

**ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ОЦЕНКЕ
ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ОТЕКА-НАБУХАНИЯ ГОЛОВНОГО
МОЗГА И СИСТЕМНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С
БАКТЕРИАЛЬНЫМИ МЕНИНГИТАМИ**

Чернышева О. О. ^{1,2},

Гаджикулиева М. М. ¹,

Давыдова И. В. ¹,

Смирнова Т. Ю. ²,

Ченцов В. Б. ²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Инфекционная клиническая больница №2 Департамента здравоохранения города Москвы»

**THE LABORATORY PARAMETERS OF CEREBROSPINAL FLUID IN
ASSESSING THE LIKELIHOOD OF BRAIN EDEMA-SWELLING AND
SYSTEMIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH BACTERIAL
MENINGITIS**

Chernysheva O. O. ^{a, b},

Gadzhikulieva M. M. ^a,

Davydova I. V. ^a,

Smirnova T. Yu. ^b,

Chentsov V. B. ^b

^a Federal state budgetary educational institution of higher education «Russian university of medicine» of the ministry of health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation.

^b Budgetary Healthcare Institution Infectious Diseases Hospital №2 Moscow Health Department.

Резюме

Бактериальные менингиты остаются одной из наиболее распространенных причин смерти от инфекционных заболеваний и ежегодно становятся причиной более чем 318 000 летальных исходов. Развитие неблагоприятного исхода при бактериальных менингитах зачастую обусловлено развитием ряда осложнений, в том числе, отека-набухания головного мозга и системных осложнений (синдром системного воспалительного ответа, инфекционно-токсический шок, сепсис, синдром полиорганной недостаточности). Определение неблагоприятных прогностических маркеров у пациентов с бактериальными менингитами позволит своевременно корректировать объем проводимой терапии, как следствие, снизить риск неблагоприятного исхода. В приведенной работе выполнен анализ прогностической значимости лабораторных показателей спинномозговой жидкости при оценке вероятности развития отека-набухания головного мозга и системных осложнений (синдром системного воспалительного ответа, инфекционно-токсический шок, сепсис, септический шок, синдром полиорганной недостаточности) у взрослых иммунокомпетентных пациентов с бактериальными менингитами в первые дни болезни (Me = 2 сутки заболевания). Выполнен ретроспективный анализ историй болезней 110 пациентов с лабораторно подтвержденным бактериальным менингитом различной этиологии. При проведении исследования учитывали результаты лабораторного анализа спинномозговой жидкости, полученные при поступлении в стационар (Me = 2 сутки болезни). Клинический анализ ликвора включал показатели цитоза (клеток/мкл) с подразделением по клеточному составу, общего белка (г/л), глюкозы (ммоль/л). При биохимическом исследовании ликвора определяли концентрацию лактата (ммоль/л), хлоридов (ммоль/л), D-димера (нг/мл). Статистическая обработка данных проводилась посредством выполнения кластеризация с построением самоорганизующейся карты Коханена, построении модели логистической регрессии и «Дерева решений» с

использованием аналитических платформ Loginom 7.1.5, Deductor Studio Academic и Google Colab. Установлено, что наиболее прогностически неблагоприятными лабораторными показателями спинномозговой жидкости при прогнозировании отека-набухания головного мозга в первые дни болезни являются повышение концентрации белка свыше 3,44 г/л и лактата свыше 12,495 мМоль/л. Совокупность указанных показателей обеспечивает чувствительность более 93% и специфичность более 86% при прогнозировании ОНГМ. В случае оценки вероятности развития системных осложнений наиболее значимым показателем спинномозговой жидкости является повышение уровня лактата свыше 12,425 мМоль/л. Чувствительность данного показателя при прогнозировании системных осложнений колеблется от 73,9% до 97,14%, а специфичность от 82,67% до 87,2% в различных моделях машинного обучения, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: бактериальные менингиты, спинномозговая жидкость, лактат, белок, отек-набухание головного мозга, инфекционно-токсический шок, сепсис, септический шок.

Abstract

Bacterial meningitis remains to be one of the leading causes of death due to infectious diseases, resulting in more than 318,000 fatalities annually. Emergence of a poor outcome in patients with bacterial meningitis is frequently associated with the development of several complications, including brain edema and systemic complications such as systemic inflammatory response syndrome (SIRS), infectious and toxic shock, sepsis, and multiple organ failure. The identification of poor prognostic markers in individuals with bacterial meningitis would allow for timely adjustment of treatment regimens, thereby reducing a risk of a unfavorable outcome. The current study analyzes a predictive importance of cerebrospinal fluid (CSF) laboratory parameters in assessing a risk of brain edema and systemic complications, such as systemic inflammatory response syndrome (SIRS), infectious and toxic shock, sepsis, and multiple organ failure, in adult immunocompetent patients with bacterial meningitis during the early stages of the disease (Me = 2 days after the onset).

Medical records retrieved from 110 adult patients with laboratory-confirmed bacterial meningitis A were retrospectively analyzed. The study assessed CSF laboratory data obtained upon admission to the hospital, which corresponded to the second day of disease onset: CSF cytos level (cells/mL) along with cell profiling, total protein concentration (g/L), and glucose level (mmol/L). During a biochemical CSF analysis, the concentration of lactate, chlorides, and D-dimer was determined. Statistical data analysis was performed using clustering, self-organizing Kohonen map construction, logistic regression modeling, and "Decision Tree" techniques in Loginom 7.1.5, Deductor Studio Academic, and Google Colab platforms. It was found that CSF laboratory parameters with the highest prognostic significance for predicting early-stage brain edema-swelling (BES) were presented as an increase in protein and lactate concentration exceeding 3.44 g/L and 12.495 mmol/L, respectively. These two indicators collectively provide sensitivity and specificity levels exceeding 93% and 86%, respectively, for predicting BES. When assessing the risk of systemic complications, an increase in lactate level > 12.425 nmol/L was

the most significant predictor in cerebrospinal fluid analysis. The sensitivity of this indicator for predicting systemic complications varies from 73.9% to 97.14%, while the specificity – from 82.67% to 87.2%, depending on the machine learning model used. Further research is required to fully understand these results.

Keywords: bacterial meningitis, cerebrospinal fluid, lactate, protein, edema-swelling of the brain, infectious and toxic shock, sepsis, septic shock.

1 Введение

Бактериальные менингиты (БМ) являются наиболее распространенными заболеваниями в структуре нейроинфекций среди всех возрастных групп [1,2]. Согласно «Докладу о глобальном бремени менингита» за период с 1990 по 2016 гг. наблюдался рост заболеваемости БМ с 2,5 млн до 2,82 млн случаев [3]. В развитых странах заболеваемость БМ составляет от 0,5 до 1,5 на 100 тыс. населения [4–7]. При этом, в Африканском регионе частота встречаемости БМ составляет от 2,5-25 на 100 тыс. [8,9] до 1000 на 100 тыс. населения в регионе Сахель [3,10]. На территории Российской Федерации (РФ) за 2021-2022 гг. также наблюдается рост заболеваемости бактериальными менингитами с увеличением числа случаев в 1,4 раза [11, 12]. При этом, БМ остаются одной из наиболее распространенных причин смерти, характеризуются показателями летальности от 4% до 35-50% и ежегодно становятся причиной более чем 318 000 летальных исходов [13-15]. Развитие неблагоприятного клинического исхода при БМ зачастую обусловлено развитием ряда осложнений, в том числе, отека-набухания головного мозга и системных осложнений, таких как синдром системного воспалительного ответа, инфекционно-токсический шок, сепсис, синдром полиорганной недостаточности, ДВС- и РДС-синдром, синдром неадекватной выработки вазопрессина (SIADH-синдром) и др. [14, 16]. В клинической практике своевременная оценка тяжести состояния пациента и риска развития осложнений минимизирует риски летального исхода. На сегодняшний день в мировой литературе имеются единичные исследования прогностической значимости молекулярных маркеров, таких как EF-Tu (термостабильный фактор элонгации) и легкие цепи нейрофиламентов (NLC) [17, 18], у пациентов с бактериальными менингитами. Однако, внедрение в повседневную клиническую практику определения молекулярных маркеров, требующих высокотехнологичного лабораторного оснащения, представляется проблематичным ввиду разной технологической оснащенности стационаров. Проведение анализа спинномозговой жидкости (СМЖ) входит в стандарты обследования

пациентов с бактериальными менингитами и доступно в большинстве госпитальных учреждений различных географических регионов. В настоящее время описаны результаты немногочисленных исследований прогностической значимости отдельных показателей СМЖ [19–24].

2 Материалы и методы

I Когорта пациентов. При проведении исследования проводился ретроспективный анализ историй болезней 110 пациентов с лабораторно подтвержденным бактериальным менингитом различной этиологии, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии и 3-е инфекционное отделение ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» ДЗМ. К критериям включения в исследование относили: 1) лабораторное подтверждение бактериального менингита посредством установления характерных изменений клинического и биохимического анализов спинномозговой жидкости и/или выявление бактериального возбудителя; 2) возраст старше 18-ти лет. Критериями исключения являлись: 1) инфицирование вирусом иммунодефицита человека; 2) врожденные дефекты клеточного и гуморального иммунитета; 3) наличие аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваний; 4) установленные онкологические заболевания; 5) прием цитостатических препаратов, глюкокортикостероидов, моноклональных антител.

II Результаты лабораторных исследований. Для проведения исследования использовали результаты лабораторного анализа спинномозговой жидкости (СМЖ), полученные при поступлении в стационар ($M_e = 2$ сутки болезни). Клинический анализ ликвора включал показатели цитоза (клеток/мкл) с подразделением по клеточному составу, общего белка (г/л), глюкозы (ммоль/л). При биохимическом исследовании ликвора определяли концентрацию лактата (ммоль/л), хлоридов (ммоль/л), D-димера (нг/мл). Идентификация возбудителя осуществлялась посредством проведения микробиологического, серологического исследований и ПЦР-исследования СМЖ на наличие основных возбудителей бактериальных

менингитов (*N. meningitidis*, *St. spp*, *St. aureus*, *Str. Agalactica*, *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *M. Tuberculosis complex*, *Str. Pneumoniae*, *P. aeruginosa*).

