

In particular, modern criteria for choosing a therapeutic strategy, the main problems that accompany therapy, and factors that affect patient compliance are analyzed by the authors.

According to current guidelines, the first line therapy usually includes the administration of 5-aminosalicylic acid orally or rectally, followed by evaluation of clinical efficacy. In a case of insufficient effectiveness, almost all schemes involve corticosteroid's administration (topically or systemically depending on the severity of the disease). The main problem remains the high risk of glucocorticoids side effects. In case of ineffectiveness or insufficient effectiveness of steroid therapy or colectomy, second-line therapy may be recommended – calcineurin inhibitors (CsA, tacrolimus) and infliximab. It should be noted that, unfortunately, only about a quarter of patients respond to therapy with these medicines. The cytostatic methotrexate is also considered as a medication for therapy maintaining in certain cases, especially in patients with intolerance to other immunosuppressants.

In conclusion, nowadays, ulcerative colitis has a high prevalence in the population, which requires constant improvement of the medical correction ways. The latter is due to the fact that, despite the rather wide arsenal of medicines used for the ulcerative colitis therapy, they cannot provide effective and safe treatment of the disease in a number of cases. This dictates the urgent need to find and research new methods of pharmacotherapy.

**Key words:** ulcerative colitis, infliximab, therapy, corticosteroids.

#### ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Briukhanova T. O.: [0000-0002-8042-9063](https://orcid.org/0000-0002-8042-9063) <sup>ABDF</sup>

Nakonechna O. A.: [0000-0002-2614-1587](https://orcid.org/0000-0002-2614-1587) <sup>AEF</sup>

Babenko O. V.: [0000-0002-6964-1960](https://orcid.org/0000-0002-6964-1960) <sup>BD</sup>

#### Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

#### Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Briukhanova Tetyana Oleksandrivna / Брюханова Тетяна Олександрівна

Kharkiv National Medical University / Харківський національний медичний університет

Ukraine, 61001, Kharkiv, 4 Nauky Avenue / Адреса: Україна, 61001, м. Харків, пр. Науки 4

Tel.: +380502112111 / Тел.: +380502112111

E-mail: [to.briukhanova@knmu.edu.ua](mailto:to.briukhanova@knmu.edu.ua)

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 22.03.2023 / Стаття надійшла 22.03.2023 року

Accepted 28.08.2023 / Стаття прийнята до друку 28.08.2023 року

DOI 10.29254/2077-4214-2023-3-170-39-52

UDC 616.831.9-002:616-06:616-082

Zdor O. I., Iziumska O. M., Lymarenko N. P., Poltorapavlov V. A.,

Bodnar V. A., Artemyeva E. V., Koval T. I.

### MENINGEAL SYNDROME: DIAGNOSTIC ALGORITHM, TREATMENT TACTICS

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

[zdoroleg12@gmail.com](mailto:zdoroleg12@gmail.com)

*The article analyzes modern data on diagnosing and treating meningeal syndrome and proposes a diagnostic search algorithm and treatment tactics for patient management. General statistical information on the prevalence of bacterial meningitis, one of the causes of the development of meningeal syndrome, is provided. A detailed definition of meningeal syndrome and its differences from meningism are described. The article contains classifications of meningeal syndrome according to various criteria: etiological factors, pathogenesis, severity of the course and localization of the pathological process. The stages of diagnostic search and examination of patients are described in detail using laboratory and instrumental methods of research, which are schematically shown in the form of an algorithm. Attention is paid to possible diagnostic mistakes during the examination of the patient at the pre-hospital stage. The changes in the cerebrospinal fluid depending on the pathomorphology of the inflammatory process are described, and the comparative characteristics of its composition in normal conditions and during the development of serous and purulent inflammation are given. The primary pathogens that can cause serous or purulent meningitis with corresponding changes in the cerebrospinal fluid in the clinic of infectious diseases are characterized. A separate section is devoted to the tactics of managing patients in the clinic of infectious diseases and proposed additional methods of examination depending on the clinical situation. Also described are non-infectious illnesses that can occur with the meningeal syndrome, such as subarachnoid haemorrhages, focal lesions of the central nervous system (abscesses, tumours), metastases of tumours of other localization, systemic connective tissue diseases, vasculitis, etc. The article also provides examples of therapy depending on nosology in the clinic of infectious diseases and suggests monitoring of treatment effectiveness.*

**Key words:** meningeal syndrome, algorithm, diagnosis, treatment.

**Connection of the publication with planned research works.**

The work is a fragment of the SRW "Optimization of treatment and diagnostic tactics in infectious diseases of viral, bacterial, parasitic aetiology and their mixed forms based on the study of their clinical and pathogenetic features", state registration number 0119U102923.

**Introduction.**

An extremely large number of pathological conditions and diseases lead to irritation or inflammation of the meninges with the appearance of meningeal syndrome. Meningitis is one of the most significant nervous system diseases, along with strokes, migraines, etc., affecting the number of neurological disability-adjusted life years (DALYs) worldwide [1].

The annual incidence of acute bacterial meningitis is 2-5 per 100,000 people in developed countries, and it is ten times more common in less developed countries [2], primarily affecting children and the elderly [3]. After meningitis, several long-term consequences may develop, such as chronic fatigue, sleep disturbances, emotional, behavioural and motor disorders, cognitive dysfunction, hearing impairment, astheno-neurotic syndrome and developmental delay in children [1, 2].

The meningeal syndrome can also be a manifestation of other various diseases – subarachnoid haemorrhage, brain tumours, stroke, injuries of the bones of the facial skull, damage to the inner ear with liquorrhea, etc.

It makes it necessary to improve the diagnostic tactics of meningeal syndrome, considering the peculiarities of the etiological and age structure, with the development of the optimal diagnostic algorithm and approaches to treatment.

**The aim of the study.**

Based on modern data analysis on the diagnosis and treatment of meningeal syndrome, develop a diagnostic search algorithm and treatment tactics for managing patients.

**Main part.**

*General characteristics of meningeal syndrome, classification of meningitis.*

**The meningeal syndrome** is associated with inflammation or irritation of the meninges, which can develop in various conditions – infections, intoxications, meningitis, increased intracranial pressure, subarachnoid haemorrhage, etc. and are combined into the concept of "syndrome" at the stage of prehospital diagnosis.

The meningeal syndrome is a combination of general cerebral and meningeal symptoms. General brain symptoms include intense headache without clear localization, vomiting without nausea, which does not bring relief, psychomotor excitement, delirium, hallucinations, convulsions, and impaired consciousness (stunning, sopor, coma).

Meningeal symptoms include the following clinical manifestations [4]:

I) general hyperesthesia – increased sensitivity to stimuli of the senses – light, sound, tactile; reactive changes in tendon and abdominal reflexes (from invigoration to reduction); reactive pain sensations in the places where the branches of the trigeminal nerve exit, when pressing on the eyeballs and the front wall of the external auditory canal (Mendel's symptom);

II) tonic tension of various muscle groups: stiffness of the occipital muscles, symptoms of Kernig, Brudzinski.

sky. With a severe course of meningitis, a characteristic "lying dog's pose" can be observed (on the side with the head thrown back and the legs pulled up), in newborns, the Lessage symptom or "hanging", tension and protrusion of the anterior fontanelle, as a manifestation of intracranial hypertension.

Most often, the meningeal syndrome is registered in patients with meningitis, which today remains the most common form of CNS damage in both children and adults.

**Meningitis** is an inflammation of the membranes of the brain and spinal cord, accompanied by general intoxication, meningeal syndrome, syndrome of high intracranial pressure, and inflammatory changes in the cerebrospinal fluid (CSF). Etiological factors of meningitis can be different, and the clinical course usually differs in severity and unpredictable complications [5].

The following forms of meningitis are distinguished [6]:

1. According to the nature of the inflammatory process in the membranes: serous and purulent.

2. By aetiology: bacterial [7, 8] (meningococcal, pneumococcal, staphylococcal, etc.); viral [9, 10] (acute lymphocytic choriomeningitis, enterovirus Cocksackie, herpes, cytomegalovirus, etc.); fungal [11] (candidiasis); protozoan (toxoplasmosis) [12]; mixed, etc.

3. By pathogenesis: primary (occurs as an independent disease) and secondary (a complication of another inflammatory process – sepsis, otitis media, etc.) [13].

4. By course: fulminant, acute, subacute, chronic [14, 15, 16, 17].

5. By predominant localization: basal, convexity, total, spinal.

Depending on the pathomorphology of the inflammatory process and changes in the cerebrospinal fluid, meningitis is divided into serous and purulent [18, 19]. In serous meningitis, inflammation of the membranes leads to lymphocytic pleocytosis in CSF (an increase in leukocytes in the cerebrospinal fluid due to lymphocytes, usually up to 500 lymphocytes in 1 mm<sup>3</sup>). In purulent meningitis, inflammatory infiltration of the meninges and pleocytosis in CSF are neutrophilic. The number of neutrophils can be extremely high. They sometimes cover the entire field of vision under microscopy. The level of protein in the cerebrospinal fluid in serous meningitis usually increases slightly (in the range of 0.4-1.2 g/l), and in purulent meningitis, it increases significantly (1-6 g/l or more), which can also be used for diagnosis [20].

According to the aetiology, serous meningitis can be viral, bacterial, fungal, protozoal or other in nature, and purulent meningitis is caused by gram-positive and gram-negative bacterial microflora:

1) viral meningitis [13, 21] – most often caused by enteroviruses, epidemic parotitis virus, flaviviruses (in particular, tick-borne encephalitis viruses, West Nile fever, Japanese encephalitis, St. Louis encephalitis), herpes simplex virus (HSV) [22], varicella zoster [23] (VZV) [24]; less often by Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), herpes virus type 6 (HHV-6), adenoviruses [25], HIV [26, 27], etc.;

2) bacterial purulent meningitis – the aetiology depends on the age of the patient. So, in adults, the most common pathogens are: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b

(Hib) and *Listeria monocytogenes*, less often – gram-negative *Escherichia coli*, *Streptococcus pyogenes* [28], *Staphylococcus aureus* and *epidermidis*; in newborns – *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes* and other gram-negative *Escherichia coli*; in children under five years old – *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*; children older than five years – *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae* [29];

3) bacterial serous meningitis – caused by such bacteria as *Mycobacterium tuberculosis* [30], *Borrelia* [31], *Leptospira*, *Listeria monocytogenes* [32], *Treponema pallidum* (neurosyphilis), *Francisella tularensis* (tularemia), *Brucella* (neurobrucellosis);

4) fungal meningitis (serous or purulent) [33] is mainly caused by *Candida*, *Cryptococcus neoformans* [34, 35, 36], and *Aspergillus*.

