest that three bacterial pathogens (HiB, *S. pneumoniae*, and *N. meningitidis*) are the main causes of BM. Old data from other former Soviet Republics indicate that before the introduction of the HiB

vaccine, 50% of childhood BM in Russia was due to HiB. Due to the unavailability of reliable, affordable laboratory diagnostic tests in Georgia, there are few confirmed diagnoses of viral CNS infections. Consequently, the true incidence and etiology of bacterial and viral meningitis are not well described. Physicians routinely rely upon clinical assessment and their own medical judgment and experience to differentiate between BM and viral meningitis (VM), and patients are treated empirically; these clinical assessments may frequently lead to misdiagnosis. Empiric therapy may lead to inappropriate and excessive use of antibiotics and promote antibiotic resistance.

The aim of this study was to characterize the spectrum of CNS infection pathogens in febrile hospitalized patients, utilizing both traditional culture techniques and molecular diagnostics to improve the laboratory diagnostic assessment of these patients. This study describes laboratory findings associated with *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, HiB, enterovirus, varicella zoster virus (VZV), herpes simplex virus type 1 (HSV-1), herpes simplex virus type 2 (HSV-2), and mumps infections, provides detailed clinical information about these cases, and analyzes the relationships between clinical findings and laboratory results.

Methods

Study Design

This hospital-based study was conducted between October 2010 and May 2012 at four reference clinics in Tbilisi, the capital of Georgia: 1) Scientific Research Center of Infectious Pathology, AIDS, and Clinical Immunology; 2) P. Sarajishvili Clinical Neurology and Neurosurgery Institute; 3) Iashvili Children's Central Hospital; and 4) the Neurology Department of S. Khechinashvili University Clinic. Patients were eligible for the study if they had: 1) a current or history of self-reported or documented fever of $\geq 38\text{C}^\circ$ during the course of the illness; 2) one or more signs of meningitis and/or encephalitis (severe headache, photophobia, nausea/vomiting, meningeal signs, petechial/purpurial rash, altered mental status, seizures, and lethargy); and 3) clinical indication for lumbar puncture (LP), as determined by the attending physician. Exclusion criteria for enrollment included: 1) patient with a documented non-infectious

cause for neurologic illness; 2) patient less than two months of age; or 3) a post-neurosurgical, trauma, or immune-compromised patient. Trained study site physicians at each study site reviewed hospital admission logs on a daily basis to identify patients with a diagnosis of acute meningitis or encephalitis. Patients or their legal guardians provided written informed consent prior to enrollment. The study was approved by the institutional review boards of the National Center for Disease Control and Public Health in Georgia, the U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, the Walter Reed Army Institute of Research, and Naval Medical Research Unit-3 in Cairo, Egypt. The medical care of patients was conducted according to routine local clinical practice and was not influenced by the study.

Information on demographics, risk factors, clinical features, and epidemiologic factors were collected on a standardized report form by the study site physicians. Data on medical history, laboratory tests performed during the care of the patient and treatment rendered was also collected on this form. In Georgia, LP is standard practice for patients with a suspected CNS infection. For study purposes, participants were asked to consent to the collection of an additional 1-3 ml of cerebrospinal fluid (CSF) beyond the volume normally drawn for examination and diagnosis (3-5 ml). CSF was preferentially collected prior to antibiotic treatment, consistent with the patient's condition and physician treatment. The level of consciousness was assessed using the Glasgow Coma Scale (15). In patients with suspected brain hemorrhage or a focal brain lesion, computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) scan was conducted as part of their routine medical assessment.

CSF Laboratory Testing

The CSF laboratory testing panel included cell counts and differential, glucose and protein levels. Based on medical history, clinical presentation, and CSF parameters, clinical suspected diagnoses were made by treating clinicians, and patients were classified into cases with BM, VM, tuberculosis (TB) meningitis, or viral encephalitis (VE) (16). As part of the research study, several laboratory tests were performed for all patients, regardless of clinical diagnoses. A CSF gram stain was

performed; an aliquot was plated on chocolate agar and incubated at 37°C in CO₂ for 72 hours. In-house singleplex PCR was performed to detect HiB, *N. meningitidis*, and *S. pneumoniae*. A multiplex PCR test (Fast-Track Diagnostics (FTD) Viral Meningitis for ABI 7500 and Rotor-Gene 6000) was used to detect HSV-1, HSV-2, mumps, enterovirus, and VZV. MagNA pure automatic extractor, which is a closed system, was used to minimize contamination. Every run contained 30 samples + 1 human sample control (HSC) + 1 NTC (water). The HSC ensured that the extraction was done properly by doing the RNP gene and the water to ensure there was no contamination during extraction. The bacterial real time PCR was singleplex, where each target was done in a separate PCR plate with no primers contamination or mix up. The specimens were batched for PCR testing; results were reported back to the treating physicians on a periodic basis, but were not intended to guide clinical management. Confirmatory testing for TB meningitis was not part of this study. All suspected TB meningitis cases were referred to the National Center for Tuberculosis and Lung Diseases for care.

Statistical Analysis

Chi-square test was used to compare percentages and the Mann-Whitney U test to compare means. Odds ratios (OR) with 95% confidence intervals were estimated to measure the association between selected covariates and clinical diagnosis, and were then adjusted (AOR) for age in years, gender, and study site using logistic regression analysis. All p-values were two sided and the significance level was set at 0.05. All analyses were performed using Epi-Info version 7 and SPSS software.

Results

Demographics

A total of 140 patients were enrolled, and of these, complete clinical information was available in 134 (96%). The mean age was 23.9 years and 58% of patients were children less than 18 years of age. Over 51% of participants were male, 67% were urban residents, including 40% who were residents of the capital city of Tbilisi (Table 1). Among study participants, 33% reported having had contact with animals within two

weeks prior to enrollment. Specific animals reported were: dogs (28%), poultry (25%), cats (16%), cattle (12%), swine (6%), sheep/goats (4%), and rodents (4%). Regarding agricultural activities, 10% of patients reported participating in soil cultivation, harvesting, cutting grass, etc. Travel outside Georgia during the month prior to illness was uncommon (<1%).