III Анализ данных. Обработка, анализ и визуализация данных проводились с использованием аналитических платформ Loginom 7.1.5, Deductor Studio Academic и Google Colab. С целью выявления взаимосвязей между исследуемыми показателями СМЖ при поступлении в стационар и последующим неблагоприятным течением менингита была выполнена кластеризация по посредством построения самоорганизующейся карты Коханена (нейросетевой алгоритм самообучающихся карт (Self Organizing Maps — SOM). Следует отметить, что задачи кластеризации принципиально отличаются от задач классификации. Если в процессе классификации каждый из объектов относится к одному из *заранее определённых* классов, то в процессе кластеризации происходит отнесение объекта к одному из *заранее неопределённых* классов, т.е., разделение объектов на кластеры осуществляется при одновременном их формировании. Алгоритм SOM позволяет сформировать кластеры (группы) во входном массиве данных на основе наличия у объектов некоторых общих характеристик. Таким образом, кластеризация позволяет обнаружить в большом массиве данных естественно существующие множества на основе совокупности признаков, соответственно, сгруппировать сходные данные, что облегчает решение ряда задач:

1. Изучение и анализ данных - содержательный анализ кластеров позволяет выявлять закономерности;

2. Обнаружение аномалий - содержательный анализ кластеров (в особенности, кластеров с малым числом объектов) позволяет обнаружить аномалии;

3. Прогнозирование - принадлежность нового объекта к одному из ранее сформированных кластеров позволяет прогнозировать поведение объекта (клинический прогноз).

Объектами кластеризации являлись пациенты с бактериальным менингитом. Используемыми характеристиками при кластеризации были показатели спинномозговой жидкости: общий цитоз (клеток/мл), белок (г/л), глюкоза (ммоль/л), хлориды (ммоль/л), лактат (ммоль/л) и D-димер (нг/мл). Под неблагоприятным течением заболевания понимали тяжелое течение заболевания и развитие осложнений, в т.ч. отека-набухания головного мозга и системных осложнений (синдром системного воспалительного ответа, инфекционно-токсический шок, сепсис, септический шок, синдром полиорганной недостаточности). При формировании кластеров использовался порог ошибки распознавания 0,05.

Дальнейшее изучение прогностической значимости показателей СМЖ при оценке вероятности развития ОНГМ и системных осложнений проводилось посредством построения модели логистической регрессии и выполнения ROC-анализа. Исследуемыми факторами (входными полями) при построении логистической регрессии являлись показатели клинического и биохимического анализов спинномозговой жидкости. В качестве исследуемой переменной (выходное поле) использовалось наличие осложнений (ОНГМ, системные осложнения), представленное в виде бинарной классификации (ОНГМ/системные осложнения - 1; отсутствие осложнений - 0).

Для определения порогового значения прогностически значимых показателей ликвора был выполнен анализ данных посредством построения «Дерева решений» (нейросетевой алгоритм представления решающих правил в иерархической структуре (выполнен на базе аналитической платформы Deductor Studio Academic)). В качестве атрибутов при построении «Дерева решений» использовались лабораторные показатели СМЖ с определенной наибольшей прогностической значимостью по результатам регрессионного и ROC-анализов. Целевой переменной являлось наличие отека-набухания головного мозга или системных осложнений. Достоверными считали результаты, соответствующие значениям $p < 0,01$ и $p < 0,05$.

3 Результаты

I Общая характеристика когорты пациентов. В исследуемой группе (n=110) средний возраст составил 39,5 лет (($\pm 14,5$; Min 18 лет, Max 89 лет). Среди пациентов 61,8% (n=68) составляли мужчины, 38,2% (n=42) – женщины. У 80% пациентов (n=88) было диагностировано тяжелое течение бактериального менингита, средняя степень тяжести заболевания установлена у 20% пациентов (n=22). Среди возбудителей бактериальных менингитов наиболее часто выявлена *Neisseria Meningitidis* – 68,2% (n=75). При этом, *N. Meningitidis* серогруппы A идентифицирована у 49,3% (n=37), *N. Meningitidis* серогруппы B – 4% (n=3), *N. Meningitidis* серогруппы W135 – 33,3% (n=25), *N. Meningitidis* неустановленной серогруппы – 13,4% (n=10).

В 8,2% (n=9) случаев выявлен *Streptococcus pneumoniae*; 5,5% (n=6) – *Listeria monocytogenes*; 4,5% (n=5) – *Staphylococcus aureus*. На долю менингитов, вызванных *Enterococcus faecium*, *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus группы B* и *Escherichia Coli*, суммарно приходилось 4,5% (n=5), и 0,9% было обусловлено смешанной микрофлорой (*Streptococcus группы G* и *Listeria Monocytogenes*). В 8,2% (n=9) возбудитель не был идентифицирован, при этом клинические проявления и лабораторные изменения СМЖ соответствовали проявлениям гнойного менингита (рис. 1).

II Кластерный анализ. В процессе кластеризации на основе выраженности лабораторных изменений спинномозговой жидкости было выделено четыре кластера (I, II, III, IV).

I кластер. К первому кластеру отнесено 32 пациента в возрасте от 20 до 89 лет (Me [Q1;Q3] = 37,5 лет [24,5; 58,5]), из них 21 мужчина и 11 женщин. Наиболее распространенным возбудителем менингита в данной когорте пациентов были *N.meningitidis* W135 – 28,125% (n=9) и *N.meningitidis* A – 25% (n=8). Также, *N.meningitidis* неуточненного серотипа было вызвано 9,375% (n=3) менингитов. На долю менингитов, вызванных *L. monocytogenes*, *St. aureus* и *Str. pneumoniae* приходилось по 6,25% (n=2). Единичные случаи менингита были вызваны *Klebsiella pneumoniae* (3,125%, n=1) и *Streptococcus группы B* (3,125%, n=1), а также смешанной этиологии (*Streptococcus группы*

150 G и *Listeria Monocytogenes*) (3,125%, n=1). При исследовании лабораторных
151 показателей ликвора были получены следующие значения (Me [Q1;Q3]): цитоз
152 2669,83 [701,7;4266] клеток/мкл, белок 5,32 [4,47;7,03] г/л, глюкоза 1,78
153 [0,1;3,18] ммоль/л, хлориды 112,9 [107;119] ммоль/л, лактат 17,26
154 [14,19;21,04] ммоль/л, Д-димер 7571,41 [6450;8720] нг/л. Тяжелое течение
155 заболевания наблюдалось в 100% случаев. Развитие отека-набухания
156 головного мозга наблюдалось в 87,5% случаев (n=28). Системные осложнения
157 были диагностированы у 43,75% (n=14) пациентов.

158 **II кластер.** Во второй кластер выделено 27 пациентов в возрасте от 18
159 до 72 лет (Me [Q1;Q3] = 37 лет [25,5; 53,5]), из них 14 мужчин и 13 женщин.
160 При анализе этиологической структуры у пациентов второго кластера
161 выявлено, что наибольшее число менингитов было вызвано *N.meningitidis A* -
162 48,15% (n=13), а также *N.meningitidis W135* - 25,93% (n=7). Единичный случай
163 БМ вызван *N.meningitidis B* - 3,7%. 11,11% менингитов были вызваны *Str.*
164 *Pneumoniae* (n=3), а также *N.meningitidis* неуточненного серотипа (n=3). При
165 исследовании лабораторных показателей СМЖ выявлены следующие
166 значения (Me [Q1;Q3]): цитоз 24464,81 [25000;25000] клеток/мкл, белок 5,68
167 [4,69;6,54] г/л, глюкоза 1,61 [0,0125;2,47] ммоль/л, хлориды 110,41 [100;115]
168 ммоль/л, лактат 17,37 [13,66;20,58] ммоль/л, Д-димер 4622,22 [2372,5;7150]
169 нг/л. Тяжелое течение заболевания установлено в 92,59% (n=25), средняя
170 степень тяжести - в 7,41% (n=2). Отек-набухание головного мозга
171 диагностирован в 88,89% случаев (n=24), системные осложнения - у 55,56%
172 пациентов (n=15).

173 **III кластер.** К третьему кластеру отнесен 21 пациент в возрасте от 18 до
174 75 лет (Me [Q1;Q3] = 36 лет [29; 47,75]), из них 14 мужчин и 7 женщин.

175 При оценке этиологической структуры выявлено, что в 38,1% случаев
176 (n=8) возбудителем заболевания была *N.meningitidis A*, в 23,81% (n=5) -
177 *N.meningitidis W135*, в 9,52% (n=2) - *N.meningitidis B*, у 14,29% пациентов
178 (n=3) серотип *N.meningitidis* не был уточнен. Единичные случаи менингита
179 были вызваны *L. monocytogenes* (4,76%) и *Str. pneumoniae* (4,76%). При

исследовании лабораторных показателей ликвора были получены следующие значения (Me [Q1;Q3]): цитоз 3911,81 [1134,5,7;5994,25] клеток/мкл, белок 4,42 [3,04;5,69] г/л, глюкоза 1,66 [0,16;2,67] ммоль/л, хлориды 112,22 [107,25;119] ммоль/л, лактат 15,84 [11,68;18,73] ммоль/л, Д-димер 2398,1 [1325;3465] нг/л. В 90,48% (n=19) случаев наблюдалось тяжелое течение заболевания, в 9,52% (n=2) - средняя степень тяжести. Отек-набухание головного мозга диагностирован у 90,48% пациентов (n=19), системные осложнения - у 28,57% (n=6) пациентов.

IV кластер. В четвертый кластер выделено 30 пациентов в возрасте от 19 до 73 лет (Me [Q1;Q3] = 48 лет [28; 64]), из них 20 мужчин и 10 женщин.