In meningitis, in addition to inflammation of the meninges, vascular plexuses (choroiditis) and the mucous membrane of the ventricles of the brain (ventriculitis) are always involved in the process, resulting in impaired absorption and circulation of cerebrospinal fluid, increased intracranial pressure, inflammation of cranial nerves, brain vessels. Against the background of clinical manifestations of meningitis, there are often signs of encephalitis of varying degrees of severity (infection of the brain substance, often combined with damage to the spinal cord), which is due to the anatomical proximity of the meninges to the brain substance, the commonality of their vascular system. So, in its essence, meningitis is often meningoencephalitis, the clinical syndrome complex of which consists of several groups of symptoms: actually meningeal, encephalitic, hypertensive-occlusive [4], damage to cranial nerves and generally infectious.

When establishing a diagnosis of meningitis, one should remember the possibility of developing meningism [13] – a condition characterized by the presence of meningeal symptoms but not accompanied by inflammatory changes in the cerebrospinal fluid and caused by toxic irritation of the meninges and increased intracranial pressure (in case of influenza, respiratory diseases, meningococcal nasopharyngitis, typhoid, etc.). Meningism can appear at the beginning of the disease and lasts, as a rule, no more than 1-3 days. After a diagnostic lumbar puncture, the condition of patients improves, and the meningeal signs quickly disappear. However, sometimes, the signs of meningism precede the development of meningitis. Therefore, the diagnostic lumbar puncture should be repeated if the meningeal symptoms do not disappear during this period.

*Tactics and algorithm of examination of patients with meningeal syndrome.*

At the initial stage of the differential diagnostic search, the primary examination of the patient with a detailed analysis of complaints, anamnestic data and the results of an objective examination is essential.

*Complaints and course of the disease.* We pay attention to headache (throbbing, which is not affected by analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs); nausea, vomiting; fever  $>39^{\circ}\text{C}$ ; photophobia; convulsions; herpetic rashes on the lips or face; petechial or hemorrhagic rashes on the skin, etc.

Clinical manifestations, their severity, and the dynamics of the course of the disease depend on the main

disease that led to the development of meningeal syndrome and the nature of the damage to the nervous system. Purulent meningitis is characterized by an acute onset and rapid development. The patient's general condition may deteriorate within a few hours. Bacterial serous (e.g., tuberculosis) and fungal meningitis often have a subacute or chronic onset. Sudden or onset of the disease with the addition of vomiting and signs of meningeal syndrome against the background of average body temperature is characteristic of subarachnoid haemorrhage. Viral meningitis is usually milder and begins with symptoms of an acute respiratory infection [6, 37].

*The patient's age* is not decisive when making a diagnosis, but it can be one of the signs that help determine the direction of the diagnostic search. So, meningococcal infection and viral meningitis prevail in children but can also be registered in adulthood. In people over 60, the meningeal syndrome is more often associated with impaired cerebral circulation, subarachnoid haemorrhage or oncological pathology and less often with listeriosis or pneumococcal infection.

*Anamnestic data.* Risk factors for the development of one or another pathology of the nervous system and their connection with the probable cause of the disease should be considered, in particular: contacts with infectious patients, animals, birds, tick bites; inflammation of the nasal sinuses, middle ear, etc.; drug addiction; immunodeficiency states; fractures of the bones of the base of the skull or ethmoid bone with liquorrhea; condition after neurosurgical operation; neutropenia  $<1000/\mu\text{L}$ ; invasive methods of treatment in the intensive care unit; artificial heart valves and other prostheses; use of broad-spectrum antibiotics, etc.

*Physical examination* [20]. It is vital to correctly define and adequately assess the patient's meningeal symptom complex, which minimizes the likelihood of diagnostic mistakes. Thus, when determining the stiffness of the muscles of the occipital region, the symptom is considered positive if the patient does not reach the sternum with his chin by 1-2 cm. When checking Kernig's symptom, an angle of inclination of 90 degrees in the hip and knee joints before the beginning of leg extension is essential. The symptom can be regarded as a false negative with an increase in this angle. At the pre-hospital stage, the doctor must first determine whether the meningeal syndrome is a manifestation of a neuroinfection, a complicated course of an infectious disease, or indicates a non-infectious genesis of the disease. The answer to this question determines the tactics of patient management regarding the place of hospitalization. An infectious disease is indicated by the onset of the illness from a respiratory infection or the simultaneous occurrence of fever and meningeal syndrome. On the other hand, if fever is absent at the beginning of the disease and appears only against the background of other clinical signs, this may indicate another cause of meningeal syndrome (brain tumour, subarachnoid haemorrhage, etc.).

Under any conditions, meningeal syndrome usually indicates a serious pathology and requires hospitalization of the patient (in a horizontal position), most often in an infectious disease hospital.

The task of the hospital stage of the diagnostic search is to examine to verify a neuroinfection or a com-

plicated course of infectious disease and differential diagnosis with non-infectious illnesses that occur with the meningeal syndrome, in particular subarachnoid haemorrhage, focal lesions of the central nervous system (abscess, tumour), neoplastic meningitis (with metastasis to the membranes or lymphoproliferative process) by systemic connective tissue diseases (including systemic vasculitis), the clinic of which resembles aseptic meningitis [38].

Mandatory laboratory and instrumental examinations are prescribed to the patient, which include:

- CBC and urinalysis;
- biochemical blood analysis: bilirubin, ALT, AST, thymol test, proteinogram, creatinine, urea, residual nitrogen, rheumatic factor, ASLO-O titers, CRP, procalcitonin; coagulogram;
- bacteriological examination of a nasopharyngeal and oropharyngeal smear;
- bacteriological examination of blood for sterility;
- lumbar puncture with general clinical, biochemical, bacterioscopic, bacteriological analysis of CSF, examination for the presence of a film; if necessary, by molecular biological (PCR) and serological (ELISA) examination of cerebrospinal fluid. The manipulation is of a therapeutic and diagnostic nature. Absolute contraindications to its implementation are the threat of dislocation of the brain stem with brain herniation into foramen magnum, symptoms of a very rapid increase in intracranial pressure, and the presence of infection in the area of lumbar puncture [20, 39];
- consultations of specialists: a neurologist, an ophthalmologist, if necessary, a phthisiologist, an ENT doctor, etc.

Changes in the CBC help in choosing the direction of the diagnostic search. Thus, neutrophilic leukocytosis, increased ESR, and toxic granularity of neutrophils are characteristic of bacterial primary and secondary purulent meningitis; neutropenia, leukopenia, eosinopenia, monocytosis, reduced or sometimes increased ESR can be manifestations of secondary serous meningitis; and absolute lymphocytosis, leukocytosis or leukopenia – testify to the tubercular process.

Depending on the clinical situation, additional examination of a patient with a meningeal syndrome complex includes:

- microscopy and culture of CSF on M. tb;
- CSF analysis on GeneXpert M. tb/RIF;
- ELISA, PCR of blood and CSF for HSV ½ types [40], VZV [41], EBV, CMV, HHV6 and HHV7;
- CSF, blood for enteroviruses (PCR, ELISA);
- ELISA, PCR of CSF and blood for B. burgdorferi, if necessary – immunoblot of blood;
- rapid tests, ELISA for detection of antibodies to HIV and p24;
- X-ray of chest organs and paranasal sinuses;
- Ultrasound of abdominal organs;
- CT, MRI of the brain.

Changes in CSF can indicate the course of infections and non-infectious diseases of different aetiology with the development of meningeal syndrome [20]. Typically, CSF is transparent and colourless, flows out under a pressure of 100 to 200 mm H<sub>2</sub>O, contains (2-10) • 10<sup>6</sup>/l lymphocytes, 0.23-0.33 g/l protein, chlorides 120-130 mmol /l, sugar from 0.42 to 0.6 g/l (not lower than 50% of the level in blood serum). The interpretation of the

results of the general analysis of CSF in various pathological conditions is as follows [6]:

- with serous meningitis, CSF is transparent, colourless with normal or slightly increased protein content, sometimes positive globulin reactions, with pleocytosis due to lymphocytes, average glucose content, and absence of microflora;
- with purulent meningitis, CSF is whitish-yellow, greenish or blue in colour with a high protein content, strongly positive Pandey, Nonne-Apelt reactions, high pleocytosis due to neutrophils, normal or reduced glucose content, the presence of microflora, fungi, protozoa;
- tuberculous meningitis is characterized by clear, colourless or slightly xanthochromic fluid, high lymphocytic pleocytosis, sharply reduced glucose content, precipitation of a web-like film and the presence of mycobacteria;
- in the case of meningism, CSF is transparent, colourless, with average protein content, negative globulin reactions, single lymphocytes, glucose content is within the normal range, microflora is absent;
- subarachnoid haemorrhage is characterized by cloudy, bloody CSF, xanthochromic sediment fluid, increased protein content, positive globulin fractions, pleocytosis with fresh and leached erythrocytes, average glucose content;
- in brain tumours, CSF is transparent or opalescent, colourless or xanthochromic, with increased protein content, positive globulin reactions, high mixed pleocytosis, increased or decreased glucose content, protein-cell dissociation, and microflora is absent.

The following methods of CSF research are used to verify the diagnosis of neuroinfections:

- CSF microscopy: the native preparation, made from the sediment after centrifugation, is stained by Gram for the initial identification of bacteria and fungi; staining with India ink – Cryptococcus neoformans.
- Bacteriological examination of CSF – to identify pathogens and determine the sensitivity of detected microorganisms to antibiotics; the result can usually be obtained within 48 hours.
- PCR research – for viral meningitis is the leading method of diagnosis. It can also be used for certain bacterial infections
- Serological tests (ELISA) are used for viral meningitis, neuroborreliosis, toxoplasmosis, etc.

In addition to the study of CSF, an important role in the differential diagnosis of diseases that occur with the development of meningeal syndrome is assigned to the bacteriological examination of blood, which should be performed in all patients before the start of antibiotic therapy. If an enterovirus infection is suspected, smears from the oropharynx and stool are examined to isolate viruses during cell culture.

CT and MRI of the brain are used to rule out swelling or a tumour of the brain before performing a lumbar puncture [6] to diagnose complications of meningitis in patients with persistent neurological symptoms (thrombosis of the sagittal sinus) or recurrent meningitis. An MRI (mainly) or a CT scan of the brain is indicated in the presence of signs of encephalitis. The localization and nature of the lesions can be specific and indicate the aetiology of the disease.