3.2 Clinical and Laboratory Data

Thirty-one percent of patients had been hospitalized elsewhere for illnesses related to their CNS illness during the month before presenting to one of the study sites. Over 33% of participants received antibiotics before hospital admission, 30% were referred from other health centers, and 15% had a pre-existing medical condition. In addition, 16% of patients reported having had symptoms suggestive of another infection in the month before they developed CNS illness (43% of these patients had a middle ear infection). At hospital admission, the median temperature was 38°C (range = 37.5-40°C). Patients were symptomatic for a mean duration of 4.4 days (standard deviation = 6.3) before presenting to the hospital. The most common signs and symptoms reported were fever, headache, nausea/vomiting, and depressed mood, and to a lesser extent, rash, seizures, abdominal pain, diarrhea, pain in joints, and skin lesions (Table 2).

The percentage of patients who reported having received Bacillus Calmette-Guerin (BCG), measles/mumps/rubella (MMR), and varicella vaccines were 73%, 53%, and 0%, respectively. Only one patient remembered receiving HiB vaccine and one patient had received the *S. pneumoniae* vaccine.

Based on the Glasgow Coma Scale (GCS), three patients were in deep coma (<5) at time of admission, and seven patients had a GCS score between 6 and 10. Kernig's and Brudzinski's signs were seen in 50% and 40% of patients, respectively. An altered mental status (confusion) was observed in 22% of patients. Cranial nerve palsy was detected in 7% of patients, with the most common finding being peripheral facial nerve weakness (70%). Sensory deficit was uncommon (2%) and focal motor deficit was detected in 8% of patients.

CSF was clear in 81 (58%) patients and turbid in 45 (32%) patients. Nine (7%) CSF specimens were considered traumatic taps and had gross blood contamination. CSF was unavailable on five patients. The median values of CSF parameters for patients with BM were: white blood cells (WBC) count 1,530 cells/mm³ (range:53-100,000 cells/mm³), neutrophils 78% (range: 20-95%), lymphocytes 22% (range: 5-80%), protein 66 mg/dl (range: 0.17-660 mg/dl), and glucose 44 mg/dl (range: 0 – 167 mg/dl). These and additional CSF parameters are presented in Table 3.

CT and MRI results were abnormal in 11 of 35 (31%) and 14 of 31 (45%) of patients, respectfully. Abnormal findings included sinusitis, ethmoidal osteoma, mastoiditis, multiple brain abscesses, and subarachnoid cyst. Over 62% of patients received antibiotics during their hospital stay, most commonly ceftriaxone and vancomycin.

1.3. *Clinical Diagnosis*

Based on clinical diagnosis, 75 (56%) patients were classified by treating clinicians as BM, 39 (29%) as VM, 8 (6%) as TB meningitis and 12 (9%) as encephalitis (Table 3). In four patients, this was the second diagnosis of BM during their lifetime.

There were no differences between clinically diagnosed BM, VM, TB meningitis, and encephalitis by gender, Tbilisi residence, urban residence, animal contact, another illness in the month before patient developed neurologic signs, or hospitalization in the month prior to study enrollment. BM cases had a significantly higher mean age (28.8 years) and duration of illness (4.8 days) compared to their counterparts, while encephalitis cases reported significantly more involvement in agricultural activity (33%).

Patients clinically diagnosed with BM or TB meningitis had a significantly higher percentage of Kernig's sign and signs/symptoms of chills and sleep disturbances compared to VM and encephalitis cases (Table 4). The hospitalization duration was significantly longer among BM and encephalitis cases than among patients diagnosed with VM or TB meningitis. Changes in personality were more likely to occur among BM

cases, followed by encephalitis and TB meningitis cases. CSF was turbid in 58% (n=43) of the BM cases, 3% (n=1) of VM cases, but clear among all encephalitis and TB meningitis cases. Most VM and BM cases had a complete recovery by the time of hospital discharge and 60% of encephalitis and TB meningitis cases left the hospital with improved condition but still with some sequelae. Median duration of hospitalization for BM was 22 days (range: 3-152 days); for VM 9.5 days (range: 2-43 days); , and for encephalitis 10 days (range:3-22 days) TB meningitis cases were unable to be followed up prospectively.

Five patients with BM presented with petechial rash. In one patient with VZV-associated encephalitis, a papular rash was detected. One 12-year old female diagnosed with encephalitis reported a prior tick bite. Of 25 cases positive for *S. pneumoniae* by PCR, 19 patients had a full recovery (76%), four were discharged with some residual symptoms (16%); one patient, a 74 – year old male with pre-existing medical conditions died, the only fatal case in the study. The outcome was unknown in one case of *S. pneumoniae*. Of six cases positive for *N. meningitidis* by PCR, 5 (83%) had a full recovery and one (17%) was discharged with some residual symptoms. One PCR-positive case of HiB was discharged with residual symptoms.

Significant risk factors associated with BM when compared with VM were: age (OR for each year of age = 1.04, 95% CI = 1.01-1.07), duration of illness per day (OR = 1.21, 95% CI = 1.02-1.44), hospitalization in the past month for another illness (OR = 4.10, 95% CI = 1.28-13.19), sleep disturbances (OR = 4.04, 95% CI = 1.58-10.30), and presence of Kernig's sign (OR = 4.04, 95% CI = 1.20-13.61).

3.4 CSF and PCR Laboratory Analysis

Table 5 shows the distribution of laboratory results within each clinical group. Bacterial or viral etiology diagnosis was made in 51% of patients. Five *S.pneumoniae* cultures were positive from CSF. Based on in-house PCR analysis, 25 patients were positive for *S. pneumoniae*, six for *N. meningitidis*, and one for HiB. The *H. influenzae*

case was also positive for *S. pneumoniae* and one patient was positive for both *S. pneumoniae* and *N. meningitis*. The viral multiplex PCR analysis indicated that 26 patients were infected with enterovirus, four patients with VZV, and two patients with HSV-1. No patient was positive for mumps or HSV-2. In one case, both enterovirus and *S. pneumoniae* PCR tests were positive. *S. pneumoniae* and enterovirus were the most commonly detected etiologies of BM and VM cases.

Discussion

This hospital-based study provides information about the main pathogens causing CNS infections in febrile hospitalized patients in Georgia. Our data suggest that the most common bacterial pathogen causing meningitis in Georgia is *S. pneumoniae* and that the most common viral pathogens are enteroviruses. The observation that bacterial culture was positive in only five cases (3.6%) may be attributed to antibiotic use prior to hospital admission. These findings highlight the utility of molecular diagnostics for improving pathogen identification for CNS infections. While the use of molecular diagnostic methods substantially enhanced pathogen detection in this study, causative agents were still only detected in half of patients. This low percentage was similar to that reported in other studies, and is likely a consequence of previous antibiotic use, clearance of virus resulting in absence of detectable nucleic acid, or infection with pathogens not included in the diagnostic panel for our study.