В 26,67% (n=8) случаев БМ был вызван *N.meningitidis* A. По 10% случаев приходилось на *N.meningitidis* W 135 (n=3), *N.meningitidis* неуточненного серотипа (n=3) и *Listeria monocytogenes* (n=3). У 6,67% (n=2) пациентов менингит был вызван *Str. Pneumoniae*. Также, наблюдались единичные случаи БМ, ассоциированные с *Acinetobacter baumannii* (3,33%), *Enterococcus faecium* (3,33%), *Escherihia Coli* (3,33%) и *Streptococcus* группы B (3,33%). При исследовании лабораторных изменений ликвора были выявлены следующие показатели (Me [Q1;Q3]): цитоз 2649,03 [440;4080] клеток/мкл, белок 3,25 [1,72;4,11] г/л, глюкоза 2,91 [0,1;4,05] ммоль/л, хлориды 132,16 [116,34;126] ммоль/л, лактат 1,93 [0;2,17] ммоль/л, Д-димер 75,80 [0;78] нг/л. Тяжелое течение менингита диагностировано у 36,67% (n=11) пациентов, средняя степень тяжести - 63,33% (n=19) пациентов. Развитие отека-набухания головного мозга наблюдалось в 16,67% случаев (n=5). Системные осложнения в данном кластере не выявлены (рис. 2 а, б, в, д, е). При статистическом анализе данных, полученных при попарном сравнении кластеров, были выявлены следующие различия: достоверно значимый высокий уровень цитоза - во II кластере ($p<0,01$), значимо высокий уровень белка в I и II кластерах по сравнению с IV кластером ($p<0,05$), значимо низкий уровень глюкозы во II кластере по сравнению с IV кластером ($p<0,05$), значимо высокий уровень лактата в I, II, III кластерах по сравнению с IV кластером

($p < 0,01$), значимые различия концентрации Д-димера для каждого из кластеров ($p < 0,01$) (рис. 2 г). Таким образом, в клинической практике при оценке показателей СМЖ в первые дни болезни ($Me = 2$ сутки) совокупность повышения цитоза более 24465 клеток/мкл, белка более 5,32 г/л, лактата более 1,93 ммоль/л, Д-димера более 75,8 нг/л, а также снижение концентрации глюкозы менее 1,61 ммоль/л, ассоциировано с более высоким риском тяжелого течения бактериального менингита.

Примечание: А - Общая характеристика кластеров. Б - этиологическая структура бактериальных менингитов в различных кластерах. В - карты Коханена при распределении на кластеры. Г - изменения лабораторных показателей спинномозговой жидкости в различных кластерах. Д - Частота развития системных осложнений и отека-набухания головного мозга в различных кластерах. Е - Степень тяжести течения бактериальных менингитов в различных кластерах.

III Логистическая регрессия и ROC-анализ. Для выявления наиболее значимых лабораторных параметров при прогнозировании отека-набухания головного мозга и системных осложнений была построена модель логистической регрессии и выполнен ROC-анализ.

По результатам построенной модели логистической регрессии для оценки вероятности развития отека-набухания головного мозга получены показатели: TPR (чувствительность) = 0,944, TNR (специфичность) = 0,865, показатель ACC (точность) = 0,847. Для оценки качества работы построенной прогностической модели выполнен ROC-анализ, по результатам которого AUC (площадь под ROC-кривой) составила 0,91, что соответствует «отличной» оценке качества классификатора (рис. 3).

Для определения наиболее значимых лабораторных показателей СМЖ при прогнозировании вероятности развития отека-набухания головного мозга были рассчитаны коэффициенты для каждого из исследуемых параметров: цитоз = -8,28 ($p > 0,05$), белок = 4,63 ($p < 0,01$), глюкоза = -1,01 ($p > 0,05$), хлориды = -2,1 ($p < 0,01$), лактат = 1,08 ($p < 0,01$), D-димер = 1,29 ($p < 0,05$). При

последующем анализе был выполнен расчёт отношения шансов (ОШ): ОШ (цитоз) = 0,99 ($p > 0,05$); ОШ (белок) = 1,588 ($p < 0,01$); ОШ (глюкоза) = 0,903 ($p > 0,05$); ОШ (хлориды) = 0,979 ($p < 0,01$); ОШ (лактат) = 1,114 ($p < 0,01$); ОШ (D-димер) = 1,00 ($p < 0,05$) (Таблица 1).

При построении модели логистической регрессии для оценки вероятности развития системных осложнений (ССВО, ИТШ, сепсис, СПОН) получены показатели: TPR (чувствительность) = 0,739, TNR (специфичность) = 0,872, показатель ACC (точность/меткость) = 0,840. По результатам ROC-анализа AUC (площадь под ROC-кривой) составила 0,92, что соответствует «отличной» оценке качества классификатора (рис. 4).

С целью выявления наиболее значимых показателей клинического и биохимического анализов спинномозговой жидкости при прогнозировании вероятности развития системных осложнений были рассчитаны коэффициенты для каждого параметра: цитоз = 4,64 ($p < 0,05$), белок = -3,24 ($p < 0,01$), глюкоза = 1,20 ($p < 0,05$), хлориды = -3,86 ($p < 0,01$), лактат = 2,67 ($p < 0,01$), D-димер = 1,25 ($p < 0,05$). При последующем анализе был выполнен расчет отношения шансов (ОШ): ОШ (цитоз) = 1,00 ($p < 0,05$); ОШ (белок) = 0,723 ($p < 0,01$); ОШ (глюкоза) = 1,128 ($p < 0,05$); ОШ (хлориды) = 0,962 ($p < 0,01$); ОШ (лактат) = 1,306 ($p < 0,01$); ОШ (D-димер) = 1,00 ($p < 0,01$) (Таблица 2).

IV построение «Дерева решений». При построении «Дерева решений» для определения пороговых значений показателей СМЖ при прогнозировании развития отека-набухания головного мозга были получены следующие результаты: белок $> 3,44$ г/л, лактат $> 12,495$ ммоль/л. При анализе выборки было верно распознано 71 из 76 пациентов с диагностированным отеком головного мозга, ложно положительный результат получен для 4 из 34 пациентов без отека-набухания головного мозга. При этом, значимость атрибутов при построении дерева решений составила 60,35% для лактата и 39,65% для белка.

По результатам формирования модели при прогнозировании развития системных осложнений были установлены следующие пороговые значения

лабораторных показателей ликвора: белок <6,815, лактат >12,425, глюкоза<1,085. При анализе массива данных было верно распознано 34 из 35 пациентов с системными осложнениями, ложно положительный результат получен для 13 из 75 пациентов без системных осложнений. Значимость атрибутов составила 84,24% для лактата, 8,98% для белка и 6,78% для глюкозы.

4 Обсуждение

Полученные в результате кластеризации когорты пациентов все четыре кластера были сходны по количеству и возрасту пациентов. По тяжести течения бактериального менингита были сопоставимы I, II и III кластеры. Отек-набухание головного мозга диагностирован с сопоставимой частотой в I, II и III кластерах, при этом, с большей частотой в I и II кластерах развивались системные осложнения. Таким образом, I, II и III кластеры, прогностически схожи при оценке риска развития ОНГМ, однако I и II кластеры наиболее неблагоприятны при прогнозировании системных осложнений. Наиболее прогностически благоприятным кластером является IV (средняя степень тяжести заболевания в 63,33% случаев, развитие ОНГМ у 16,67% пациентов, системные осложнения отсутствуют).

Кроме того, при оценке этиологического спектра установлено, что у пациентов прогностически неблагоприятных I, II и III кластеров развитие менингита в большинстве случаев было обусловлено *N. meningitidis*.

При анализе лабораторных показателей СМЖ были выявлены значимо высокие уровни лактата и белка также в кластерах с системными осложнениями и отеком-набуханием головного мозга (I, II, III). Следует отметить, что уровень цитоза и Д-димера достоверно отличался в клинически схожих кластерах, что ставит под сомнение прогностическую значимость данных лабораторных параметров при прогнозировании отека-набухания головного мозга и системных осложнений в первые дни болезни (Me=2 сутки).

По результатам регрессионного и ROC-анализов, наиболее значимыми лабораторными параметрами спинномозговой жидкости при прогнозировании

отека-набухания головного мозга являются белок (г/л) и лактат (мМоль/л), а в случае системных осложнений - белок (г/л), глюкоза (мМоль/л) и лактат (мМоль/л).

Прогнозирование ОНГМ с учетом указанных параметров характеризуется 94,4%-ой чувствительностью и специфичностью в 86,5% (по результатам регрессионного анализа). Схожие результаты получены и при построении «Дерева решений» для определения пороговых значений: чувствительность 93,4%, специфичность 88,2%. При этом значимость каждого из атрибутов также сопоставима: 60,35% для лактата и 39,65% для белка.

При оценке вероятности развития системных осложнений на основе изменения уровней белка, глюкозы и лактата СМЖ чувствительность составила 73,9%, а специфичность 87,2%. Однако, при определении пороговых значений показателей СМЖ посредством построения «Дерева решений» чувствительность модели составила 97,14%, специфичность - 82,67%. При этом, обращает на себя внимание, что преобладающая значимость атрибута модели приходится на долю лактата (84,24%), в то время как значимость белка и глюкозы составляет 8,98% и 6,78% соответственно.

Принимая во внимание полученные результаты, можно предположить, что при прогнозировании развития ОНГМ наиболее значимыми показателями СМЖ являются белок и лактат, а в случае системных осложнений - лактат.

При этом, повышение концентрации белка на 1 г/л ассоциировано с увеличением вероятности ОНМГ на 58,8% (ОШ = 1,588), а увеличение концентрации лактата на 1 мМоль/л – на 11,4% (ОШ = 1,114). Повышение концентрации лактата на 1 мМоль/л ассоциировано также с увеличением вероятности системных осложнений на 30,6% ОШ = 1,306.

При этом, к потенциальным источникам лактата СМЖ относят непосредственно продукцию микроорганизмами, а также ряд процессов, сопровождающихся анаэробным гликолизом. Следует отметить, что уровень лактата СМЖ не коррелирует с концентрацией лактата в крови, поскольку

заряженный ион лактата медленно проникает через гемато-энцефалический барьер [25].

В настоящее время анализ СМЖ является стандартом диагностики бактериального менингита, а определение концентрации лактата является быстрым и распространенным методом лабораторного обследования. Как следствие, лактат СМЖ может являться доступным методом прогнозирования системных осложнений у пациентов с бактериальными менингитами. В мировой литературе опубликована единичная работа, посвященная исследованию прогностической значимости лактата СМЖ при оценке степени риска развития сепсиса у пациентов с бактериальными менингитами [26]. Описаны немногочисленные когортные исследования прогностической значимости лактата СМЖ при оценке вероятности неблагоприятного исхода туберкулезных менингитов у ВИЧ-инфицированных [20] и иммунокомпетентных пациентов [19]. Также, в ранее проведенных ретроспективных клинических исследованиях и экспериментальных работах было показано, что более высокая концентрация лактата коррелировала с неблагоприятными исходами бактериальных менингитов [27, 28], что косвенно подтверждает значимость лактата СМЖ при прогнозировании системных осложнений, как одной из основных причин смерти при бактериальных менингитах.