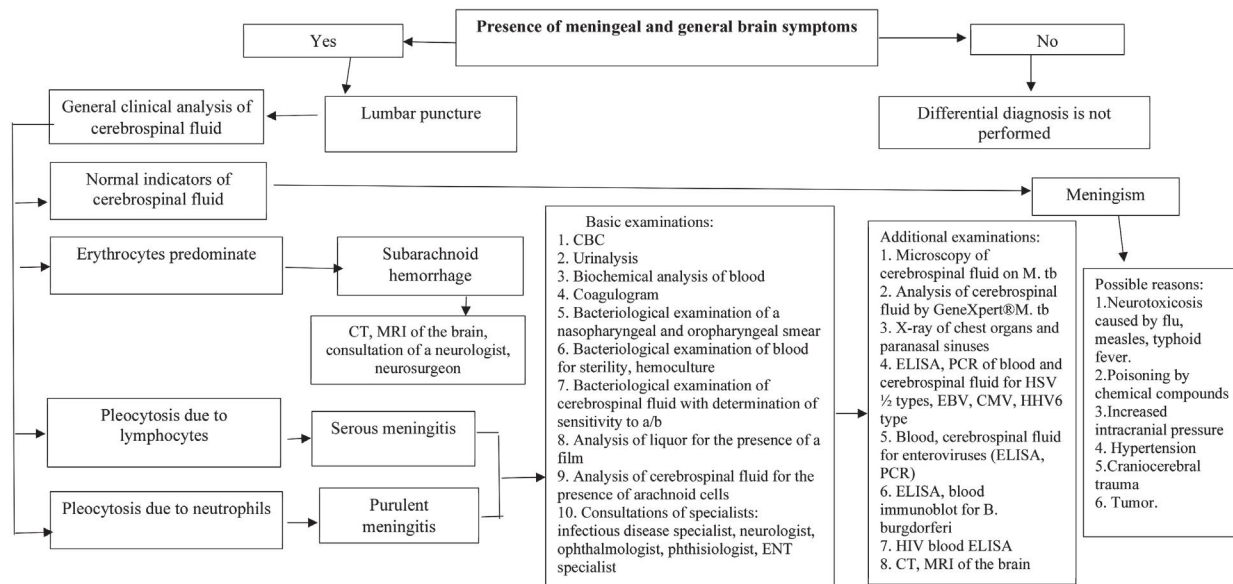


Figure – Diagnostic search algorithm in the patient with meningeal syndrome.

If tuberculous meningitis is suspected, microbiological diagnosis should be performed (microscopy and culture of CSF on M. tb, cerebrospinal fluid analysis on GeneXpert M. tb/RIF).

For the diagnosis of herpesviruses, it is recommended to carry out simultaneous PCR of CSF and blood and serological tests of cerebrospinal fluid and blood to detect specific serum/cerebral blood IgG and IgM.

The diagnostic search algorithm in the presence of meningeal syndrome in the patient is shown in **fig.**

*Tactics of managing a patient with meningeal syndrome in the clinic of infectious diseases.*

A patient with suspected meningitis is hospitalized in an infectious disease hospital, usually in the intensive care unit. The results of the CSF study are considered to make a decision on the choice of treatment tactics.

If there is a suspicion of purulent meningitis immediately after taking material for microbiological research (cerebral fluid, blood, smears from the nasopharynx and oropharynx), antibacterial therapy is prescribed. A general analysis of CSF can help in the initial selection of etiotropic therapy. Empirical treatment should be adjusted after obtaining the result of a microbiological examination of CSF and/or blood [18].

In the case of tick-borne, Japanese, and herpetic meningoencephalitis, the most significant attention is paid to the appointment of antiviral agents (specific serums, immunoglobulins, preparations of acyclovir, interferon, etc.). With meningoencephalitis, which develops as a complication of measles, rubella, and other exanthem and respiratory infections, the pathogen is not detected in the brain tissue but only plays the role of a trigger mechanism. Therefore, the main thing in the treatment is the influence on the autoimmune process. Currently, specific antiviral therapy has been developed only for herpesvirus neuroinfections.

#### **Etiotropic treatment of bacterial meningitis.**

*Empiric antibiotic therapy [6]:*

1) adult patients aged <50 years – IV cefotaxime 2-3 g every 6 hours (or IV ceftriaxone 2 g every 12 hours + vancomycin 1 g every 8-12 hours for 10-14 days, alternative scheme – meropenem IV 2 g every 8 hours;

2) adult patients aged ≥50 years or other risk factors for L.monocytogenes infection – the above + ampicillin IV 2 g every 4 hours;

3) the condition after a fracture of the bones of the skull base – as in adults aged <50 years;

4) the condition after a penetrating head injury, neurosurgical operation or installation of a spinal shunt – vancomycin IV 1 g every 8-12 hours (and optionally 20 mg/day intrathecally, use not according to indications + cefepime IV 2 g every 8 hours; ceftazidime IV 2 g every 8 hours or meropenem IV 2 g every 8 hours can be added to vancomycin.

*Directed antibiotic therapy:*

1) S. pneumoniae: sensitive to penicillin (MIC ≤0.064 mg/l) – penicillin G IV 6 million units every 6 hours for 10-14 days; with reduced sensitivity to penicillin (MIC >0.064 mg/l) – cefotaxime or ceftriaxone, alternatively cefepime or meropenem (doses are given above); strain resistant to cephalosporin (MIC ≥2 µg/ml) – vancomycin IV 1 g every 8-12 hours + rifampicin PO 600 mg every 24 hours;

2) N. meningitidis: strains sensitive to penicillin (MIC <0.1 mg/ml) – penicillin G or ampicillin (above), alternative – ceftriaxone or cefotaxime for 7 days; strains with reduced sensitivity to penicillin – ceftriaxone or cefotaxime, meropenem (doses are given above);

3) L. monocytogenes – ampicillin IV 2 g every 4 h [18] in combination with amikacin IV 5 mg/kg every 8 h (or another aminoglycoside) for ≥21 days; an alternative to IV penicillin G, meropenem or cotrimoxazole for 21 days;

4) S. aureus: methicillin-susceptible strains – cloxacillin 2 g IV every 4 hours for 14 days, alternative – vancomycin or meropenem (above); methicillin-resistant strains – vancomycin (above), an alternative – 600 mg of linezolid IV every 12 hours for 10-14 days;

5) S. epidermidis – vancomycin + rifampicin (see above), alternative – linezolid IV 600 mg every 12 hours for 10-14 days;

6) Enterococcus spp.: strains sensitive to ampicillin – ampicillin + gentamicin IV 5 mg/kg/day every 8 hours;

ampicillin-resistant strains – vancomycin + gentamicin; strains resistant to ampicillin and vancomycin – linezolid;

7) Gram-negative bacteria, resistant strains (nosocomial purulent meningitis) – meropenem IV 2 g every 8 hours + (if sensitive, in particular in the case of *P. aeruginosa*) amikacin IV 5 mg/kg every 8 hours (or another aminoglycoside) within 21 days (in the absence of a reaction, the appointment of intrathecal amikacin 20–25 mg/day should be considered); strains resistant to carbapenems – colistin 100,000 units intraspinally or intraventricularly every 24 hours for 14–21 days, aztreonam IV 2 g every 6–8 hours for 21 days;

8) Gram-negative bacteria, sensitive strains (out-of-hospital purulent meningitis) – ceftazidime IV 2 g every 8 hours in combination with amikacin IV 5 mg/kg in a slow infusion every 8 hours for 14 days or cefepime IV 2 g every 8 hours; an alternative is meropenem IV 2 g every 8 hours.

#### **Etiotropic treatment of fungal meningitis.**

The first phase of treatment is carried out by intravenous administration of fluconazole or voriconazole for 6 weeks, followed by continued oral treatment until the disappearance of all pathological symptoms from the central nervous system. Itraconazole poorly penetrates CSF and is, therefore, not recommended for the treatment of fungal meningitis.

1. Candidiasis – amphotericin IV in liposomal form 5 mg/kg/day as monotherapy or in combination with flucytosine 25 mg/kg IV every 6 hours during the first few weeks, then fluconazole PO 800 mg/day during the first 6 days, then 400 mg/day; an alternative is fluconazole IV 800 mg/day or voriconazole IV 6 mg/kg every 12 hours on day 1, followed by 4 mg/kg IV every 12 hours.

2. Cryptococcosis (in HIV-negative patients) – amphotericin B in liposomal form; in immunocompromised patients, flucytosine should be added as above for 6–10 weeks (can be reduced to 2 weeks if you then prescribe fluconazole 400 mg/day for 10 weeks) and continue

treatment with fluconazole 200 mg/day orally long-term (under the supervision of a specialist).

3. Aspergillosis [42] – voriconazole IV 6 mg/kg every 12 h on the 1st day, then 4 mg/kg IV every 12 h, and later PO 200 mg every 12 h; an alternative is amphotericin B in liposomal form 5–7 mg/kg/day IV, or a combination of these therapeutic agents.

#### **Etiotropic treatment of herpesvirus meningitis (meningoencephalitis) [43].**

Acyclovir IV 10 mg/kg every 8 hours is prescribed as soon as possible without waiting for virological confirmation (the effectiveness in herpetic encephalitis is higher, the sooner the treatment is started). If the herpes simplex virus is detected, 1/2 treatment should be continued for 3 weeks.

In case of laboratory detection of other herpes viruses, prescribe:

cytomegalovirus – ganciclovir IV (5 mg/kg in infusion every 12 hours for 3 weeks) in combination with foscarnet IV (60 mg/kg of body weight every 8 hours or 90 mg/kg of body weight every 12 hours);

varicella-zoster virus – acyclovir IV 10–15 mg/kg every 8 hours in infusion for 10–14 days (an alternative is ganciclovir);

herpes virus type 6 in patients with impaired cellular immunity – ganciclovir or foscarnet (90 mg/kg per day IV drip twice daily for 3 weeks).

#### **Conclusions.**

The analysis of modern data made it possible to develop an effective diagnostic algorithm and treatment tactics for patients with meningeal syndrome.

#### **Prospects for further research.**

Today, there is a need to obtain new data on the prevalence of etiological factors of meningeal syndrome in the context of age groups, epidemiological, regional, and ecological features and vaccination status, as well as to optimize existing methods of early diagnosis and treatment considering a personalized approach to increase their effectiveness.

DOI 10.29254/2077-4214-2023-3-170-39-52

УДК 616.831.9-002:616-06:616-082

Здор О. І., Ізюмська О. М., Лимаренко Н. П., Полторапавлов В. А.,

Боднар В. А., Артемьєва О. В., Коваль Т. І.