One of the aims of the study was to compare clinical diagnosis with laboratory-based pathogen identification. We noted clear discrepancies between clinical diagnosis and laboratory identification in our study, most notably for VM. Specifically, ten cases of enterovirus meningitis were erroneously classified as BM which led to unnecessary use of antibiotics. This important finding supports the use of molecular diagnostics in this group of cases, when feasible and affordable, as accurate identification of VM could assist in the targeted use of antibiotics and appropriate allocation of hospital resources. In addition, our study highlights the need for developing a standardized clinical case definition for BM, viral VM, and encephalitis that are evidence-based and correlate to

pathologic diagnosis. Such case definitions would allow for comparability of findings across studies, and lead to a more accurate clinical interpretation / diagnosis at the bedside, allowing for better empiric management.

Another aim of our study was to assess the impact of HiB vaccination on the etiology of CNS infections in Georgia. Ten months before the study was initiated, a HiB vaccination campaign was initiated in Georgia. However, since very few of our patients reported being vaccinated with HiB vaccine, and we identified only one case of HiB meningitis, we were unable to adequately assess this. *S. pneumoniae* was the predominant bacterial pathogen (25 positive cases); given the fact that Georgia is anticipating the introduction of *S. pneumoniae* vaccine in the near future, our study may provide valuable baseline data to assess the efficacy of this vaccine. Further studies are warranted to discern the long-term impact of HiB and *S. pneumoniae* vaccines in the Georgian population.

A defined causative agent was identified in only two cases of encephalitis (one case of VZV and one case of HSV-1). This is consistent with prior etiologic studies of encephalitis of presumed infectious origin in which, despite extensive testing, a causal agent was identified in only 30 to 50% of cases. The employment of molecular diagnostics for encephalitis is helpful, but still results in a lack of definitive diagnosis in the majority of cases. This investigation highlights the need for better diagnostic strategies for this syndrome as well as enhanced understanding of non-infectious causes of encephalitis, such as immune-mediated encephalitides, as well as the potential for new, currently unrecognized pathogens as causes of encephalitis.

There were several cases of apparent co-infection detected among the study patients. To date, there has not been any reported association between HiB and *S. pneumoniae* meningitis, however, a case of severe pneumonia caused by the co-infection of these two pathogens was recently described by Akuzawa et al.. Increase in the use of molecular diagnostics may lead to more frequent detection of co-infection in CNS

cases, although it should be noted that a false positive result on one or both of the pathogens detected in our cases based upon our in-house assay cannot be entirely excluded. Co-infection in CSN patients will be an important topic to assess with further study in larger cohorts and with subsequent validation of results.

It is well known that *S.pneumoniae* meningitis may be associated with severe sequelae. Even in developed countries, the percentage of sequelae is up to 31%. In this study, all but three of 25 patients (78%) were discharged with complete recovery. Potential explanations of this observation include early and widespread utilization of antibiotics (especially antibiotics with good CNS penetration) and molecular diagnosis of cases with lower concentrations of bacteria in the CNS. To test these hypotheses, a comparison of the severity of infection between culture-positive and PCR-positive cases of BM in larger cohort studies is needed.

Our study had some limitations. First, the generalizability of our research findings is limited. Since our study sites represent all of the reference clinics in Georgia (except for the National Center for Tuberculosis and Lung Diseases, to which TB meningitis patients are referred), we can make some general assumptions regarding CNS infection in the country; however, extrapolation to other geographic areas outside of the South Caucasus region are probably not possible, given the geographic diversity of pathogens causing CNS infections, worldwide. Second, the number of specific pathogens for laboratory testing was limited and there are other possible etiologies of CNS infection in Georgia (e.g., tick-borne encephalitis virus and measles virus), but were not assessed in our study. Lastly, the biological samples associated with the study were limited to CSF, which may be problematic for diagnosis since pathogens may be present in the CNS transiently. For many agents of CNS infections (e.g., arboviruses), serologic studies to detect the presence of virus-specific IgM antibodies in serum or a rise in antibody titer can be useful; this study did not include serologic assays.

In conclusion, this study provides valuable baseline data regarding the frequency and etiology of CNS infections in Georgia, and can serve as a foundation for future assessment of the impact of the introduction of new diagnostic platforms, therapies, and vaccines in Georgia. Many of our findings substantiate the results of prior investigations regarding pathogens causing CNS infections, and the challenges of arriving at a laboratory-confirmed diagnosis. However, our study was the first of its kind in the South Caucasus, and further characterized the nature of pathogens causing CNS infections in the region, facilitated by the employment of molecular diagnostics. Observations such as the clinical misclassification of many enteroviral meningitis cases as bacterial infections demonstrate the utility of these assays. Enhanced understanding of the key characteristics of CNS infections in Georgia will assist in public health and health care planning, as interventions strategies are considered and eventually may translate into improved health outcomes in Georgia.

დანართი 3. გამოქვეყნებული სტატიები:



Etiologic Agents of Central Nervous System Infections among Febrile Hospitalized Patients in the Country of Georgia

Tamar Akhvediani^{1,2*}, Christian T. Bautista³, Roman Shakarishvili⁴, Tengiz Tsertsvadze⁵, Paata Imnadze⁶, Nana Tatishvili⁷, Tamar Davitashvili⁵, Tamar Samkharadze⁷, Rusudan Chlikadze⁶, Natia Dvali⁵, Lela Dzigua⁵, Mariam Karchava⁵, Lana Gatserelia⁵, Nino Macharashvili⁵, Nana Kvirkvelia⁴, Engy Emil Habashy⁸, Margaret Farrell⁸, Emily Rowlinson⁸, James Sejvar⁹, Matthew Hepburn¹¹, Guillermo Pimentel⁸, Erica Dueger^{8,10}, Brent House⁸, Robert Rivard¹¹

1 Javakishvili Tbilisi State University, Department of Neurology and Neurosurgery, Tbilisi, Georgia, **2** US Army Medical Research Unit-Georgia (USAMRU-G), Tbilisi, Georgia, **3** Walter Reed Army Institute of Research, Silver Spring, Maryland, United States of America, **4** P. Sarajishvili Institute of Clinical Neurology and Neurosurgery, Tbilisi, Georgia, **5** Scientific Research Center of Infectious Pathology, AIDS, and Clinical Immunology, Tbilisi, Georgia, **6** National Center for Disease Control and Public Health, Tbilisi, Georgia, **7** Neurology Department of the Iashvili Children's Hospital, Tbilisi, Georgia, **8** Global Disease Detection and Response Program, U.S. Naval Medical Research Unit No. 3, Cairo, Egypt, **9** National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, United States of America, **10** National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, United States of America, **11** US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, Frederick, Maryland, United States of America

Abstract

Objectives: There is a large spectrum of viral, bacterial, fungal, and prion pathogens that cause central nervous system (CNS) infections. As such, identification of the etiological agent requires multiple laboratory tests and accurate diagnosis requires clinical and epidemiological information. This hospital-based study aimed to determine the main causes of acute meningitis and encephalitis and enhance laboratory capacity for CNS infection diagnosis.