Обращает на себя внимание, что в ранее проведенных зарубежных исследованиях прогностической значимости показателей СМЖ при бактериальных менингитах основными возбудителями заболевания были *S. pneumoniae* [26, 27], *St. aureus*, коагулазонегативные стафилококки [27], *Mycobacterium tuberculosis* [19, 20] (Таблица 3). При этом, в выполненном нами исследовании основным этиологическим фактором БМ являлась *N. Meningitidis*. В результате проведенного анализа зарубежной научной литературы аналогичных работ по оценке прогностической значимости показателей ликвора у пациентов с генерализованной формой менингококковой инфекции не было представлено. Опубликованные на

сегодняшний день результаты исследований показателей СМЖ у пациентов с БМ на территории РФ в большей степени акцентируют внимание на дифференциально-диагностической значимости лактата СМЖ, носят описательный характер при исследовании прогноза заболевания без проведения логистического и ROC-анализов, а также без установления пороговых значений показателей СМЖ [29]. Принимая во внимание различия в этиологической структуре БМ, установленные в исследованиях De Almeida с соавт. и Nitsch с соавт., пороговые значения лактата при прогнозировании сепсиса и неблагоприятного исхода БМ не может быть полноценно использовано в отношении значительной части пациентов с БМ на территории РФ.

Кроме того, обращают на себя внимание выраженные различия установленных пороговых значений лактата СМЖ в проанализированных зарубежных и проведенном исследованиях, что указывает на необходимость дальнейшего более детального изучения и установления пороговых значений показателей СМЖ при прогнозировании системных осложнений и неблагоприятного исхода у пациентов с бактериальными менингитами различной этиологии.

Также, следует отметить, что проведенный в данной работе кластерный анализ позволяет оценивать прогностическую значимость не отдельных показателей клинического и биохимического анализов СМЖ, а их совокупности, что в большей степени приближено к клинической практике.

5 Выводы

Прогностически неблагоприятными лабораторными показателями спинномозговой жидкости при прогнозировании отека-набухания головного мозга в первые дни болезни ($M_e=2$ сутки) являются повышение концентрации белка свыше 3,44 г/л и лактата свыше 12,495 мМоль/л с увеличением вероятности развития ОНГМ на 58,8% при повышении концентрации белка на 1 г/л и на 11,4% при увеличении содержания лактата на 1 мМоль/л.

Совокупность указанных показателей обеспечивает чувствительность более 93% и специфичность более 86% при прогнозировании ОНГМ.

В случае оценки вероятности развития системных осложнений наиболее значимым показателем СМЖ является уровень лактата свыше 12,425 ммоль/л с увеличением вероятности развития системных осложнений на 30,6% при повышении концентрации лактата на 1 ммоль/л. Чувствительность данного показателя при прогнозировании системных осложнений колеблется от 73,9% до 97,14%, а специфичность от 82,67% до 87,2% в различных моделях машинного обучения, что требует дальнейшего изучения.

Благодарности

Авторы выражают благодарность за помощь в подготовке статьи администрации ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» ДЗМ, и лично к.м.н., врачу высшей квалификационной категории, Красновой С.В., заместителю главного врача по медицинской части, врачу-инфекционисту первой квалификационной категории, члену Московской ассоциации врачей и Общества инфекционистов г. Москвы, Цветковой Н.А.. А также врачам 3-го инфекционного отделения и отделения реанимации и интенсивной терапии: Партилтаеву И.Ч., Ивановой М.А., Угриновой А.П., Гамзиной Е.В., Беликовой Е.В., Бусовиковой Т.О., Быкову Д.Ф., Воейковой М.В., Ждановскому А.В., Истоминой Л.Б., Карибову Р.М., Коновалову А.С., Крымову С.В., Кхану М.И., Муромцеву Е.В., Муслимову Р.Р., Прудниковой Л.Ф., Русину П.В., Сушковой Н.Б., Эселаеву З.У.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Основные результаты модели логистической регрессии при прогнозировании отека-набухания головного мозга.

Table 1. The main results of the logistic regression model in predicting cerebral edema.

Модель: Model:	Логистическая регрессия Logistic regression	Метод: Method:	MLE*
Число наблюдений: Number of observations:	110		
Зависимая переменная: Dependent variable:	Тяжесть течения заболевания The severity of the disease		
Основные характеристики Main features	ACC** = 0,847	TPR*** = 0,944	TNR***** = 0,865
Лабораторный показатель (фактор) Laboratory parameter (factor)	Коэффициент фактора Factor coefficient	p	Отношение шансов (ОШ, OR) Odds ratio
Цитоз (клеток/мкл) Cytosis (cells/ μ l)	-8,28	>0,05	0,99
Белок (г/л)	4,63	<0,01	1,588

Protein (g/L)			
Глюкоза (мМоль/л) Glucose (mmol/L)	-1,01	>0,05	0,903
Хлориды (мМоль/л) Chlorides (mmol/L)	-2,1	<0,01	0,979
Лактат (мМоль/л) Lactate (mmol/L)	1,08	<0,01	1,114
Д-димер (нг/мл) D-dimer (ng/ml)	1,29	<0,05	1,000

Примечание: *MLE - maximum-likelihood estimation, метод максимального правдоподобия,

**АСС - Accuracy, точность/меткость,

***TPR - True positive rate, чувствительность,

****TNR - True negative rate, специфичность.

Таблица 2. Основные результаты модели логистической регрессии при прогнозировании системных осложнений.

Table 2. The main results of the logistic regression model in predicting systemic complications.

Логистическая регрессия Logistic regression		Метод: Method: MLE*	
Число наблюдений: Number of observations:	110		
Зависимая переменная: Dependent variable:	Тяжесть течения заболевания The severity of the disease		
Основные характеристики Main features	ACC** = 0,840	TPR*** = 0,739	TNR***** = 0,872
Лабораторный показатель (фактор) Laboratory parameter (factor)	Коэффициент фактора Factor coefficient	p	Отношение шансов (ОШ, OR) Odds ratio
Цитоз (клеток/мкл) Cytosis (cells/μl)	4,64	<0,05	1,00
Белок (г/л) Protein (g/L)	-3,24	<0,01	0,723
Глюкоза (ммоль/л)	1,20	<0,05	1,128

Glucose (mmol/L)			
Хлориды (мМоль/л) Chlorides (mmol/L)	-3,86	<0,01	0,962
Лактат (мМоль/л) Lactate (mmol/L)	2,67	<0,01	1,306
Д-димер (нг/мл) D-dimer (ng/ml)	1,25	<0,05	1,000

Примечание: *MLE - maximum-likelihood estimation, метод максимального правдоподобия,

**АСС - Accuracy, точность/меткость,

***TPR - Tru positive rate, чувствительность,

****TNR - Tru negative rate, специфичность.

Таблица 3. Сравнительная характеристика ранее выполненных зарубежных исследований и настоящего исследования при прогнозировании неблагоприятного течения бактериальных менингитов.

Table 3. Comparative characteristics of previously performed foreign studies and the present study in predicting the unfavorable course of bacterial meningitis.

	Число наблюдений Number of observations	Основные возбудители менингита The main causative agents of meningitis	Прогнозируемый параметр Predicted parameter	Установленные пороговые значения Established CSF thresholds
De Almeida с соавт. [27]	49	<i>S. Pneumoniae</i> , <i>St. aureus</i> , CoNS* staphylococci	Летальный исход Fatal outcome	Лактат СМЖ***** - 3,5 ммоль/л Lactate CSF – 3,5 mmol/L
Nitsch с соавт. [26]	103	<i>S. pneumoniae</i>	Сепсис Sepsis	Лактат СМЖ - 8,2 ммоль/л Lactate CSF – 8,2 mmol/L
Настоящее исследование The present study	110	<i>N. Meningitidis</i>	ОНГМ**, ССВО***, ИТШ****, сепсис, септический шок, СПОН*****	Для ОНГМ: белок СМЖ 3,44 г/л, лактат 12,495 ммоль/л. Для системных осложнений: лактат СМЖ 12,425 ммоль/л.

			Cerebral edema, SIRS, TSS, MODS, sepsis, septic shock	For cerebral edema: Protein CSF – 3,44 g/L, Lactate – 12,495 mmol/L. For systematic complications: Lactate – 12,425 mmol/L.
--	--	--	---	--

Примечание: *CoNS staphylococci - коагулазонегативные стафилококки, coagulase-negative staphylococcus,

**ОНГМ - отек-набухание головного мозга, cerebral edema,

***ССВО - синдром системного воспалительного ответа, SIRS, systemic inflammatory response syndrome

****ИТШ - инфекционно-токсический шок, TSS, toxic shock syndrome

*****СПОН - синдром полиорганной недостаточности, MODS, multiple organ dysfunction syndrome

*****СМЖ - спинномозговая жидкость, CSF, cerebrospinal fluid.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Этиологическая структура бактериальных менингитов в исследуемой когорте пациентов.

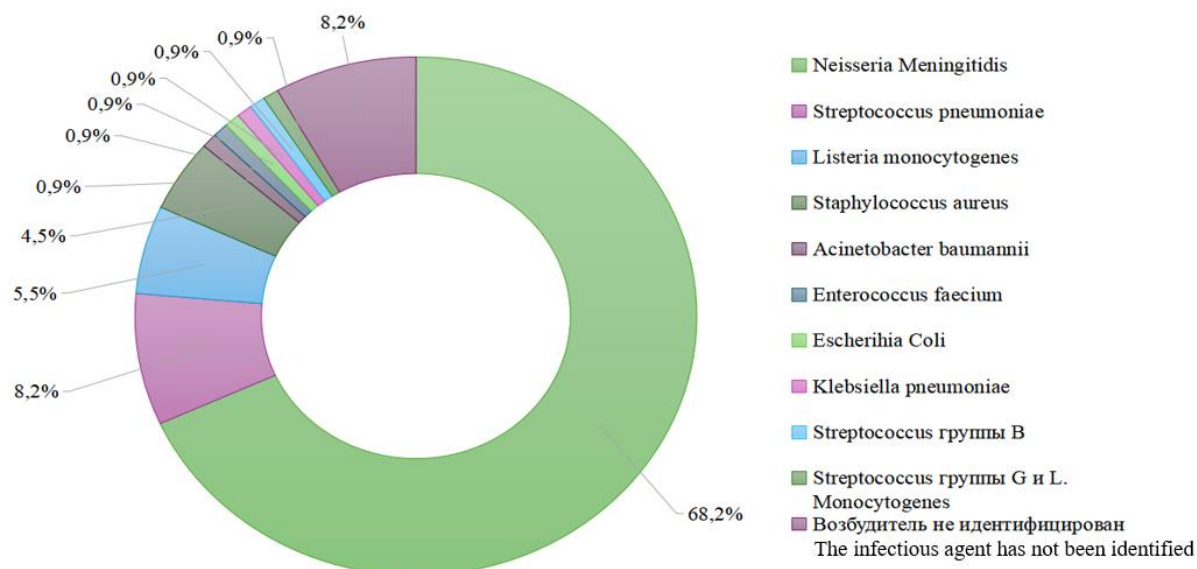


Рисунок 2. Кластерный анализ. А - Общая характеристика кластеров.