### **МЕНІНГЕАЛЬНИЙ СИНДРОМ: АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ, ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ**

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

[zdoroleg12@gmail.com](mailto:zdoroleg12@gmail.com)

В статті проаналізовані сучасні дані щодо діагностики і лікування менінгеального синдрому та запропонований алгоритм діагностичного пошуку та лікувальна тактика ведення пацієнтів. Наведені загальні статистичні відомості про поширеність бактеріальних менінгітів, які є однією з причин розвитку менінгеального синдрому. Надане детальне визначення менінгеального синдрому та описані його відмінності від менінгізму. Стаття містить класифікації менінгеального синдрому за різними критеріями: етіологічні чинники, патогенез, тяжкість перебігу та локалізація патологічного процесу. Детально описані етапи діагностичного пошуку та обстеження хворих з використанням лабораторних та інструментальних методів досліджень, які схематично наведені у вигляді алгоритму. Приділена увага можливим діагностичним помилкам при обстеженні пацієнта на догоспітальному етапі. Описані зміни ліквора в залежності від патоморфології запального процесу та наведена порівняльна характеристика його складу в нормі і при розвитку серозного та гнійного запалення. Охарактеризовані основні збудники, які в клініці інфекційних хвороб можуть бути причиною серозного або гнійного менінгітів з відповідними змінами в лікворі. Окремий розділ присвячений тактиці ведення хворих в клініці інфекційних хвороб та запропоновані додаткові методи обстеження в залежності від клінічної ситуації. Також описані неінфекційні захворювання, які можуть перебігати з менінгеальним синдромом, як-от субарханоїдальні

крововиливи, вогнищеві ураження ЦНС (абсцеси, пухлини), метастази пухлин іншої локалізації, системні захворювання сполучної тканини, васкуліти тощо. В статті також наведені приклади терапії залежно від нозології в клініці інфекційних хвороб та запропонований моніторинг ефективності лікування.

**Ключові слова:** менінгеальний синдром, алгоритм, діагностика, лікування.

### **Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.**

Робота є фрагментом НДР «Оптимізація лікувально-діагностичної тактики при інфекційних захворюваннях вірусної, бактеріальної, паразитарної етіології та їх мікст-форм на основі вивчення їх клініко-патогенетичних особливостей», № державної реєстрації 0119U102923.

#### **Вступ.**

Надзвичайно велика кількість патологічних станів і захворювань призводять до подразнення або запалення мозкових оболонок з появою менінгеального синдрому. Менінгіти є одним з найбільш значущих захворювань нервової системи поруч із інсультами, мігренню та ін., що впливають на кількість років життя, скоригованих на неврологічну інвалідність (DALY) у всьому світі [1].

Щорічна захворюваність на гострі бактеріальні менінгіти становить 2-5 на 100 000 осіб у розвинутих країнах, а в менш розвинених країнах – в десятки разів частіше [2], найбільше вражаючи дітей та осіб похилого віку [3]. Після перенесеного менінгіту, можуть розвинути ряд віддалених наслідків, таких як хронічна втома, порушення сну, емоційні, поведінкові та рухові розлади, когнітивна дисфункція, порушення слуху, астено-невротичний синдром та затримка розвитку у дітей [1, 2].

Менінгеальний синдром може бути також проявом інших різноманітних захворювань – субарахноїдального крововиливу, пухлин головного мозку, гострого порушення мозкового кровообігу, травм кісток лицьового черепа, пошкодження внутрішнього вуха з ліквореєю та ін.

Це зумовлює необхідність удосконалення діагностичної тактики менінгеального синдрому з урахуванням особливостей етіологічної та вікової структури, із розробкою оптимального алгоритму діагностики та підходів до лікування.

#### **Мета дослідження.**

На підставі аналізу сучасних даних щодо діагностики і лікування менінгеального синдрому, розробити алгоритм діагностичного пошуку та лікувальну тактику ведення хворих.

#### **Основна частина.**

*Загальна характеристика менінгеального синдрому, класифікація менінгітів.*

**Менінгеальний синдром** пов'язаний із запаленням чи подразненням мозкових оболонок, які можуть розвиватися при різних станах – інфекція, інтоксикація, менінгіти, підвищенні внутрішньочерепного тиску, субарахноїдальному крововиливі тощо та об'єднані у поняття «синдром» на етапі догоспітальної діагностики.

Менінгеальний синдром – це сукупність загально-мозкових та менінгеальних симптомів. До загально-мозкових симптомів відносять інтенсивний головний біль без чіткої локалізації, блювання, без нудоти і яке не приносить полегшення, психомоторне збуджен-

ня, марення, галюцинації, судом, порушення свідомості (оглушення, сопор, кома).

До власне менінгеальних симптомів відносять наступні клінічні прояви [4]:

I) загальна гіперестезія – підвищена чутливість до подразників органів чуття – світлових, звукових, тактильних; реактивні зміни сухожильних та черевних рефлексів (від пожвавлення до зниження); реактивні больові відчуття в місцях виходу гілок трійчастого нерву, при натисканні на очні яблука і передню стінку зовнішнього слухового проходу (симптом Менделя);

II) тонічні напруження різних груп м'язів: ригідність потиличних м'язів, симптоми Керніга, Брудзинського. При тяжкому перебігу менінгіту може спостерігатися характерна «поза лягавого собаки» (на боку із запрокинутою назад головою та піднятими ногами), у новонароджених може виявлятися симптом Лессажа або «підвішування», напруження та вип'ячування великого тім'ячка, як прояв внутрішньочерепної гіпертензії.

Найчастіше менінгеальний синдром реєструється у хворих з менінгітами, які на сьогодні залишаються найпоширенішими формами ураження ЦНС як у дітей, так і у дорослих.

**Менінгіт** – це запалення оболонок головного і спинного мозку, яке супроводжується загальною інтоксикацією, менінгеальним синдромом, синдромом високого внутрішньочерепного тиску, а також запальними змінами спинномозкової рідини (СМР). Етіологічні фактори менінгіту можуть бути різними, а клінічний перебіг зазвичай відрізняється тяжкістю та непередбачуваними ускладненнями [5].

Виділяють наступні форми менінгіту [6]:

1. За характером запального процесу в оболонках: серозний і гнійний.

2. За етіологією: бактеріальний [7, 8] (менінгококовий, пневмококовий, стафілококовий та ін.); вірусний [9, 10] (гострий лімфоцитарний хоріоменінгіт, ентеровірусний Коксакі, герпетичний, цитомегаловірусний та ін.); грибковий [11] (кандидозний); протозойний (токсоплазмозний) [12]; змішаний, тощо.

3. За патогенезом: первинний (виникає як самостійне захворювання) і вторинний (ускладнення іншого запального процесу – сепсису, середнього отиту та ін.) [13].

4. За перебігом: блискавичний, гострий, підгострий, хронічний [14, 15, 16, 17].

5. За переважною локалізацією: базальний, конвексимальний, тотальний, спінальний.

Залежно від патоморфології запального процесу і змін у лікворі менінгіти поділяють на серозні та гнійні [18, 19]. При серозних менінгітах запалення оболонок призводить до лімфоцитарного плеоцитозу у СМР (збільшення лейкоцитів у лікворі за рахунок лімфоцитів, зазвичай до 500 лімфоцитів в 1 мм<sup>3</sup>). При гнійних менінгітах запальна інфільтрація мозкових оболонок і плеоцитоз у СМР носять нейтрофільний характер, кількість нейтрофілів може бути надзвичайно високою, вони інколи вкривають все

поле зору при мікроскопії. Рівень білка в лікворі при серозних менінгітах зазвичай збільшується незначно (в межах 0, 4-1,2 г/л), а при гнійних – суттєво (1-6 г/л і більше), що також може використовуватися для діагностики [20].

За етіологією серозні менінгіти можуть бути вірусної, бактеріальної, грибкової, протозойної чи іншої природи, а гнійні менінгіти викликаються грампозитивною та грамнегативною бактеріальною мікрофлорою:

1) вірусні менінгіти [13, 21] – найчастіше викликаються ентеровірусами, вірусом епідемічного паротиту, флавівірусами (зокрема, віруси кліщового енцефаліту, лихоманки Західного Нілу, японського енцефаліту, енцефаліту Сент-Луїс), вірусом простого герпесу (HSV) [22], варіцелла зостер [23] (VZV) [24]; рідше Епштейн-Барр вірусом (EBV), цитомегаловірусом (CMV), вірусом герпеса 6-го типу (HHV-6), аденовірусами [25], ВІЛ [26, 27] та ін;

2) бактеріальні гнійні менінгіти – етіологія залежить від віку пацієнта. Так, у дорослих найпоширенішими збудниками є: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* типу b (Hib) та *Listeria monocytogenes*, рідше – грамнегативні кишкові палички, *Streptococcus pyogenes* [28], *Staphylococcus aureus* та *epidermidis*; у новонароджених – *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria monocytogenes* та інші грамнегативні кишкові палички; у дітей до 5 років – *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*; дітей старше 5 років – *Neisseria meningitidis* і *Streptococcus pneumoniae* [29];

3) бактеріальні серозні менінгіти – спричиняються такими бактеріями, як *Mycobacterium tuberculosis* [30], *Borrelia* [31], *Leptospira*, *Listeria monocytogenes* [32], *Treponema pallidum* (нейросифіліс), *Francisella tularensis* (туляремія), *Brucella* (нейробруцельоз);

4) грибковий менінгіт (серозний або гнійний) [33] у більшості зумовлений *Candida*, *Cryptococcus neoformans* [34, 35, 36], *Aspergillus*.

При менінгіті, окрім запалення мозкових оболонок, завжди залучаються до процесу судинні сплетіння (хоріоїдит) та слизова оболонка шлуночків головного мозку (вентрикуліт), результатом чого є порушення всмоктування та циркуляції спинномозкової рідини, підвищення внутрішньочерепного тиску, запалення черепних нервів, судин мозку. На тлі клінічних проявів менінгіту часто мають місце різного ступеню вираженості ознаки енцефаліту (ураження речовини головного мозку, нерідко у поєднанні з ураженням спинного мозку), що зумовлено анатомічною близькістю мозкових оболонок з речовиною головного мозку, спільністю їх судинної системи. Отже за своєю сутністю менінгіт часто є менінгоенцефалітом, клінічний синдромокомплекс якого складається з декількох груп симптомів: власне менінгеальних, енцефалітичних, гіпертензійно-оклюзивних [4], ураження черепних нервів та загальноінфекційних.