Methods: Children and adults patients clinically diagnosed with meningitis or encephalitis were enrolled at four reference health centers. Cerebrospinal fluid (CSF) was collected for bacterial culture, and in-house and multiplex RT-PCR testing was conducted for herpes simplex virus (HSV) types 1 and 2, mumps virus, enterovirus, varicella zoster virus (VZV), *Streptococcus pneumoniae*, HiB and *Neisseria meningitidis*.

Results: Out of 140 enrolled patients, the mean age was 23.9 years, and 58% were children. Bacterial or viral etiologies were determined in 51% of patients. Five *Streptococcus pneumoniae* cultures were isolated from CSF. Based on in-house PCR analysis, 25 patients were positive for *S. pneumoniae*, 6 for *N. meningitidis*, and 1 for *H. influenzae*. Viral multiplex PCR identified infections with enterovirus (n = 26), VZV (n = 4), and HSV-1 (n = 2). No patient was positive for mumps or HSV-2.

Conclusions: Study findings indicate that *S. pneumoniae* and enteroviruses are the main etiologies in this patient cohort. The utility of molecular diagnostics for pathogen identification combined with the knowledge provided by the investigation may improve health outcomes of CNS infection cases in Georgia.

Citation: Akhvediani T, Bautista CT, Shakarishvili R, Tsertsvadze T, Imnadze P, et al. (2014) Etiologic Agents of Central Nervous System Infections among Febrile Hospitalized Patients in the Country of Georgia. PLoS ONE 9(11): e111393. doi:10.1371/journal.pone.0111393

Editor: Richard Thompson, University of Cincinnati School of Medicine, United States of America

Received: June 30, 2014; **Accepted:** September 24, 2014; **Published:** November 4, 2014

This is an open-access article, free of all copyright, and may be freely reproduced, distributed, transmitted, modified, built upon, or otherwise used by anyone for any lawful purpose. The work is made available under the Creative Commons CC0 public domain dedication.

Data Availability: The authors confirm that all data underlying the findings are fully available without restriction. All relevant data are within the paper.

Funding: This work was funded by the U.S. Department of Defense Global Emerging Infections Surveillance (GEIS) Program and supported by the U.S. Centers for Disease Control and Prevention. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* Email: t_akhvediani@yahoo.com

Introduction

Central nervous system (CNS) infections continue to afflict populations worldwide, especially due to their associations with mortality and long-term disability [1]. In spite of the harm caused by these infections, they remain poorly described in many regions of the world. Most bacterial meningitis (BM) cases are attributable to *Haemophilus influenzae* type B (HiB), *Streptococcus pneumoniae*

or *Neisseria meningitidis*. The etiologic distribution of these infections varies with geographic location and age group. HiB tends to have a higher prevalence in infants and children less than five years of age [2]. In contrast, *S. pneumoniae* and *N. meningitidis* are responsible for most bacterial cases in adults [3,4]. The introduction of vaccines for these pathogens has influenced the epidemiology of BM in high-income countries, particularly the incidence of HiB-related meningitis [5]. Currently,

S. pneumoniae and *N. meningitidis* are the two leading causes of BM in North America and Western Europe [6]. Developing countries and countries with economies in transition have historically been reluctant to introduce HiB or other BM vaccines, primarily due to the high cost of vaccines and insufficient information regarding the burden of CNS infection associated with different bacterial pathogens [7,8].

Viral CNS infections are important causes of neurologic illness, and may result in meningitis, encephalitis, and myelitis with varying degrees of severity [9]. The most commonly identified viruses leading to CNS infections are enteroviruses, herpesviruses, and arboviruses. The determination of a definitive etiology in suspected viral CNS infections is challenging. In most cases, the etiology is unknown, even after extensive diagnostic testing, however, this situation is improving due to availability of newer molecular diagnostics techniques [10–12].

In the country of Georgia, limited research data suggest that three bacterial pathogens (HiB, *S. pneumoniae*, and *N. meningitidis*) are the main causes of BM [13]. Old data from other former Soviet Republics indicate that before the introduction of the HiB vaccine, 50% of childhood BM in Russia was due to HiB [14]. Due to the unavailability of reliable, affordable laboratory diagnostic tests in Georgia, there are few confirmed diagnoses of viral CNS infections. Consequently, the true incidence and etiology of bacterial and viral meningitis are not well described. Physicians routinely rely upon clinical assessment and their own medical judgment and experience to differentiate between BM and viral meningitis (VM), and patients are treated empirically; these clinical assessments may frequently lead to misdiagnosis. Empiric therapy may lead to inappropriate and excessive use of antibiotics and promote antibiotic resistance.

The aim of this study was to characterize the spectrum of CNS infection pathogens in febrile hospitalized patients, utilizing both traditional culture techniques and molecular diagnostics to improve the laboratory diagnostic assessment of these patients. This study describes laboratory findings associated with *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, HiB, enterovirus, varicella zoster virus (VZV), herpes simplex virus type 1 (HSV-1), herpes simplex virus type 2 (HSV-2), and mumps infections, provides detailed clinical information about these cases, and analyzes the relationships between clinical findings and laboratory results.

Methods

Study Design

This hospital-based study was conducted between October 2010 and May 2012 at four reference clinics in Tbilisi, the capital of Georgia: 1) Scientific Research Center of Infectious Pathology, AIDS, and Clinical Immunology; 2) P. Sarajishvili Clinical Neurology and Neurosurgery Institute; 3) Iashvili Children's Central Hospital; and 4) the Neurology Department of S. Khechinashvili University Clinic. Patients were eligible for the study if they had: 1) a current or history of self-reported or documented fever of $\geq 38^{\circ}\text{C}$ during the course of the illness; 2) one or more signs of meningitis and/or encephalitis (severe headache, photophobia, nausea/vomiting, meningeal signs, petechial/purpurash, altered mental status, seizures, and lethargy); and 3) clinical indication for lumbar puncture (LP), as determined by the attending physician. Exclusion criteria for enrollment included: 1) patient with a documented non-infectious cause for neurologic illness; 2) patient less than two months of age; or 3) a post-neurosurgical, trauma, or immune-compromised patient. Trained study site physicians at each study site reviewed hospital admission logs on a daily basis to identify patients with a diagnosis of acute

meningitis or encephalitis. Patients or their legal guardians provided written informed consent prior to enrollment. The study was approved by the institutional review boards of the National Center for Disease Control and Public Health in Georgia, the U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, the Walter Reed Army Institute of Research, and Naval Medical Research Unit-3 in Cairo, Egypt. The medical care of patients was conducted according to routine local clinical practice and was not influenced by the study.