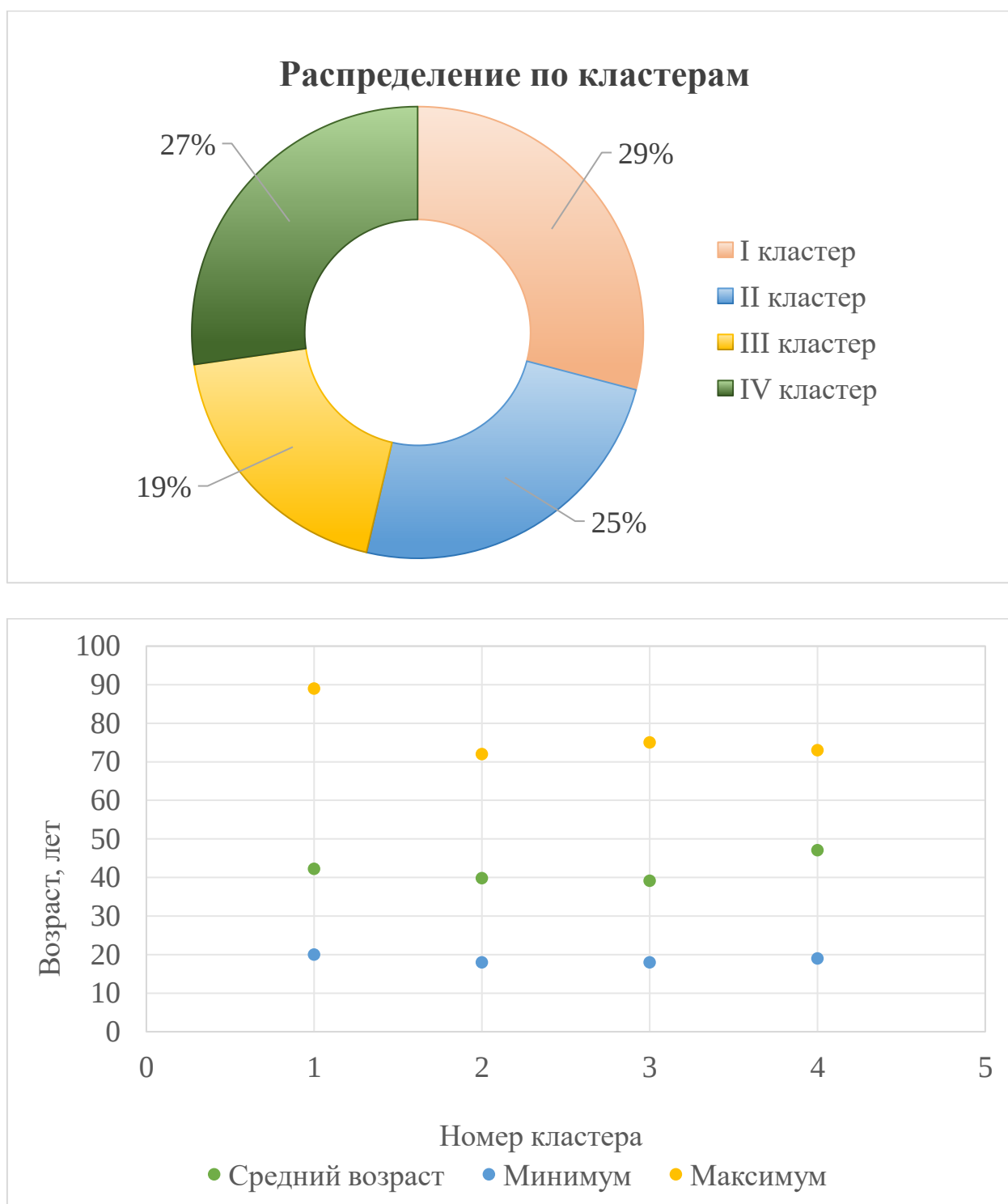
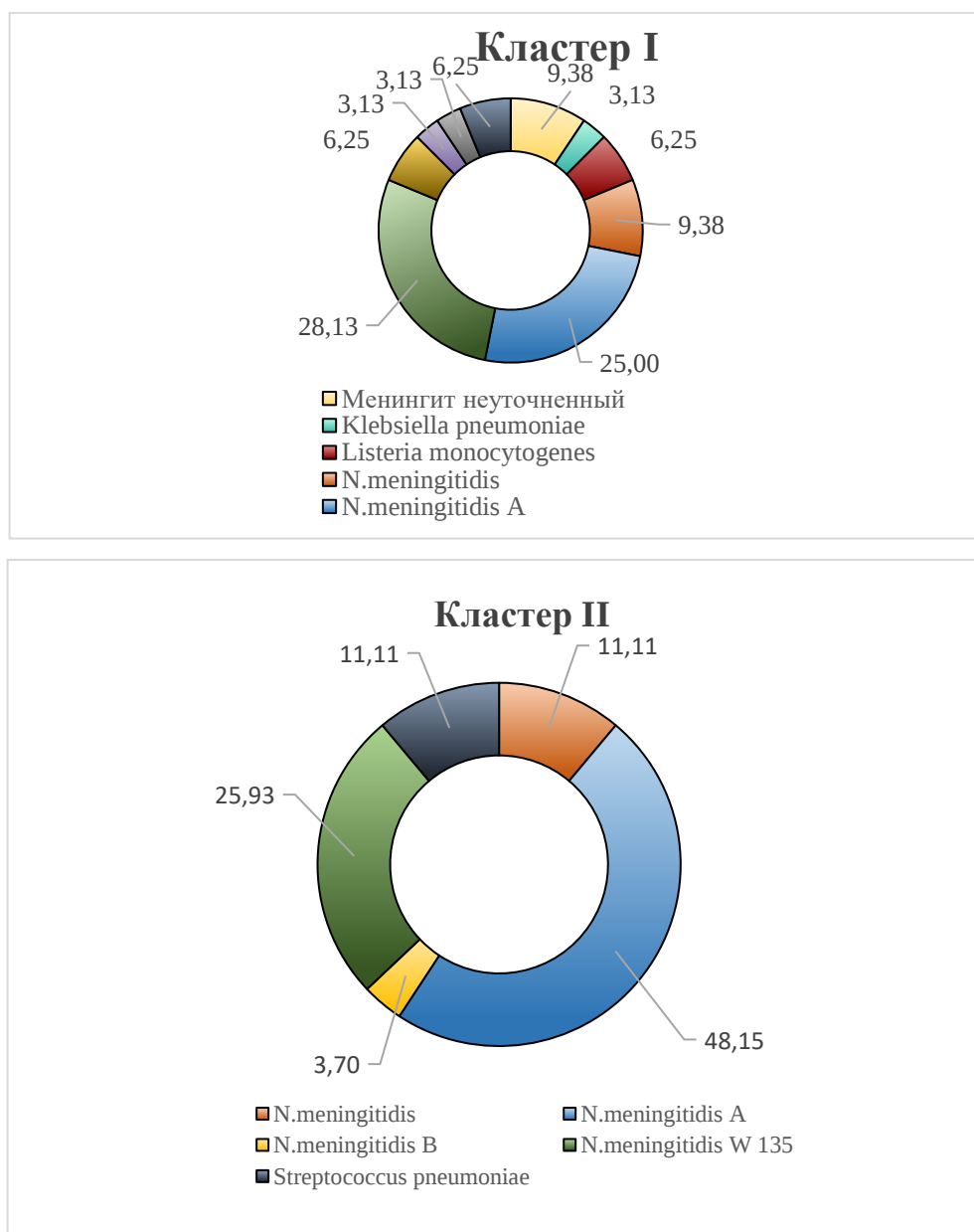


Рисунок 3. Кластерный анализ. Б - этиологическая структура бактериальных менингитов в различных кластерах.