При встановленні діагнозу менінгіту слід пам'ятати про можливість розвитку менінгізму [13] – стану, який характеризується наявністю менінгеальної симптоматики, але не супроводжується запальними змінами ліквору, і обумовлений токсичним подразненням мозкових оболонок й підвищенням внутрішньочерепного тиску (при грипі, респіратор-

них захворюваннях, менінгококовому назофарингіті, черевному тифі та ін.). Менінгізм може з'являтися на початку захворювання і триває, як правило, не більше 1-3 днів. Після проведення діагностичної спинномозкової пункції стан хворих покращується, а менінгеальні знаки швидко зникають. Однак іноді ознаки менінгізму передують розвитку менінгіту. Тому, якщо менінгеальні симптоми не зникають протягом цього періоду, слід повторити діагностичну спинномозкову пункцію.

*Тактика та алгоритм обстеження хворих з менінгеальним синдромом.*

На початковому етапі диференціально-діагностичного пошуку важливим є первинний огляд хворого з детальним аналізом скарг, анамнестичних даних та результатів об'єктивного обстеження.

*Скарги та перебіг захворювання.* Звертаємо увагу на головний біль (пульсуючий або розпираючий, на який не впливають анальгетики та нестероїдні протизапальні препарати); нудоту, блювання; лихоманку  $>39^{\circ}\text{C}$ ; світлобоязнь; судоми; герпетичні висипання на губах чи шкірі обличчя; петехіальні чи геморагічні висипання на шкірі та ін.

Клінічні прояви, їх вираженість, динаміка перебігу хвороби залежать від основного захворювання, яке призвело до розвитку менінгеального синдрому, та характеру ураження нервової системи. Для гнійних менінгітів притаманні гострий початок і швидкий розвиток, загальний стан хворого може погіршуватися протягом кількох годин. Бактеріальний серозний (наприклад, туберкульозний) та грибковий менінгіт часто мають підгострий або хронічний початок. Раптовий або початок хвороби з приєднанням блювання та ознак менінгеального синдрому на тлі нормальної температури тіла характерний для субарахноїдального крововилив. Вірусні менінгіти зазвичай перебігають легше, починаються з ознак гострої респіраторної інфекції [6, 37].

*Вік хворого* не має вирішального значення при постановці діагнозу, але може бути одним із орієнтирів, що допомагає визначити напрямок діагностичного пошуку. Так, менінгококова інфекція та вірусні менінгіти переважають у дітей, але можуть реєструватися і у дорослому віці. У людей старше 60 років менінгеальний синдром частіше пов'язаний з порушенням мозкового кровообігу, субарахноїдальним крововиливом чи онкологічною патологією, рідше з лістеріозом, пневмококовою інфекцією.

*Анамнестичні дані.* Слід враховувати фактори ризику розвитку тієї чи іншої патології нервової системи та їх зв'язок з вірогідною причиною захворювання, зокрема: контакти з інфекційними хворими, тваринами, птахами, укуси кліщів; запалення пазух носа, середнього вуха та ін.; наркотична залежність; імунодефіцитні стани; переломи кісток основи черепа або решітчастої кістки з ліквореєю; стан після нейрохірургічної операції; нейтропенія  $<1000/\text{мкл}$ ; інвазивні методи лікування у відділенні інтенсивної терапії; штучні клапани серця та інші протези; використання антибіотиків широкого спектру дії тощо.

*Фізикальне обстеження* [20]. Вкрай важливим є правильне визначення та адекватна оцінка у пацієнта менінгеального симптомокомплексу, що мінімізує вірогідність діагностичних помилок. Так, при визначенні ригідності м'язів потилиці симптом вважається

позитивним, якщо хворий не дістає підборіддям до грудини на 1-2 см. При перевірці симптому Керніга важливим є кут нахилу 90 градусів в тазокульшовому і колінному суглобах до початку розгинання ноги, при збільшенні кута даний симптом може бути розцінений як хибнонегативний. На догоспітальному етапі лікарю необхідно попередньо визначити, чи є менінгіальний синдром проявом нейроінфекції, ускладненого перебігу інфекційного захворювання чи свідчить про неінфекційний генез захворювання. Відповідь на це запитання визначає тактику ведення пацієнта щодо місця госпіталізації. Про інфекційне захворювання свідчить початок хвороби з респіраторної інфекції або одночасного виникнення лихоманки і менінгеального синдрому. З іншого боку, якщо гарячка відсутня на початку захворювання і з'являється лише на фоні інших клінічних ознак, це може свідчити про іншу причину менінгеального синдрому (пухлина головного мозку, субарахноїдальний крововилив тощо).

За будь-яких умов наявність менінгеального синдрому зазвичай свідчить про серйозну патологію і потребує госпіталізації хворого (в горизонтальному положенні) частіше за все в інфекційний стаціонар.

Завданням госпітального етапу діагностичного пошуку є проведення обстеження з метою верифікації нейроінфекції чи ускладненого перебігу інфекційного захворювання та диференціальна діагностика з неінфекційними захворюваннями, що перебігають з менінгеальним синдромом, зокрема субарахноїдальним крововиливом, вогнищевими ураженнями ЦНС (абсцес, пухлина), неопластичними менінгітами (при метастазуванні в оболонки або лімфопроліферативному процесі) системними захворюваннями сполучної тканини (в тому числі системні васкуліти), клініка яких нагадує асептичний менінгіт [38].

Хворому призначають обов'язкові лабораторні та інструментальні обстеження, які включають:

- ЗАК та ЗАС;
  - біохімічний аналіз крові: білірубін, АЛТ, АСТ, тимолова проба, протеїнограма, креатинін, сечовина, залишковий азот, ревмофактор, титри АСЛО-О, СРБ, прокальцитонін; коагулограма;
  - бактеріологічне дослідження мазка з носу і ротоглотки;
  - бактеріологічне дослідження крові на стерильність;
  - спинномозкову пункцію із загальноклінічним, біохімічним, бактеріоскопічним, бактеріологічним аналізом СМР, дослідженням на наявність плівки; за необхідності – молекулярно-біологічним (ПЛР) та серологічним (ІФА) дослідженням ліквору. Маніпуляція носить лікувально-діагностичний характер. Абсолютні протипоказання до її проведення – загроза дислокації стовбур мозку з вклиненням його в потиличний отвір, симптоми дуже швидкого підвищення внутрішньочерепного тиску і наявність інфекції в області проведення спинномозкової пункції [20, 39].
  - консультації спеціалістів: невролога, офтальмолога, за необхідності – фтизіатра, ЛОР-лікаря та ін.
- Зміни в ЗАК допомагають у виборі напрямку діагностичного пошуку. Так, нейтрофільний лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, токсична зернистість нейтрофілів характерні для бактеріальних первинних та вторинних гнійних менінгітів; нейтропенія, лейкопенія, ео-

зинопенія, моноцитоз, знижена або іноді підвищена ШОЕ можуть бути проявами вторинних серозних менінгітів; а абсолютний лімфоцитоз, лейкоцитоз або лейкопенія – свідчити про туберкульозний процес.

Залежно від клінічної ситуації додаткове обстеження хворого з менінгеальним синдромом комплексно включає:

- мікроскопію та посів СМР на МБТ;
- аналіз СМР на GeneXpert MTB/RIF;
- ІФА, ПЛР крові та СМР на HSV ½ типів [40], VZV [41], EBV, CMV, HHV6 і HHV7;
- СМР, кров на ентеровіруси (ПЛР, ІФА);
- ІФА, ПЛР СМР та крові на *B. burgdorferi*, за необхідності – імуноблот крові;
- швидкі тести, ІФА для виявлення антитіл до ВІЛ і р24;
- R-графія ОГК та придаткових пазух носа;
- УЗД ОЧП;
- КТ, МРТ головного мозку.

Зміни в СМР можуть вказувати на перебіг різних за етіологією інфекцій та неінфекційних захворювань з розвитком менінгеального синдрому [20]. В нормі СМР прозора і безбарвна, витікає під тиском від 100 до 200 мм вод.ст., містить (2-10) • 10<sup>6</sup>/л лімфоцитів, 0,23-0,33 г/л білка, хлоридів 120-130 ммоль/л, цукру від 0,42 до 0,6 г/л (не нижче 50% від рівня в сироватці крові). Інтерпретація результатів загального аналізу СМР при різних патологічних станах наступна [6]:

- при серозному менінгіті СМР прозора, безбарвна з нормальним або дещо підвищеним вмістом білка, іноді позитивними глобуліновими реакціями, з плеоцитозом за рахунок лімфоцитів, нормальним вмістом глюкози, відсутністю мікрофлори;
- при гнійному менінгіті СМР білувато-жовтого, зеленуватого або блакитного кольору з високим вмістом білка, різко позитивними реакціями Панді, Нонне-Апеля, високим плеоцитозом за рахунок нейтрофілів, нормальним або зниженим вмістом глюкози, наявністю мікрофлори, грибів, найпростіших;
- туберкульозний менінгіт характеризується прозорою, безбарвною або дещо ксантохромною рідиною, високим лімфоцитарним плеоцитозом, різко зниженим вмістом глюкози, випаданням в осад павутиноподібної плівки та наявністю мікобактерій;
- при менінгізмі СМР прозора, безбарвна, з нормальним вмістом білка, негативними глобуліновими реакціями, поодинокими лімфоцитами, вміст глюкози в межах норми, мікрофлора відсутня;
- субарахноїдальний крововилив характеризується мутною, кров'янистою СМР, ксантохромною надосадовою рідиною, підвищеним вмістом білка, позитивними глобуліновими фракціями, плеоцитозом із свіжими і вилуженими еритроцитами, нормальним вмістом глюкози;
- при пухлинах мозку СМР прозора або опалесцює, безбарвна або ксантохромна, з підвищеним вмістом білка, позитивними глобуліновими реакціями, високим змішаним плеоцитозом, підвищеним або зниженим вмістом глюкози, білково-клітинною дисоціацією, мікрофлора відсутня.

Використовують наступні методи дослідження СМР для верифікації діагнозу нейроінфекцій:

- мікроскопія СМР: нативний препарат, виготовлений з осаду після проведеного центрифугування,



Рисунок – Алгоритм діагностичного пошуку за наявності у хворого менінгеального синдрому.

фарбують по Граму для початкової ідентифікації бактерій та грибів; фарбування індійським чорнилом – *Cryptococcus neoformans*.

- Бактеріологічне дослідження СМР – для ідентифікації збудників і визначення чутливості виявлених мікроорганізмів до антибіотиків; результат зазвичай можна отримати протягом 48 год.

- ПЛР дослідження – при вірусних менінгітах є провідним методом діагностики, може застосовуватися і при певних бактеріальних інфекціях

- Серологічні дослідження (ІФА) застосовують при вірусних менінгітах, нейробореліозі, токсоплазмозі та ін.