Information on demographics, risk factors, clinical features, and epidemiologic factors were collected on a standardized report form by the study site physicians. Data on medical history, laboratory tests performed during the care of the patient and treatment rendered was also collected on this form. In Georgia, LP is standard practice for patients with a suspected CNS infection. For study purposes, participants were asked to consent to the collection of an additional 1–3 ml of cerebrospinal fluid (CSF) beyond the volume normally drawn for examination and diagnosis (3–5 ml). CSF was preferentially collected prior to antibiotic treatment, consistent with the patient's condition and physician treatment. The level of consciousness was assessed using the Glasgow Coma Scale [15]. In patients with suspected brain hemorrhage or a focal brain lesion, computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) scan was conducted as part of their routine medical assessment.

CSF Laboratory Testing

The CSF laboratory testing panel included cell counts and differential, glucose and protein levels. Based on medical history, clinical presentation, and CSF parameters, clinical suspected diagnoses were made by treating clinicians, and patients were classified into cases with BM, VM, tuberculosis (TB) meningitis, or viral encephalitis (VE) [16]. As part of the research study, several laboratory tests were performed for all patients, regardless of clinical diagnoses. A CSF gram stain was performed; an aliquot was plated on chocolate agar and incubated at 37°C in CO_2 for 72 hours. In-house singleplex PCR was performed to detect HiB, *N. meningitidis*, and *S. pneumoniae*. A multiplex PCR test (Fast-Track Diagnostics (FTD) Viral Meningitis for ABI 7500 and Rotor-Gene 6000) was used to detect HSV-1, HSV-2, mumps, enterovirus, and VZV. MagNA pure automatic extractor, which is a closed system, was used to minimize contamination. Every run contained 30 samples +1 human sample control (HSC) +1 NTC (water). The HSC ensured that the extraction was done properly by doing the RNP gene and the water to ensure there was no contamination during extraction. The bacterial real time PCR was singleplex, where each target was done in a separate PCR plate with no primers contamination or mix up. The specimens were batched for PCR testing; results were reported back to the treating physicians on a periodic basis, but were not intended to guide clinical management. Confirmatory testing for TB meningitis was not part of this study. All suspected TB meningitis cases were referred to the National Center for Tuberculosis and Lung Diseases for care.

Statistical Analysis

Chi-square test was used to compare percentages and the Mann-Whitney U test to compare means. Odds ratios (OR) with 95% confidence intervals were estimated to measure the association between selected covariates and clinical diagnosis, and were then adjusted (AOR) for age in years, gender, and study site using logistic regression analysis. All p-values were two sided and the significance level was set at 0.05. All analyses were performed using Epi-Info version 7 and SPSS software.

Results

Demographics

A total of 140 patients were enrolled, and of these, complete clinical information was available in 134 (96%). The mean age was 23.9 years and 58% of patients were children less than 18 years of age. Over 51% of participants were male, 67% were urban residents, including 40% who were residents of the capital city of Tbilisi (Table 1). Among study participants, 33% reported having had contact with animals within two weeks prior to enrollment. Specific animals reported were: dogs (28%), poultry (25%), cats (16%), cattle (12%), swine (6%), sheep/goats (4%), and rodents (4%). Regarding agricultural activities, 10% of patients reported participating in soil cultivation, harvesting, cutting grass, etc. Travel outside Georgia during the month prior to illness was uncommon (<1%).

Clinical and Laboratory Data

Thirty-one percent of patients had been hospitalized elsewhere for illnesses related to their CNS illness during the month before presenting to one of the study sites. Over 33% of participants received antibiotics before hospital admission, 30% were referred from other health centers, and 15% had a pre-existing medical condition. In addition, 16% of patients reported having had symptoms suggestive of another infection in the month before they developed CNS illness (43% of these patients had a middle ear infection). At hospital admission, the median temperature was 38°C (range = 37.5–40°C). Patients were symptomatic for a mean duration of 4.4 days (standard deviation = 6.3) before presenting to the hospital. The most common signs and symptoms reported were fever, headache, nausea/vomiting, and depressed mood, and to a lesser extent, rash, seizures, abdominal pain, diarrhea, pain in joints, and skin lesions (Table 2).

The percentage of patients who reported having received Bacillus Calmette-Guérin (BCG), measles/mumps/rubella (MMR), and varicella vaccines were 73%, 53%, and 0%, respectively. Only one patient remembered receiving Hib vaccine and one patient had received the *S. pneumoniae* vaccine.

Based on the Glasgow Coma Scale (GCS), three patients were in deep coma (<5) at time of admission, and seven patients had a GCS score between 6 and 10. Kernig's and Brudzinski's signs were seen in 50% and 40% of patients, respectively. An altered mental status (confusion) was observed in 22% of patients. Cranial nerve palsy was detected in 7% of patients, with the most common

finding being peripheral facial nerve weakness (70%). Sensory deficit was uncommon (2%) and focal motor deficit was detected in 8% of patients.

CSF was clear in 81 (58%) patients and turbid in 45 (32%) patients. Nine (7%) CSF specimens were considered traumatic taps and had gross blood contamination. CSF was unavailable on five patients. The median values of CSF parameters for patients with BM were: white blood cells (WBC) count 1,530 cells/mm³ (range: 53–100,000 cells/mm³), neutrophils 78% (range: 20–95%), lymphocytes 22% (range: 5–80%), protein 66 mg/dl (range: 0.17–660 mg/dl), and glucose 44 mg/dl (range: 0–167 mg/dl). These and additional CSF parameters are presented in Table 3.

CT and MRI results were abnormal in 11 of 35 (31%) and 14 of 31 (45%) of patients, respectively. Abnormal findings included sinusitis, ethmoidal osteoma, mastoiditis, multiple brain abscesses, and subarachnoid cyst. Over 62% of patients received antibiotics during their hospital stay, most commonly ceftriaxone and vancomycin.