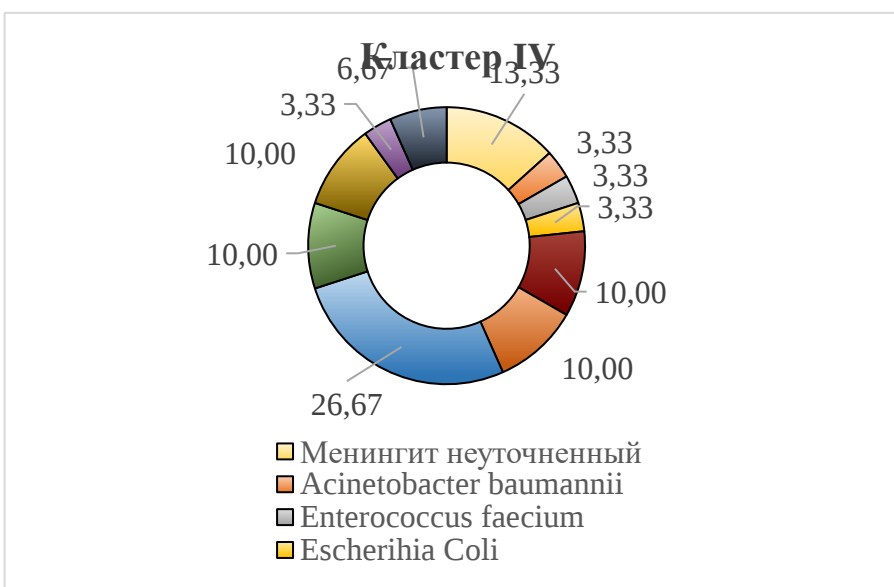
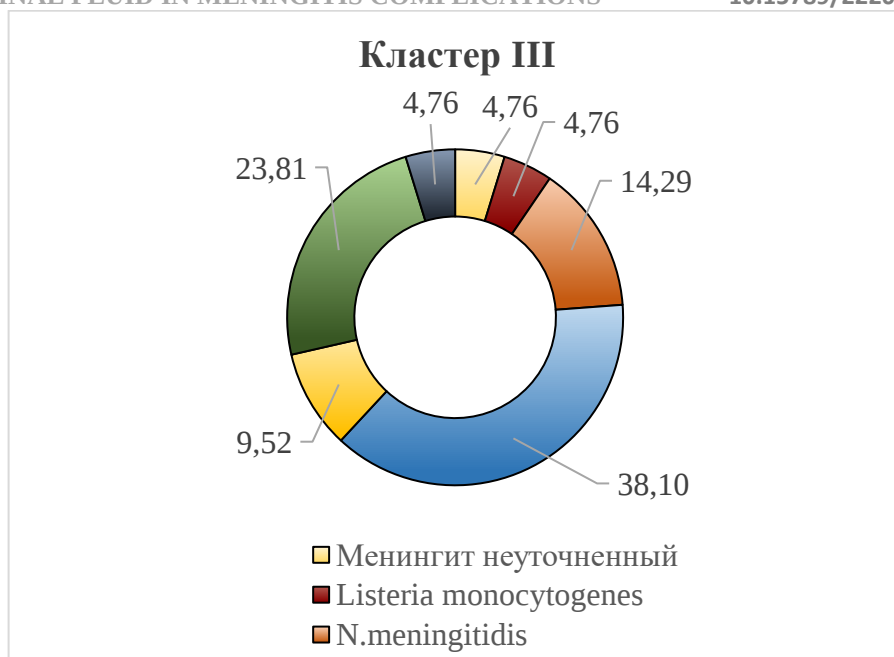
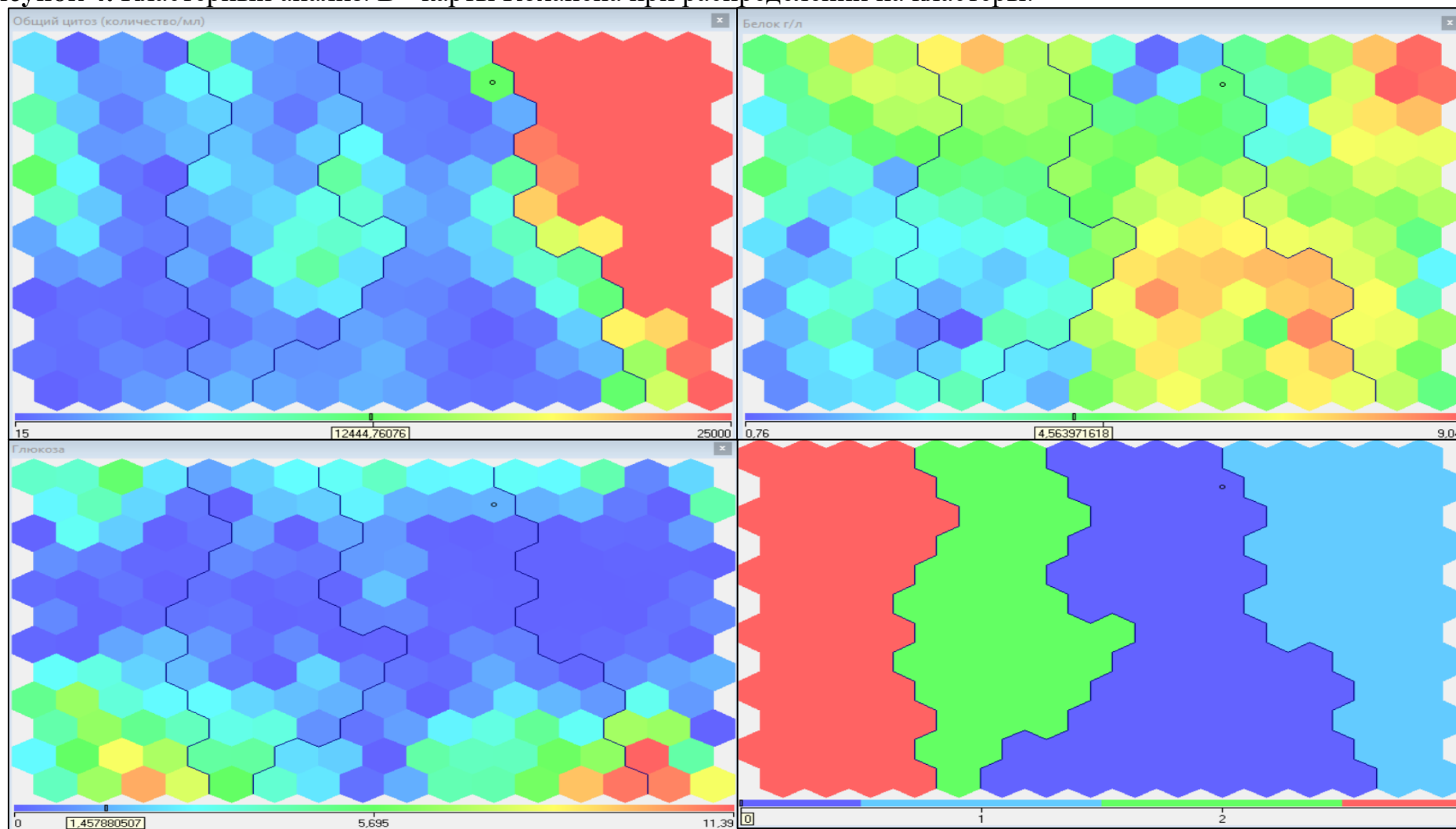
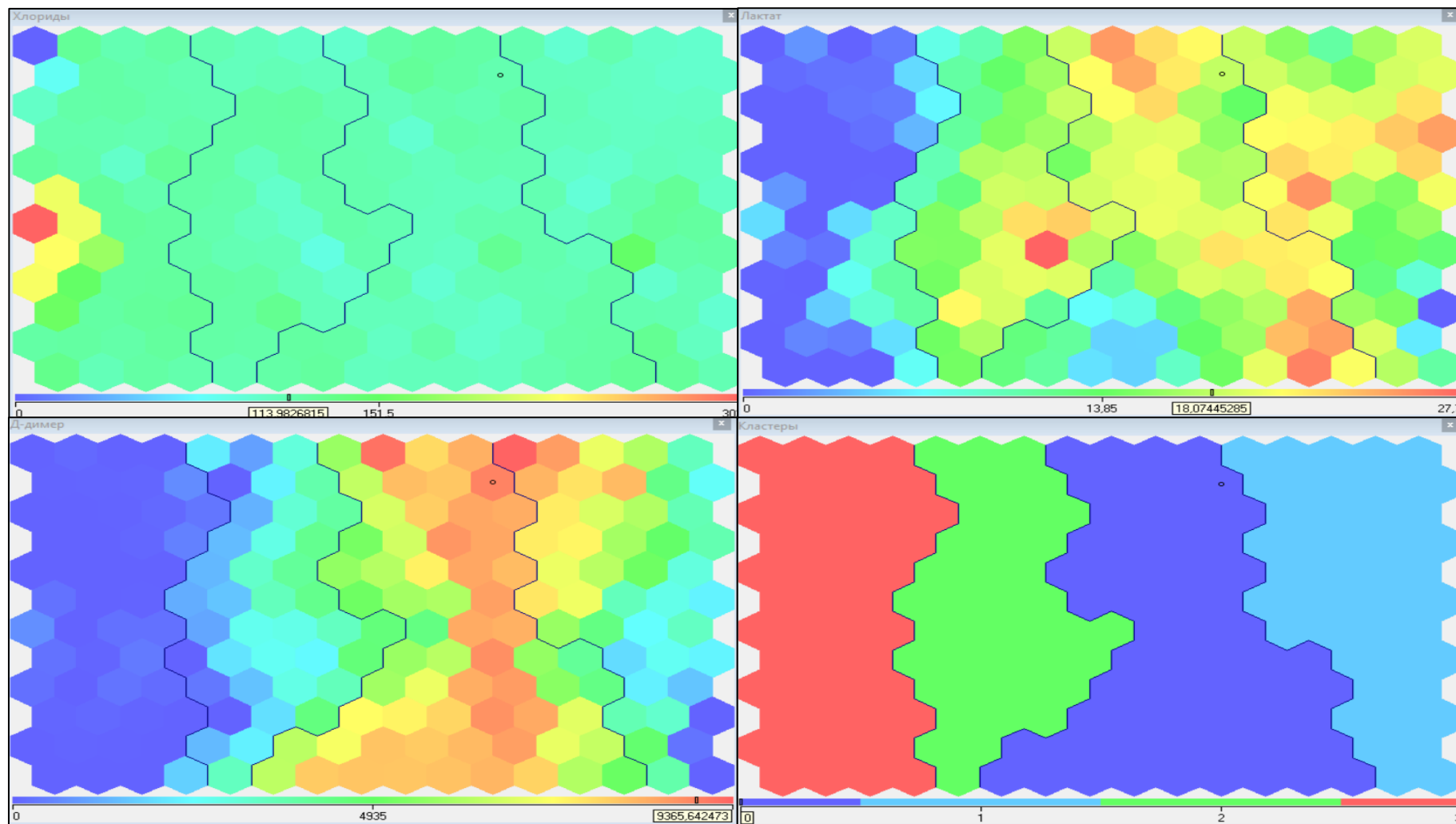


Рисунок 4. Кластерный анализ. В - карты Коханена при распределении на кластеры.