Окрім дослідження СМР важлива роль в диференціальній діагностиці захворювань, що перебігають з розвитком менінгеального синдрому, відводиться бактеріологічному дослідженню крові, яке слід виконати в усіх хворих перед початком антибіотикотерапії. У разі підозри на ентеровірусну інфекцію проводиться дослідження мазків з ротоглотки та калу з метою ізоляції вірусів при клітинному культивуванні.

КТ та МРТ головного мозку використовують для виключення набряку або пухлину головного мозку перед проведенням спинномозкової пункції [6], для діагностики ускладнень менінгіту у хворих зі стійкою неврологічною симптоматикою (тромбоз сагітального синусу) або при рецидивуючому менінгіті. За наявності ознак енцефаліту показано проведення МРТ (переважно) або КТ головного мозку. Локалізація та характер уражень можуть мати специфічний характер і вказати на етіологію захворювання.

При підозрі на туберкульозний менінгіт слід проводити мікробіологічну діагностику (мікроскопія та посів СМР на МБТ, аналіз ліквору на GeneXpert MTB/RIF).

Для діагностики герпесвірусних рекомендують одночасне проведення ПЛР СМР і крові, серологічні дослідження ліквору і крові для виявлення специфічних сироваткових/лікворних IgG і IgM.

Алгоритм діагностичного пошуку за наявності у хворого менінгеального синдрому наведений на рис.

**Тактика ведення хворого з менінгеальним синдромом у клініці інфекційних хвороб.**

Хворого з підозрою на менінгіт госпіталізують в інфекційну лікарню, зазвичай у відділення реанімації та інтенсивної терапії. Для прийняття рішення щодо вибору тактики лікування враховують результати дослідження СМР.

Якщо є підозра на гнійний менінгіт відразу після забору матеріалу для мікробіологічних досліджень (ліквор, кров, мазки з носо- та ротоглотки) призначається антибактеріальна терапія. Загальний аналіз СМР може допомогти у початковому виборі етіотропної терапії. Емпіричне лікування слід коригувати після отримання результату мікробіологічного дослідження СМР і/або крові [18].

У разі кліщового, японського, герпетичного менінгоенцефаліту найбільша увага приділяється призначенню противірусних засобів (специфічні сироватки, імуноглобуліни, препарати ацикловіру, інтерферону тощо). При менінгоенцефалітах, які розвиваються як ускладнення кору, червонички, інших екзантемних і респіраторних інфекцій, збудник не виявляється в тканині мозку, а лише відіграє роль пускового механізму. Тому головним в лікуванні є вплив на аутоімунний процес. Наразі специфічна противірусна терапія розроблена лише для герпесвірусних нейроінфекцій.

**Етіотропне лікування бактеріальних менінгітів.**

**Емпірична антибіотикотерапія [6]:**

- 1) дорослі хворі віком <50 років – цефотаксим в/в 2-3 г кожні 6 год (або цефтріаксон в/в 2 г кожні 12 год + ванкоміцин 1 г кожні 8-12 год протягом 10-14 днів, альтернативна схема – меропенем в/в 2 г кожні 8 год;

- 2) дорослі хворі віком ≥50 років або інші чинники ризику інфікування *L. monocytogenes* – вказане вище + ампіцилін в/в 2 г кожні 4 год;

- 3) стан після перелому кісток основи черепа – як у дорослих віком <50 років;

- 4) стан після проникаючої травми голови, нейрохірургічної операції чи встановлення лікворного

шунта – ванкомицин в/в 1 г кожні 8-12 год (та опціонально 20 мг/добу інтратекально, застосування не за показаннями + цефепім в/в 2 г кожні 8 год; до ванкомицину можна додати цефтазидим в/в 2 г кожні 8 год або меропенем в/в 2 г кожні 8 год.

*Направлена антибіотикотерапія:*

1) *S. pneumoniae*: чутливий до пеніциліну (MIK  $\leq 0,064$  мг/л) – пеніцилін G в/в 6 млн. ОД кожні 6 год протягом 10-14 днів; із зниженою чутливістю до пеніциліну (MIK  $>0,064$  мг/л) – цефотаксим або цефтріаксон, альтернативно цефепім або меропенем (دوزи наведені вище); штамп, стійкий до цефалоспоринової (MIK  $\geq 2$  мг/мл) – ванкомицин в/в 1 г кожні 8-12 год + рифампіцин п/о 600 мг кожні 24 год;

2) *N. meningitidis*: штамп, чутливий до пеніциліну (MIK  $<0,1$  мг/мл) – пеніцилін G або ампіцилін (вище), альтернатива – цефтріаксон або цефотаксим протягом 7 днів; штамп із зниженою чутливістю до пеніциліну – цефтріаксон або цефотаксим, меропенем (دوزи наведені вище);

3) *L. monocytogenes* – ампіцилін в/в 2 г кожні 4 год [18] у комбінації з амікацином в/в 5 мг/кг кожні 8 год (або іншим аміноглікозидом) протягом  $\geq 21$  днів; альтернатива в/в пеніцилін G, меропенем або котримоксазол, протягом 21 дня;

4) *S. aureus*: штамп, чутливий до метициліну – клоксацилін 2 г в/в кожні 4 години протягом 14 днів, альтернатива – ванкомицин або меропенем (вище); метицилін-резистентні штамп – ванкомицин (вище), альтернатива – 600 мг лінезоліду в/в кожні 12 год впродовж 10-14 днів;

5) *S. epidermidis* – ванкомицин + рифампіцин (див. вище), альтернатива – лінезолід в/в 600 мг кожні 12 год протягом 10-14 днів;

6) *Enterococcus* spp.: штамп, чутливий до ампіциліну – ампіцилін+ гентаміцин в/в 5 мг/кг/добу кожні 8 год; ампіцилін-резистентні штамп – ванкомицин+гентаміцин; штамп, резистентні до ампіциліну і ванкомицину – лінезолід;

7) Грамнегативні бактерії, стійкі штамп (госпітальні гнійні менингіти) – меропенем в/в 2 г кожні 8 год + (якщо є чутливими, зокрема у випадку *P. aeruginosa*) амікацин в/в 5 мг/кг кожні 8 год (або інший аміноглікозид) протягом 21 дня (при відсутності реакції слід розглянути призначення амікацину інтратекально 20–25 мг/добу); штамп, стійкі до карбапенемів – колістин 100 000 ОД інтраспінально або інтравентрикулярно кожні 24 год протягом 14-21 днів, азтреонам в/в 2 г кожні 6-8 год протягом 21 дня;

8) Грамнегативні бактерії, чутливі штамп (позагоспітальні гнійні менингіти) – цефтазидим в/в 2 г кожні 8 год у комбінації з амікацином в/в 5 мг/кг у повільній інфузії кожні 8 год протягом 14 днів або цефепім в/в 2 г кожні 8 год; альтернатива – меропенем в/в 2 г кожні 8 год.

**Етіотропне лікування грибкових менингітів.**

Перша фаза лікування проводиться шляхом в/в введення флуконазолу або вориконазолу протягом 6 тижнів, у подальшому продовжують лікування перо-

рально зникнення усіх патологічних симптомів з боку ЦНС. Ітраконазол слабо проникає у СМР і тому не рекомендується для лікування грибкових менингітів.

1. Кандидоз – амфотерцин В в/в у ліпосомальній формі 5 мг/кг/добу при монотерапії або у комбінації з флуцитозином 25 мг/кг в/в кожні 6 год протягом кількох перших тижнів, далі флуконазол п/о 800 мг/добу протягом перших 6 днів, далі 400 мг/добу; альтернативою є флуконазол в/в 800 мг/добу або вориконазол в/в 6 мг/кг кожні 12 год 1-го дня, у подальшому 4 мг/кг в/в кожні 12 год.

2. Криптококоз (у ВІЛ-негативних хворих) – амфотерцин В у ліпосомальній формі; у хворих із порушенням імунітету слід додати флуцитозин, як вказано вище, протягом 6–10 тиж. (можна скоротити до 2 тиж., якщо потім призначити флуконазол 400 мг/добу протягом 10 тижнів) і продовжити лікування флуконазолом 200 мг/добу перорально тривало (під контролем спеціаліста).

3. Аспергіллез [42] – вориконазол в/в 6 мг/кг кожні 12 год 1-го дня, далі по 4 мг/кг в/в кожні 12 год, а пізніше п/о 200 мг кожні 12 год; альтернативою є амфотерцин В у ліпосомальній формі 5-7 мг/кг/добу в/в, або комбінація цих лікувальних засобів.

**Етіотропне лікування герпесвірусних менингітів (менингоенцефалітів) [43].**

Призначають якнайшвидше ацикловір в/в 10 мг/кг кожні 8 год, не чекаючи вірусологічного підтвердження (ефективність при герпетичному енцефаліті тим вища, чим швидше розпочато лікування). При виявленні вірусу простого герпесу 1/2 лікування слід продовжувати протягом 3 тиж.

При лабораторному виявленні інших герпетичних вірусів призначають:

- цитомегаловірус – ганцикловір в/в (5 мг/кг в інфузії кожні 12 год протягом 3 тиж.) у комбінації з фоскарнетом в/в (60 мг/кг маси тіла кожні 8 год, або 90 мг/кг маси тіла кожні 12 год);

- вірус варіцелла зостер – ацикловір в/в 10–15 мг/кг кожні 8 год в інфузії протягом 10–14 днів (альтернативою є ганцикловір);

- вірус герпесу 6 типу у хворих із порушенням клітинного імунітету – ганцикловір або фоскарнет (90 мг/кг на добу в/в краплинно двічі на добу протягом 3 тижнів).

**Висновки.**

Проведений аналіз сучасних даних дозволив розробити ефективний алгоритм діагностики, а також лікувальну тактику для пацієнтів із менингеальним синдромом.

**Перспективи подальших досліджень.**

На сьогодні існує потреба в отриманні нових даних щодо поширеності етіологічних факторів менингеального синдрому в контексті вікових груп, епідеміологічних, регіональних, екологічних особливостей та вакцинального статусу, а також в оптимізації існуючих методів ранньої діагностики та лікування з урахуванням персоналізованого підходу з метою підвищення їх ефективності.

## References / Література

- GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. 2019 May;18(5):459-480. DOI: [10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X).