Clinical Diagnosis

Based on clinical diagnosis, 75 (56%) patients were classified by treating clinicians as BM, 39 (29%) as VM, 8 (6%) as TB meningitis and 12 (9%) as encephalitis (Table 3). In four patients, this was the second diagnosis of BM during their lifetime.

There were no differences between clinically diagnosed BM, VM, TB meningitis, and encephalitis by gender, Tbilisi residence, urban residence, animal contact, another illness in the month before patient developed neurologic signs, or hospitalization in the month prior to study enrollment. BM cases had a significantly higher mean age (28.8 years) and duration of illness (4.8 days) compared to their counterparts, while encephalitis cases reported significantly more involvement in agricultural activity (33%).

Patients clinically diagnosed with BM or TB meningitis had a significantly higher percentage of Kernig's sign and signs/symptoms of chills and sleep disturbances compared to VM and encephalitis cases (Table 4). The hospitalization duration was significantly longer among BM and encephalitis cases than among patients diagnosed with VM or TB meningitis. Changes in personality were more likely to occur among BM cases, followed by encephalitis and TB meningitis cases. CSF was turbid in 58% (n = 43) of the BM cases, 3% (n = 1) of VM cases, but clear among all encephalitis and TB meningitis cases. Most VM and BM cases had a complete recovery by the time of hospital discharge and 60% of encephalitis and TB meningitis cases left the hospital with

Table 1. Baseline characteristics of 140 patients presenting with febrile acute central neurologic system infections, country of Georgia.

Feature	no (%)
Age (years), mean (SD)	23.9 (22.8)
Male	71 (53)
Tbilisi residence	53 (40)
Iashvili Children's Hospital	47 (35)
Animal contact	44 (33)
Agriculture activity	14 (10)
Tick bite	1 (0.7)
Mosquito bite	25 (19)
Travel outside Georgia	1 (0.7)

Note: SD, standard deviation.
doi:10.1371/journal.pone.0111393.t001

Table 2. Frequency of signs and symptoms among 140 patients presenting with acute febrile central nervous system syndrome, country of Georgia.

Signs/symptoms	no (%)
Fever	138 (98)
Headache	128 (91)
Nausea/vomiting	125 (90)
Depressed mood	114 (81)
Stiff neck	110 (79)
Pain behind the eyes	96 (69)
Chills	82 (59)
Photophobia	75 (54)
Night sweats	60 (43)
Sleep disturbance	63 (45)
Cough	28 (20)
Shaking/rigors	24 (17)
Personality change	21 (15)
Sore throat	20 (14)
Rash	10 (8)
Seizure	10 (7)
Abdominal pain	8 (6)
Muscle soreness	7 (5)
Pain in joints	7 (5)
Diarrhea	5 (4)
Skin lesions	2 (1)
Unusual bleeding	0 (0)

doi:10.1371/journal.pone.0111393.t002

improved condition but still with some sequelae. Median duration of hospitalization for BM was 22 days (range: 3–152 days); for VM 9.5 days (range: 2–43 days); and for encephalitis 10 days (range: 3–22 days) TB meningitis cases were unable to be followed up prospectively.

Five patients with BM presented with petechial rash. In one patient with VZV-associated encephalitis, a papular rash was detected. One 12-year old female diagnosed with encephalitis reported a prior tick bite. Of 25 cases positive for *S. pneumoniae* by PCR, 19 patients had a full recovery (76%), four were discharged with some residual symptoms (16%); one patient, a 74-year old male with pre-existing medical conditions died, the only fatal case in the study. The outcome was unknown in one case of

S. pneumoniae. Of six cases positive for *N. meningitidis* by PCR, 5 (83%) had a full recovery and one (17%) was discharged with some residual symptoms. One PCR-positive case of HiB was discharged with residual symptoms.

Significant risk factors associated with BM when compared with VM were: age (OR for each year of age = 1.04, 95% CI = 1.01–1.07), duration of illness per day (OR = 1.21, 95% CI = 1.02–1.44), hospitalization in the past month for another illness (OR = 4.10, 95% CI = 1.28–13.19), sleep disturbances (OR = 4.04, 95% CI = 1.58–10.30), and presence of Kernig's sign (OR = 4.04, 95% CI = 1.20–13.61).

Table 3. Median Values and Ranges of Cerebrospinal Fluid (CSF) Parameters among patients with clinically diagnosed central nervous system infections, country of Georgia.

CSF Parameter	Bacterial Meningitis	Viral Meningitis	Tuberculosis Meningitis	Encephalitis
	n = 75	n = 39	n = 8	n = 12
White Blood Cells (WBC) (cells/mm ³)	1,530 (53–100,000)	71 (12–450)	465 (65–3500)	29 (7–133)
Neutrophils (%)	78 (20–95)	57 (0–71)	62 (0–68)	46 (30–58)
Lymphocytes (%)	22 (5–80)	42 (12–100)	39.5 (32–100)	54 (42–70)
Protein (mg/dl)	66 (0.17–660)	11.6 (0–66)	66 (33–660)	33 (0.03–330)
Glucose (mg/dl)	44 (0–167)	69 (31–158)	39 (22–145.8)	71 (37–147)

doi:10.1371/journal.pone.0111393.t003

Table 4. Selected characteristics of the study patients with acute central nervous system infections classified by clinical diagnosis, country of Georgia.