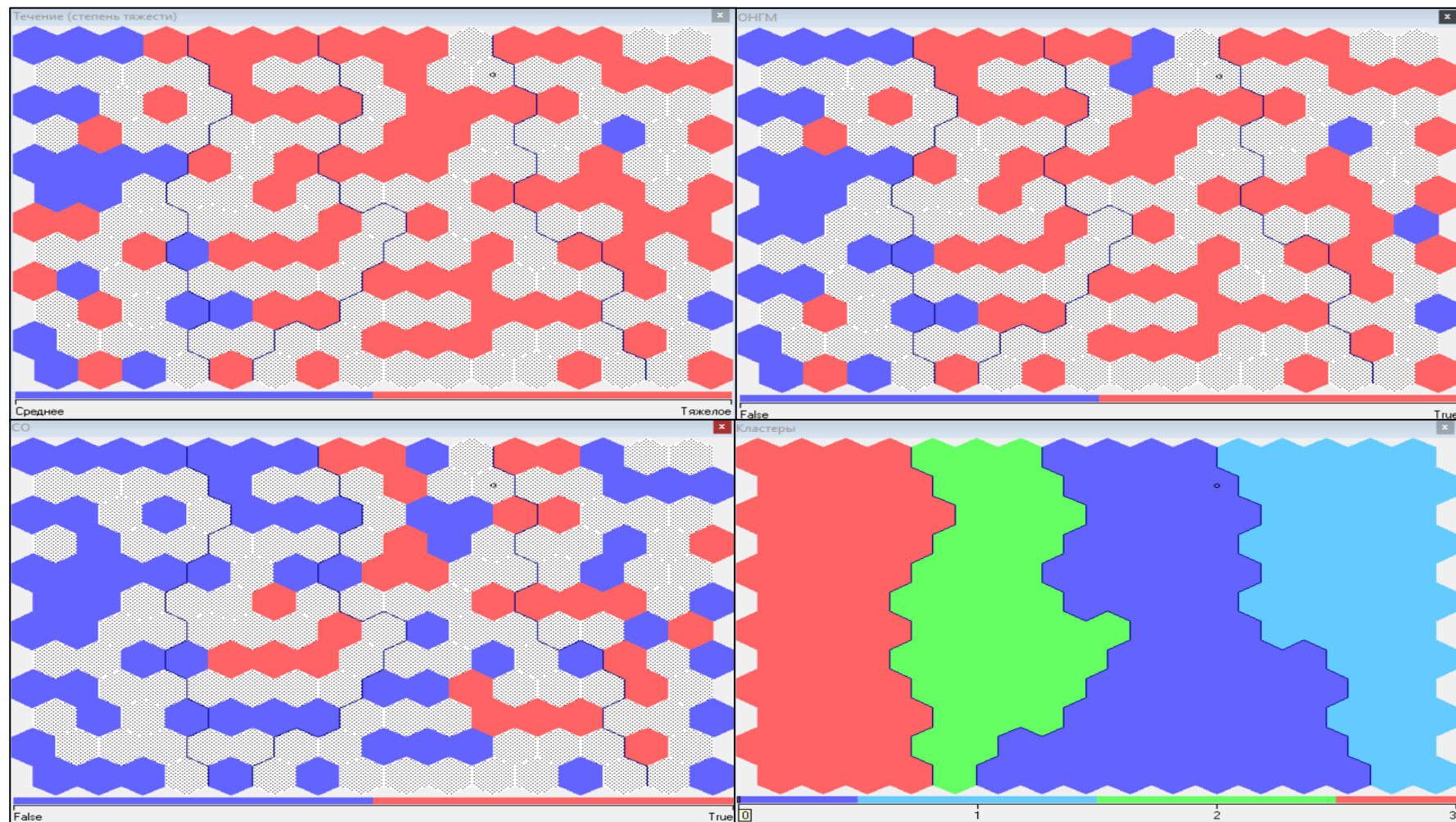
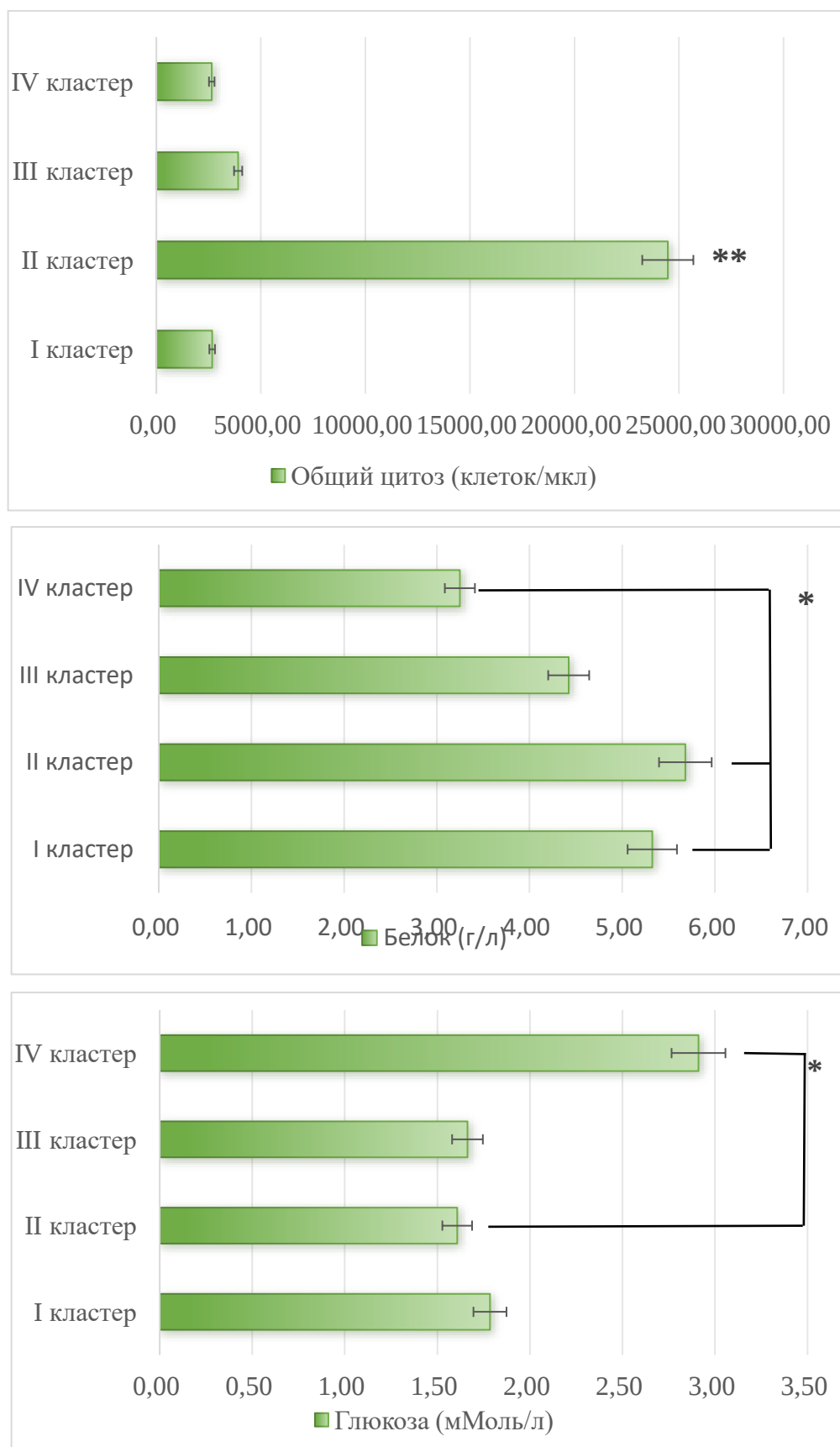


Рисунок 5. Кластерный анализ. Г - изменения лабораторных показателей спинномозговой жидкости в различных кластерах.



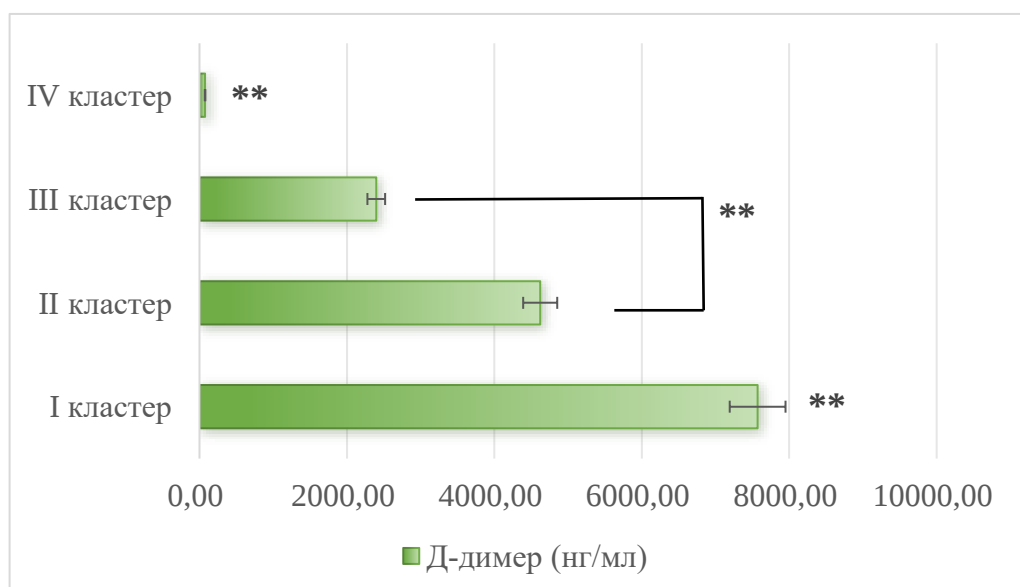
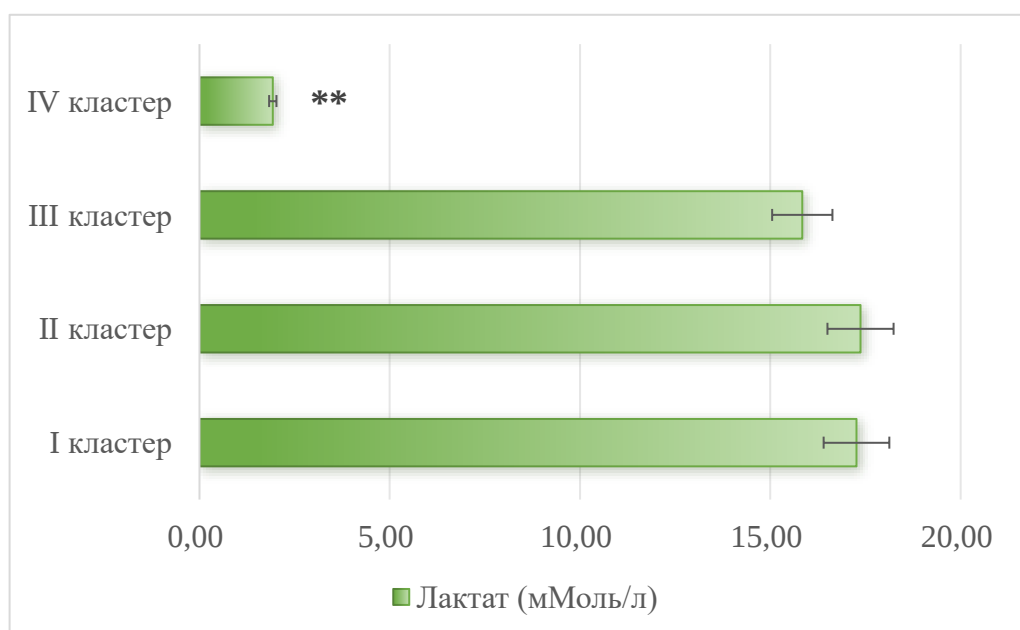
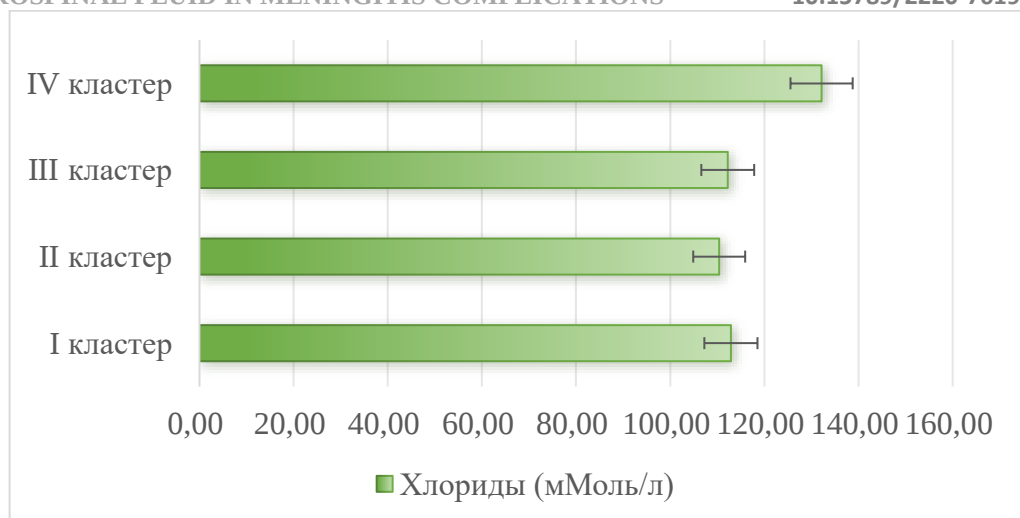