2. Chaudhuri A, Martinez-Martin P, Kennedy PG, Seaton AR, Portegies P, Bojar M, et al. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults. *Eur J Neurol*. 2008 Jul;15(7):649-59. DOI: [10.1111/j.1468-1331.2008.02193.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02193.x).
3. Syrogiannopoulos GA, Michoula AN, Grivea IN. Global epidemiology of vaccine-preventable bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2022 Dec 1;41(12):e525-e529. DOI: [10.1097/INF.0000000000003629](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003629).
4. Shkrobot SI, Saliy ZV, Budarna OY, Sokhor NR, Saliy MI. Topichna diagnostyka patologii nervovoi systemy. Algoritmy diagnostychnogo poshuku. Ternopil: TDMU; 2019. 156 s. [in Ukrainian].
5. Riabokon OV, Onishchenko TE, Ushenina NS, Furyk OO. Infekcijnii khvoroby: navch. posib. dlia studentiv 4-go kursu medychynogo facultetu specialnosti 221 «Stomatologiya» riven pidgotovky magistr-stomatolog. Zaporiggiia: ZDMU; 2019. 182 s. [in Ukrainian].
6. Svintsitskyi AS, Gaevskyy P. Vnutrishni khvoroby. Pidruchnik, zasnovany na principakh dokazovoi medycyny 2018/19. Krakiv: Praktyczna medycyna; 2018. 1632 s. [in Ukrainian].
7. Yekani M, Memar MY. Immunologic biomarkers for bacterial meningitis. *Clinica Chimica Acta*. 2023 Jul 5;548:117470. DOI: [10.1016/j.cca.2023.117470](https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117470).
8. McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, Tunkel AR, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. *Lancet*. 2016 Dec 17;388(10063):3036-3047. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)30654-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30654-7).
9. Kalmi G, Javeri F, Vanjak A, Kirren Q, Green A, Jarrin I, et al. Drug-induced meningitis: A review of the literature and comparison with an historical cohort of viral meningitis cases. *Therapies*. 2020;75(6):605-615. DOI: [10.1016/j.therap.2020.03.001](https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.03.001).
10. Melhuish A, McGill F. Viral meningitis and encephalitis. *Medicine*. 2021 Sep 25;49(11):675-680. DOI: [10.1016/j.mpmed.2021.08.004](https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2021.08.004).
11. Giacomelli A, Antinori S. Fungal Meningitis. *Encyclopedia of Infection and Immunity*. 2022;3:323-338. DOI: [10.1016/B978-0-12-818731-9.00125-7](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818731-9.00125-7).
12. Pekova L, Parusheva P, Mitev M, Dochev I., Naydenov C. A rare case of an HIV-seronegative patient with toxoplasma gondii meningoencephalitis. *ID Cases*. 2021;26:e01271. DOI: [10.1016/j.idcr.2021.e01271](https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01271).
13. Riabokon OV, Ushenina NS, Furyk OO, Zadyraka DA. Meningealniy syndrom v klinicy infektsiynih hvorob. Nabryak-nabuhannya golovno mozku (nevidkladna dopomoga): navch. posib. dlia studentiv 6 kursu medichnih fakultetiv. Vid. 2, dopov. ta pererob. Zaporiggiia: ZDMU; 2021. 105 s. [in Ukrainian].
14. Aksami AJ. Chronic meningitis. *New England Journal of Medicine*. 2021 Sep 2;385(10):930-936. DOI: [10.1056/NEJMr2032996](https://doi.org/10.1056/NEJMr2032996).
15. Thakur KT, Wilson MR. Chronic Meningitis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2018 Oct;24(5):1298-1326. DOI: [10.1212/CON.0000000000000664](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000664).
16. Baldwin K, Whiting C. Chronic meningitis: simplifying a diagnostic challenge. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2016 Feb;16(3):30. DOI: [10.1007/s11910-016-0630-0](https://doi.org/10.1007/s11910-016-0630-0).
17. Yevtushenko VV, Kramarev SA, Kaminska TM, Lytvynenko NH. A case of benign recurrent aseptic Mollaret's meningitis caused by herpes simplex virus 1/2 in a 9-year-old child. *Actual Infectology*. 2018 Jun;6(2):103-105. DOI: [10.22141/2312-413x.6.2.2018.131099](https://doi.org/10.22141/2312-413x.6.2.2018.131099).
18. Kolho E, Atula S. Nastanova 00773. Meningit u doroslih [Internet]. Available from: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3556>.
19. Kozyolkina OD, Medvedkova SO, Lisova OO, Laponov OM. Infektsiyni zahvoruvannya nervovoi systemi (meningity, entsefality, mijelity, nevrologichni projavi VICH-infektsii): navch. posib. dlia likariv-interniv specialnosti «Nevrologiya», «Zagalna (simeynna) praktika» likariv-nevrologiv, simeynih likariv. Zaporiggiia: ZDMU; 2023. 154 s. [in Ukrainian].
20. Lytvynenko NV, Sanyk OV. Algoritmy zasvojenja praktichnih navichok ta vmin v nevrologii: navch. posib. Dlia likariv-interniv za specialnistju «Nevrologiya». Poltava: UMSA; 2018. 159 s. [in Ukrainian].
21. Al-Qahtani SM, Shati AA, Alqahtani YA, Ali AS. Etiology, clinical phenotypes, epidemiological correlates, laboratory biomarkers and diagnostic challenges of pediatric viral meningitis: descriptive review. *Frontiers in Pediatrics*. 2022 Jun 16;10:923125. DOI: [10.3389/fped.2022.923125](https://doi.org/10.3389/fped.2022.923125).
22. Boedeker D, Shaddeau A. Herpes simplex meningitis presenting as headache in pregnancy: A case report. *Women's Health*. 2022 Oct;36:e00451. DOI: [10.1016/j.crwh.2022.e00451](https://doi.org/10.1016/j.crwh.2022.e00451).
23. Lenfant T, L'Honneur A-S, Ranque B, Pilmis B, Charlier C, Zuber M, et al. Neurological complications of varicella zoster virus reactivation: Prognosis, diagnosis, and treatment of 72 patients with positive PCR in the cerebrospinal fluid. *Brain and Behavior*. 2022 Feb;12(2):e2455. DOI: [10.1002/brb3.2455](https://doi.org/10.1002/brb3.2455).
24. Alvarez JC, Alvarez J, Tinoco SJ, Mellado P, Miranda H, Ferrés M. Varicella-Zoster virus meningitis and encephalitis: an understated cause of central nervous system infections. *Cureus*. 2020 Nov 20;12(11):e11583. DOI: [10.7759/cureus.11583](https://doi.org/10.7759/cureus.11583).
25. Vidal LR, Monteiro de Almeida S, Cavalli BM, Gutierrez Dieckmann T, Raboni SM, Salvador GLO, et al. Human adenovirus meningoencephalitis: a 3-years' overview. *Journal of Neurovirology*. 2019 Aug;25(4):589-596. DOI: [10.1007/s13365-019-00758-7](https://doi.org/10.1007/s13365-019-00758-7).
26. Kretowska-Grunwald A, Krawczuk-Rybak M, Sawicka-Zukowska M. Intravenous immunoglobulin-induced aseptic meningitis – a narrative review of the diagnostic process, pathogenesis, preventative measures and treatment. *J. Clin. Med*. 2022;11(13):3571. DOI: [10.3390/jcm11133571](https://doi.org/10.3390/jcm11133571).
27. Leuci S, Coppola N, Cantile T, Calabria E, Mihai LL, Mignogna MD. Aseptic Meningitis in Oral Medicine: Exploring the Key Elements for a Challenging Diagnosis: A Review of the Literature and Two Case Reports. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(7):3919. DOI: [10.3390/ijerph19073919](https://doi.org/10.3390/ijerph19073919).
28. Ruvinsky RO, Schindler Y, Urman G, Cortés Lopera L, Carrano J, Paolillo AL. Streptococcus pyogenes meningitis: a pediatric case report. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(3):e309-e312. DOI: [10.5546/aap.2020.e309](https://doi.org/10.5546/aap.2020.e309).
29. Golubovska OA, Andreychyn MA, Shcurba AV. Infektsiyni khvoroby: pidr. Vid 4, pererob. i dopov. Kiyiv: VSV «Medicina»; 2022. 464 s. [in Ukrainian].
30. Manyelo CM, Solomons RS, Walz G, Chegou NN. Tuberculous meningitis: pathogenesis, immune responses, diagnostic challenges, and the potential of biomarker-based approaches. *Journal of Clinical Microbiology*. 2021;59(3):e01771-20. DOI: [10.1128/jcm.01771-20](https://doi.org/10.1128/jcm.01771-20).
31. Lindland ES, Solhimer AM, Andreassen S, Quist-Paulsen E, Eikeland U, Ljøstad U, et al. Imaging in Lyme neuroborreliosis. Insights into Imaging. 2018;9:833-844. DOI: [10.1007/s13244-018-0646-x](https://doi.org/10.1007/s13244-018-0646-x).
32. Pagliano P, Ascione T, Boccia G, De Caro F, Esposito S. Listeria monocytogenes meningitis in the elderly: epidemiological, clinical and therapeutic findings. *Le Infezioni in Medicina*. 2016 Jun 1;24(2):105-11.
33. Góral ska K, Blaszkowska J, Dzikowiec M. Neuroinfections caused by fungi. *Infection*. 2018 Aug;46(4):443-459. DOI: [10.1007/s15010-018-1152-2](https://doi.org/10.1007/s15010-018-1152-2).
34. Corrêa-Moreira D, Castro R, da Costa GL, Lima-Neto RG, Oliveira MME. Cerebrospinal fluid: a target of some fungi and an overview. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2023 Mar 20;118:e220251. DOI: [10.1590/0074-02760220251](https://doi.org/10.1590/0074-02760220251).
35. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jan;13(1):13-24. DOI: [10.1038/nrneurol.2016.167](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.167).
36. Pasquier E, Kunda J, De Beaudrap P, Loyse A, Temfack E, Molloy SF, et al. Long-term mortality and disability in cryptococcal meningitis: a systematic literature review. *Clin Infect Dis*. 2018 Mar 19;66(7):1122-1132. DOI: [10.1093/cid/cix870](https://doi.org/10.1093/cid/cix870).
37. Zhdan VM, Lytvynenko NV, Silenko GY, Pinchuk V, Purdenko TY. Sudynni zahvoruvannya golovno mozku v praktici simeynogo likarja: navch. posib. dlia likariv-interniv, kursantiv, praktichnih likariv z fahu "zagalna praktichna medicina". Poltava: UMSA; 2017. 123 s. [in Ukrainian].
38. Lidove O, Chauveheid MP, Caillaud C, Froissart R, Benoist L, Alamowitch S, et al. Aseptic meningitis and ischaemic stroke in Fabry disease. *Int J Clin Pract*. 2009 Nov;63(11):1663-7. DOI: [10.1111/j.1742-1241.2009.02115.x](https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02115.x).
39. Atula S. Nastanova 00739. Lumbalna punkciya [Internet]. [Cited 2018 Sep 19]. Available from: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3528>.
40. Boedeker D, Shaddeau A. Herpes simplex meningitis presenting as headache in pregnancy: A case report. *Case Rep Womens Health*. 2022 Sep 15;36:e00451. DOI: [10.1016/j.crwh.2022.e00451](https://doi.org/10.1016/j.crwh.2022.e00451).