Feature	Bacterial Meningitis (n = 75)	Viral Meningitis (n = 39)	Tuberculosis Meningitis (n = 8)	Encephalitis (n = 12)	P-value
Age (years), mean (SD)	28.8 (24.8)	13.5 (16.8)	40.4 (19.6)	21.5 (15.7)	0.004
Male	39 (52)	19 (50)	5 (62)	8 (67)	0.717
Tbilisi residence	29 (39)	17 (44)	4 (50)	3 (25)	0.633
Urban residence	52 (69)	28 (72)	4 (50)	4 (33)	0.057
Animal contact	21 (28)	14 (36)	3 (37)	6 (50)	0.450
Agriculture activity	6 (8)	2 (5)	2 (25)	4 (33)	0.017
Duration of illness (days), mean (SD)	4.8 (7.8)	2.4 (2.2)	3.6 (2.1)	8.2 (4.8)	<0.001
Another infection in the prior month	16 (21)	2 (5)	0 (0)	3 (25)	0.067
Hospitalized in the prior month	27 (36)	6 (15)	4 (50)	5 (42)	0.064
Days of hospitalization, mean (SD)	14.5 (6.2)	9.3 (4.1)	11.7 (8.5)	17.3 (12.3)	<0.001
Kernig's sign	45 (60)	14 (37)	6 (75)	2 (17)	0.005
Brudzinski's sign	31 (41)	17 (46)	4 (50)	2 (17)	0.310
Altered state of consciousness	21 (28)	3 (8)	2 (25)	4 (33)	0.090
Severe or moderate disability	10 (14)	1 (3)	1 (12)	2 (17)	0.289
Motor deficit	3 (4)	3 (8)	0 (0)	5 (45)	<0.001
Chills	50 (70)	23 (60)	4 (50)	2 (18)	0.009
Change of personality	17 (24)	1 (3)	1 (12)	2 (18)	0.040
Sleep disturbance	42 (59)	10 (26)	4 (50)	3 (27)	0.006
Cranial nerve palsy	2 (3)	2 (5)	2 (25)	4 (36)	<0.001
Turbid CSF	43 (58)	1 (3)	1 (12)	0 (0)	<0.001
Illness resolved at hospital discharge	62 (87)	37 (95)	2 (25)	3 (25)	<0.001

Note: SD, standard deviation; CSF, cerebrospinal fluid.
doi:10.1371/journal.pone.0111393.t004

CSF and PCR Laboratory Analysis

Table 5 shows the distribution of laboratory results within each clinical group. Bacterial or viral etiology diagnosis was made in 51% of patients. Five *S. pneumoniae* cultures were positive from CSF. Based on in-house PCR analysis, 25 patients were positive for *S. pneumoniae*, six for *N. meningitidis*, and one for HiB. The *H. influenzae* case was also positive for *S. pneumoniae* and one patient was positive for both *S. pneumoniae* and *N. meningitidis*. The viral multiplex PCR analysis indicated that 26 patients were infected with enterovirus, four patients with VZV, and two patients with HSV-1. No patient was positive for mumps or HSV-2. In one case, both enterovirus and *S. pneumoniae* PCR tests were positive. *S. pneumoniae* and enterovirus were the most commonly detected etiologies of BM and VM cases.

Discussion

This hospital-based study provides information about the main pathogens causing CNS infections in febrile hospitalized patients in Georgia. Our data suggest that the most common bacterial pathogen causing meningitis in Georgia is *S. pneumoniae* and that the most common viral pathogens are enteroviruses. The observation that bacterial culture was positive in only five cases (3.6%) may be attributed to antibiotic use prior to hospital admission. These findings highlight the utility of molecular diagnostics for improving pathogen identification for CNS infections. While the use of molecular diagnostic methods substantially enhanced pathogen detection in this study, causative agents were still only detected in half of patients. This low

percentage was similar to that reported in other studies [12,17], and is likely a consequence of previous antibiotic use, clearance of virus resulting in absence of detectable nucleic acid, or infection with pathogens not included in the diagnostic panel for our study.

One of the aims of the study was to compare clinical diagnosis with laboratory-based pathogen identification. We noted clear discrepancies between clinical diagnosis and laboratory identification in our study, most notably for VM. Specifically, ten cases of enterovirus meningitis were erroneously classified as BM which led to unnecessary use of antibiotics. This important finding supports the use of molecular diagnostics in this group of cases, when feasible and affordable, as accurate identification of VM could assist in the targeted use of antibiotics and appropriate allocation of hospital resources. In addition, our study highlights the need for developing a standardized clinical case definition for BM, viral VM, and encephalitis that are evidence-based and correlate to pathologic diagnosis. Such case definitions would allow for comparability of findings across studies, and lead to a more accurate clinical interpretation/diagnosis at the bedside, allowing for better empiric management.

Another aim of our study was to assess the impact of HiB vaccination on the etiology of CNS infections in Georgia. Ten months before the study was initiated, a HiB vaccination campaign was initiated in Georgia. However, since very few of our patients reported being vaccinated with HiB vaccine, and we identified only one case of HiB meningitis, we were unable to adequately assess this. *S. pneumoniae* was the predominant bacterial pathogen (25 positive cases); given the fact that Georgia is anticipating the introduction of *S. pneumoniae* vaccine in the

Table 5. Laboratory results for patients diagnosed with bacterial meningitis, viral meningitis, TB meningitis, and encephalitis, country of Georgia.

Laboratory result	Bacterial Meningitis	Viral Meningitis	Tuberculosis Meningitis	Encephalitis
	n = 75	n = 39	n = 8	n = 12
<i>S. pneumoniae</i> *	5	0	0	0
<i>S. pneumoniae</i> **	20	1	3	0
<i>N. meningitidis</i>	5	0	1	0
<i>H. influenzae</i>	1	0	0	0
Enterovirus	10	16	0	0
Varicella zoster virus	0	3	0	1
Herpes simplex virus type 1	1	0	0	1
Herpes simplex virus type 2	0	0	0	0
Mumps	0	0	0	0

*By cerebrospinal fluid culture.

**By in-house singleplex PCR analysis.

doi:10.1371/journal.pone.0111393.t005

near future, our study may provide valuable baseline data to assess the efficacy of this vaccine. Further studies are warranted to discern the long-term impact of HiB and *S. pneumoniae* vaccines in the Georgian population.

A defined causative agent was identified in only two cases of encephalitis (one case of VZV and one case of HSV-1). This is consistent with prior etiologic studies of encephalitis of presumed infectious origin in which, despite extensive testing, a causal agent was identified in only 30 to 50% of cases [18]. The employment of molecular diagnostics for encephalitis is helpful, but still results in a lack of definitive diagnosis in the majority of cases. This investigation highlights the need for better diagnostic strategies for this syndrome as well as enhanced understanding of non-infectious causes of encephalitis, such as immune-mediated encephalitides, as well as the potential for new, currently unrecognized pathogens as causes of encephalitis.

There were several cases of apparent co-infection detected among the study patients. To date, there has not been any reported association between HiB and *S. pneumoniae* meningitis, however, a case of severe pneumonia caused by the co-infection of these two pathogens was recently described by Akuzawa et al. [19]. Increase in the use of molecular diagnostics may lead to more frequent detection of co-infection in CNS cases, although it should be noted that a false positive result on one or both of the pathogens detected in our cases based upon our in-house assay cannot be entirely excluded. Co-infection in CNS patients will be an important topic to assess with further study in larger cohorts and with subsequent validation of results.