41. Alvarez JC, Alvarez J, Tinoco J, Mellado P, Miranda H, Ferrés M, et al. Varicella-Zoster virus meningitis and encephalitis: an understated cause of central nervous system infections. *Cureus*. 2020 Nov 20;12(11):e11583. DOI: [10.7759/cureus.11583](https://doi.org/10.7759/cureus.11583).
42. Shariati A, Didehdar M, Rajaei S, Moradabadi A, Ghorbani M, Falahati V, et al. Aspergillosis of central nervous system in patients with leukemia and stem cell transplantation: a systematic review of case reports. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021 Jun 15;20(1):44. DOI: [10.1186/s12941-021-00452-9](https://doi.org/10.1186/s12941-021-00452-9).
43. Gnatyuk V, Pokrovska T. Aseptichnyi herpesvirusnyi meningit u ditiny. *Klinichna imunologiya. Alergiologiya. Infektologiya*. 2019;5(118):33-35. [in Ukrainian].

### МЕНІНГЕАЛЬНИЙ СИНДРОМ: АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ, ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ

Здор О. І., Ізюмська О. М., Лимаренко Н. П., Полторапавлов В. А.,  
Боднар В. А., Артемьева О. В., Коваль Т. І.

**Резюме.** Вступ. Менінгеальний синдром є проявом надзвичайно великої кількості патологічних станів і захворювань, що потребує проведення діагностичного пошуку. Особливості етіологічної та вікової структури менінгітів потребують ретельного аналізу даних з використанням сучасних лабораторних та інструментальних методів і застосування новітніх підходів з алгоритму діагностики.

**Мета дослідження** – на підставі аналізу сучасних даних щодо діагностики і лікування менінгеального синдрому, розробити алгоритм діагностичного пошуку та лікувальну тактику ведення хворих.

**Основна частина.** В статті представлені останні дані щодо характеристик менінгеального синдрому, сучасна класифікація менінгітів за характером запального процесу, етіологією та патогенезом. Етіологічна структура охарактеризована окремо для серозних та гнійних менінгітів з урахуванням останніх результатів епідеміологічних досліджень в Європейському регіоні. Охарактеризовані діагностичні можливості й протипоказання до спинномозкової пункції, діагностичне значення дослідження ліквору. Описаний диференційно-діагностичний пошук у пацієнтів з менінгеальним синдромом, який складається із детального аналізу клініко-анамнестичних даних і оцінки результатів лабораторних та інструментальних досліджень. Наведена інтерпретація результатів дослідження спинно-мозкової рідини як основи діагностичного пошуку. Детально описаний менінгізм, патологічний стан, який клінічно подібний до менінгеального синдрому, часто ускладнює діагностичний процес, призводить до помилкового тлумачення етіології та патогенезу хвороби та неналежного лікування з можливими летальними наслідками. На підставі аналізу сучасних літературних джерел, оновлених даних щодо змін в етіологічній структурі збудників менінгітів, появи нових методів лабораторної та інструментальної діагностики, розроблений алгоритм діагностики менінгеального синдрому і лікувальна тактика. Це дозволить покращити ефективність діагностики і надання медичної допомоги пацієнтам з менінгеальним синдромом.

**Висновки.** Проведений аналіз сучасних даних дозволив розробити ефективний алгоритм діагностики, а також лікувальну тактику для пацієнтів із менінгеальним синдромом.

**Ключові слова:** менінгеальний синдром, алгоритм, діагностика, лікування.

### MENINGEAL SYNDROME: DIAGNOSTIC ALGORITHM, TREATMENT TACTICS

Zdor O. I., Iziumska O. M., Lymarenko N. P., Poltorapavlov V. A., Bodnar V. A., Artemyeva E. V., Koval T. I.

**Abstract.** *Introduction.* Meningeal syndrome is a manifestation of an extremely large number of pathological conditions and diseases, which requires a diagnostic search. The peculiarities of the etiological and age structure of meningitis require careful analysis of data using modern laboratory and instrumental methods and the application of the latest approaches to the diagnostic algorithm.

*The aim of the study* is to develop a diagnostic search algorithm and treatment tactics for patients based on the analysis of modern data on the diagnosis and treatment of meningeal syndrome.

*The main part.* The article presents the latest data on the characteristics of meningeal syndrome, modern classification of meningitis by the nature of the inflammatory process, etiology and pathogenesis. The etiological structure is characterised separately for serous and purulent meningitis, taking into account the latest results of epidemiological studies in the European region. The diagnostic possibilities and contraindications for spinal tap, the diagnostic value of the cerebrospinal fluid examination are described. The differential diagnostic search in patients with meningeal syndrome is described, which consists of a detailed analysis of clinical and anamnestic data and evaluation of the results of laboratory and instrumental studies. The interpretation of the results of the cerebrospinal fluid examination as the basis for the diagnostic search is presented. Meningism, a pathological condition that is clinically similar to meningeal syndrome, is described in detail, often complicating the diagnostic process, leading to misinterpretation of the etiology and pathogenesis of the disease and inappropriate treatment with possible fatal consequences. Based on the analysis of modern literature, updated data on changes in the etiological structure of meningitis pathogens, and the emergence of new methods of laboratory and instrumental diagnostics, an algorithm for diagnosing meningeal syndrome and treatment tactics have been developed. This will improve the efficiency of diagnosis and medical care for patients with meningeal syndrome.

**Conclusions.** The analysis of modern data allowed us to develop an effective diagnostic algorithm and treatment tactics for patients with meningeal syndrome.

**Key words:** meningeal syndrome, algorithm, diagnosis, treatment.

### ORCID and contributionship / ORCID автора та його внесок до статті:

Zdor O. I.: [0009-0005-7992-8542](https://orcid.org/0009-0005-7992-8542)<sup>AD</sup>

Iziumska O. M.: [0000-0002-9480-8988](https://orcid.org/0000-0002-9480-8988)<sup>AD</sup>

Lymarenko N. P.: [0000-0002-9858-8740](https://orcid.org/0000-0002-9858-8740)<sup>B</sup>

Poltorapavlov V. A.: [0009-0000-5049-1790](#)<sup>B</sup>

Bodnar V. A.: [0000-0002-1277-9344](#)<sup>E</sup>

Artemyeva E. V.: [0009-0000-8791-8233](#)<sup>D</sup>

Koval T. I.: [0000-0003-2685-8665](#)<sup>F</sup>

#### Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Zdor Oleh Ivanovych / Здор Олег Іванович

Poltava State Medical University / Полтавський державний медичний університет

Ukraine, 36011, Poltava, 23 Shevchenko str. / Адреса: Україна, 36011, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Tel.: +380997018527 / Тел.: +380997018527

E-mail: [zdoroleg12@gmail.com](mailto:zdoroleg12@gmail.com)

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 19.03.2023 / Стаття надійшла 19.03.2023 року  
Accepted 25.08.2023 / Стаття прийнята до друку 25.08.2023 року

DOI 10.29254/2077-4214-2023-3-170-52-56

UDC 616.382:616.53

<sup>1</sup>Kosharnyi V. V., <sup>2</sup>Lysachenko O. D., <sup>2</sup>Fylenko B. M., <sup>2</sup>Roiko N. V., <sup>3</sup>Konovalenko S. O.

## ADIPOSE TISSUE OF THE GREATER OMENTUM: MORPHOLOGY AND FUNCTION

<sup>1</sup>Dnipro State Medical University (Dnipro, Ukraine)

<sup>2</sup>Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

<sup>3</sup>I. Horbachevsky Ternopil National Medical University (Ternopil, Ukraine)

[b.fylenko@pdmu.edu.ua](mailto:b.fylenko@pdmu.edu.ua)

*Despite the fact that more and more publications about the structure and function of adipose tissue have recently appeared, further research may provide new insights into its role in metabolic diseases. Molecular and cellular mechanisms that regulate the functional activity of adipocytes, the issue of the interaction of adipose tissue with other structures of the body, as well as the role and significance of biologically active substances produced by adipocytes require in-depth research. The greater omentum, in which visceral fat accumulates and is a derivative of the peritoneum, was previously considered an inert adipose tissue, but this organ performs a large number of functions, including endocrine. White adipose tissue is an important endocrine organ that produces hormones and biologically active substances called adipokines and regulates many physiological processes. In this review, we focus on the omentum, the visceral white adipose tissue depot, as an adipocyte-rich organ. The article highlights the latest data on the morpho-functional features of the greater omentum as an endocrine organ and their significance in the development of obesity and type 2 diabetes. Changes in the greater omentum in obesity and their relationship with this disease are also described. Morphological changes in the greater omentum indicate that ischemia also plays an important role in the development of adipose tissue dysfunction in obesity.*

**Key words:** greater omentum, white adipocytes, adipose tissue, endocrine function, obesity, diabetes.

### Connection of the publication with planned research works.

This article is a part of the scientific research work «Regularities of morphogenesis of organs, tissues and vascular and nervous formations in normal, pathological conditions and under the influence of external factors», state registration number 0118U004457.

#### Introduction.

Adipose tissue is deposited in various anatomical sites that mediate key aspects of metabolism, including energy storage, nutrient excretion, and thermogenesis. Although adipocytes make up more than 90% of the volume of adipose tissue, they make up less than 50% of its cellular composition [1]. The greater omentum is one such organ that can accumulate a large amount of adipose tissue. There are significant biological differences between adipose tissue of the greater omentum and

subcutaneous adipose tissue. The activity of lipolysis has different metabolic pathways, for example, goblet cells are more sensitive to catecholamine than subcutaneous adipose tissue adipocytes, and there are also differences in insulin receptors and their sensitivity. In addition, adipose tissue plays a key role in the local immune response and contains a population of multipotent mesenchymal stem cells that are more conducive to the growth of endometrial tumours than subcutaneous adipose tissue adipocytes [2, 3].

Despite the fact that more and more publications about the structure and function of adipose tissue have recently appeared, further research may provide new insights into its role in metabolic diseases. Molecular and cellular mechanisms that regulate the functional activity of adipocytes, the issue of the interaction of adipose tissue with other structures of the body, as well as