It is well known that *S. pneumoniae* meningitis may be associated with severe sequelae. Even in developed countries, the percentage of sequelae is up to 31% [20]. In this study, all but three of 25 patients (78%) were discharged with complete recovery. Potential explanations of this observation include early and widespread utilization of antibiotics (especially antibiotics with good CNS penetration) and molecular diagnosis of cases with lower concentrations of bacteria in the CNS. To test these hypotheses, a comparison of the severity of infection between culture-positive and PCR-positive cases of BM in larger cohort studies is needed.

Our study had some limitations. First, the generalizability of our research findings is limited. Since our study sites represent all of the reference clinics in Georgia (except for the National Center for

Tuberculosis and Lung Diseases, to which TB meningitis patients are referred), we can make some general assumptions regarding CNS infection in the country; however, extrapolation to other geographic areas outside of the South Caucasus region are probably not possible, given the geographic diversity of pathogens causing CNS infections, worldwide [21]. Second, the number of specific pathogens for laboratory testing was limited and there are other possible etiologies of CNS infection in Georgia (e.g., tick-borne encephalitis virus and measles virus), but were not assessed in our study. Lastly, the biological samples associated with the study were limited to CSF, which may be problematic for diagnosis since pathogens may be present in the CNS transiently. For many agents of CNS infections (e.g., arboviruses), serologic studies to detect the presence of virus-specific IgM antibodies in serum or a rise in antibody titer can be useful; this study did not include serologic assays.

In conclusion, this study provides valuable baseline data regarding the frequency and etiology of CNS infections in Georgia, and can serve as a foundation for future assessment of the impact of the introduction of new diagnostic platforms, therapies, and vaccines in Georgia. Many of our findings substantiate the results of prior investigations regarding pathogens causing CNS infections, and the challenges of arriving at a laboratory-confirmed diagnosis. However, our study was the first of its kind in the South Caucasus, and further characterized the nature of pathogens causing CNS infections in the region, facilitated by the employment of molecular diagnostics. Observations such as the clinical misclassification of many enteroviral meningitis cases as bacterial infections demonstrate the utility of these assays. Enhanced understanding of the key characteristics of CNS infections in Georgia will assist in public health and health care planning, as interventions strategies are considered and eventually may translate into improved health outcomes in Georgia.

Acknowledgments

Disclaimer: The opinions and assertions made by the authors do not necessarily reflect the official position or opinion of the Walter Reed Army Institute of Research, the Ministry of Health in Georgia, or any other institution listed.

We acknowledge the contribution of all of the participants of the clinical and laboratory network for this study in Georgia, as well as Sebastian-Santiago for his technical assistance.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: TA MH GP RR. Performed the experiments: TA TT PI NT TD TS RS ND LD RC LG NM NK EEH

MF ER JS ED BH RR. Analyzed the data: TA CB JS. Contributed reagents/materials/analysis tools: RS TT PI EEH ED BH GP RR. Wrote the paper: TA CB JS MF ER MH GP ED RR TS TD ND LD MK LG NK TT RS PI NT.

References

- Sundaram C, Shankar SK, Thong WK, Pardo-Villamizar CA (2011) Pathology and diagnosis of central nervous system infections. *Patholog Res Int* 8782–63.
- McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D (2012) Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet* 380: 1703–11.
- Ludwig E, Unal S, Bogdan M, Chlibek R, Ivanov Y, et al. (2012) Opportunity for healthy ageing: lessening the burden of adult pneumococcal disease in Central and Eastern Europe, and Israel. *Cent Eur J Public Health* 20: 121–5.
- Spiro CE, Spiro DM (2004) Acute meningitis: focus on bacterial infection. *Clin Rev* 14: 53–60.
- van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JN, et al. (2004) Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis. *N Engl J Med* 351: 1849–59.
- Bottomley MJ, Serruto D, Sáfiadi MA, Klugman KP (2012) Future challenges in the elimination of bacterial meningitis. *Vaccine (Suppl 2)*: B78–86.
- Griffiths UK, Clark A, Shimanovich V, Glinskaya I, Tursunova D, et al. (2011) Comparative Economic Evaluation of Haemophilus influenzae Type b Vaccination in Belarus and Uzbekistan. *PLoS ONE* 6(6): e21472. doi: 10.1371/journal.pone.0021472.
- Scarborough M, Thwaites GE (2008) The diagnosis and management of acute bacterial meningitis in resource-poor settings. *Lancet Neurol* 7: 637–48.
- Tyler KL (2009) Emerging viral infections of the central nervous system: part 1. *Arch Neurol* 66: 939–48.
- Kasamantalib ES, Brouwer MC, van de Beek D (2013) Update on bacterial meningitis: epidemiology, trials and genetic association studies. *Curr Opin Neurol* 26: 282–8.
- Big C, Reineck LA, Aronoff DM (2009) Viral Infections of the central nervous system: a case-based review. *Clin Med Res* 7: 142–146.
- Read SJ, Kurtz JB (1999) Laboratory Diagnosis of Common Viral Infections of the Central Nervous System by Using a Single Multiplex PCR Screening Assay. *J Clin Microbiol* 37: 1352–55.
- Butsashvili M, Kandelaki G, Eloshvili M, Chlikadze R, Imnadze P, et al. (2013) Surveillance of bacterial meningitis in the country of Georgia, 2006–2010. *J Community Health* 38: 724–6.
- Demina AA (1998) Epidemiology of invasive infections caused by *H. influenzae* type b. *Int Med J* 2: 315–22.
- Teasdale G, Jennett B (1974). Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2: 81–4.
- Seehusen DA, Reeves MM, Fomin DA (2003) Cerebrospinal fluid analysis. *Am Fam Physician* 68: 1103–8.
- Taylor WR, Nguyen K, Nguyen D, Nguyen H, Horby P, et al. (2012) The Spectrum of Central Nervous System Infections in an Adult Referral Hospital in Hanoi, Vietnam. *PLoS ONE* 7(8): e42099. doi: 10.1371/journal.pone.0042099
- Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, et al. (2006) Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. *Clin Infect Dis* 43: 1565–77.
- Akuzawa N, Harada N, Hasegawa N, Seki H, Oku Y, et al. (2013) Severe Pneumonia Caused by *Streptococcus Pneumoniae* and *Haemophilus Influenzae* coinfection in an elderly patient: a case report. *J Med Cases* 4: 4–8.
- Jit M (2010) The risk of sequelae due to pneumococcal meningitis in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 61: 114–24.
- Granerod J, Crowcroft NS (2007) The epidemiology of acute encephalitis. *Neuropsychol Rehab* 17: 406–28.