Рисунок 6. Кластерный анализ. Д - Частота развития системных осложнений и отека-набухания головного мозга в различных кластерах.

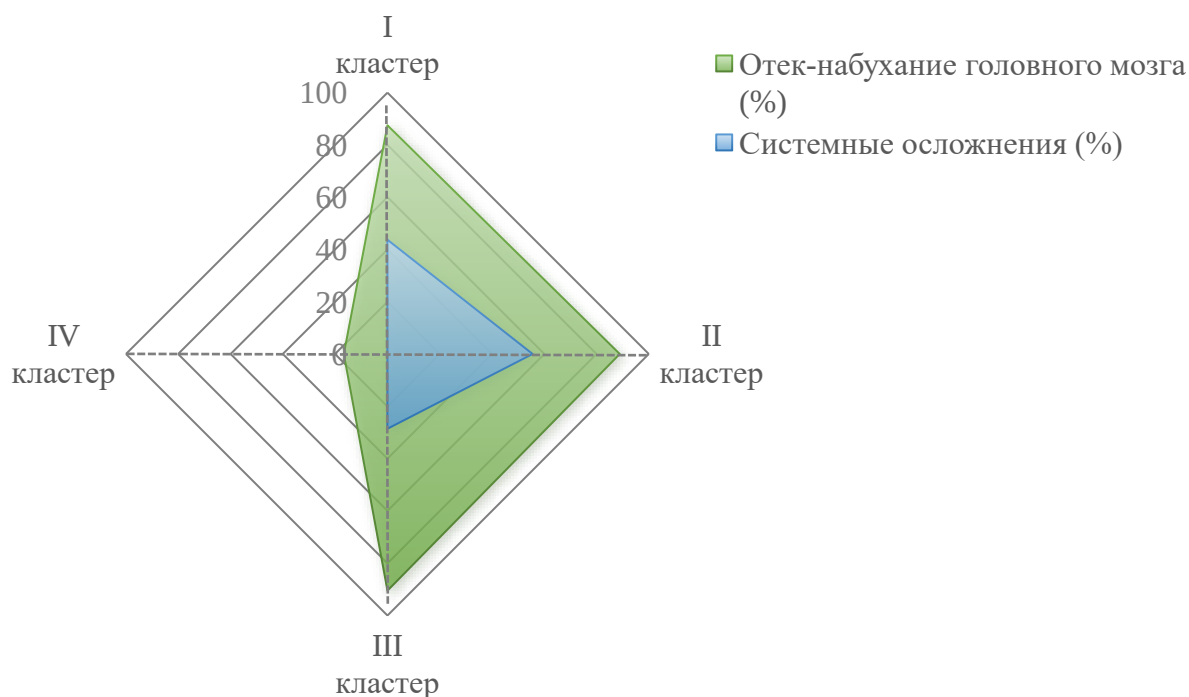


Рисунок 7. Кластерный анализ. Е - Степень тяжести течения бактериальных менингитов в различных кластерах.

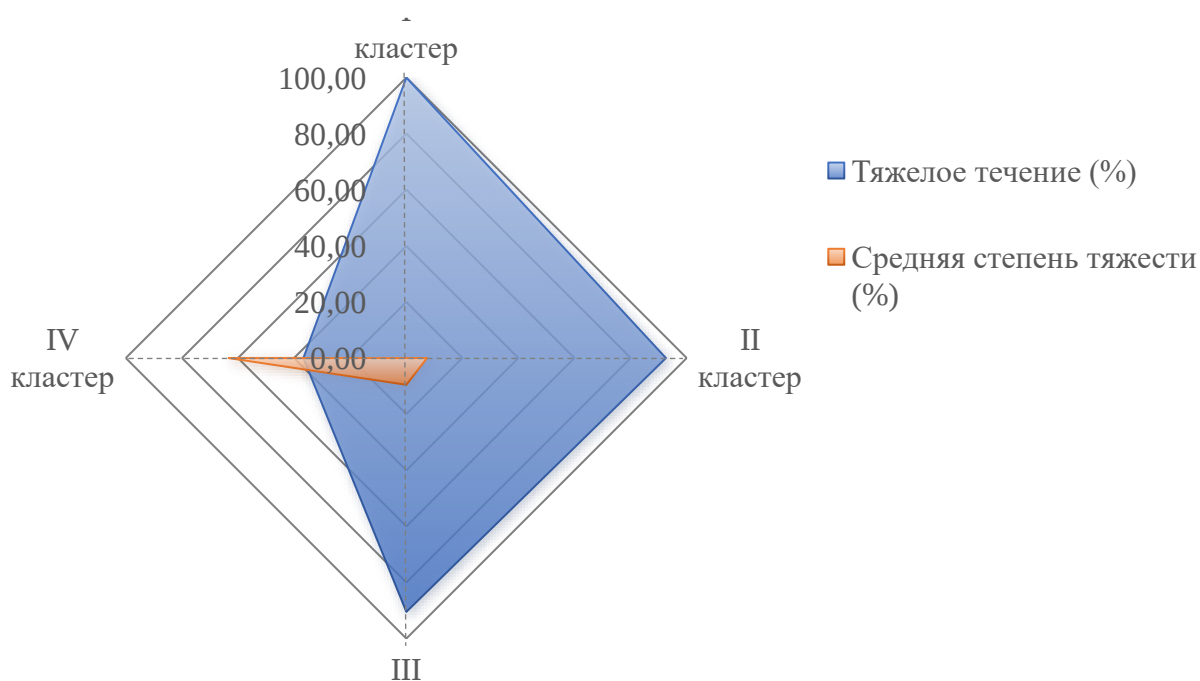


Рисунок 8. ROC-анализ по результатам логистической регрессии при прогнозировании развития отека-набухания головного мозга.

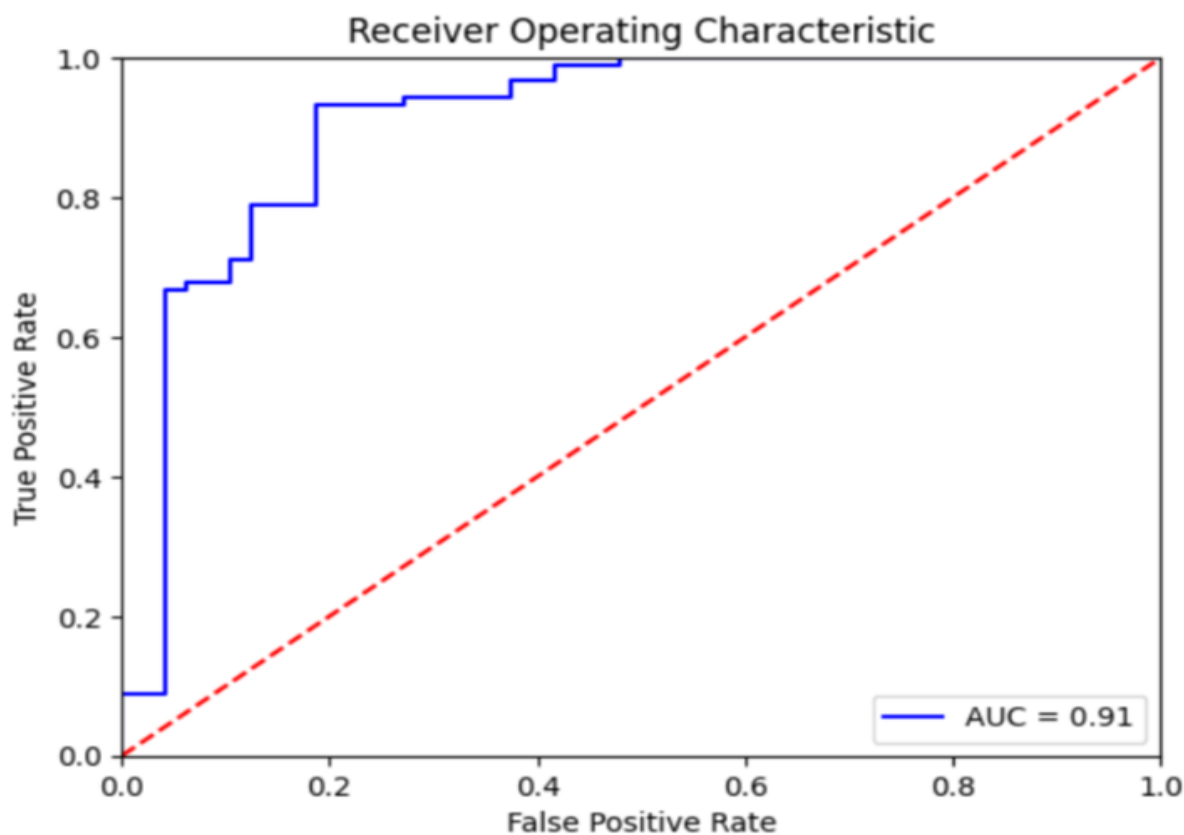
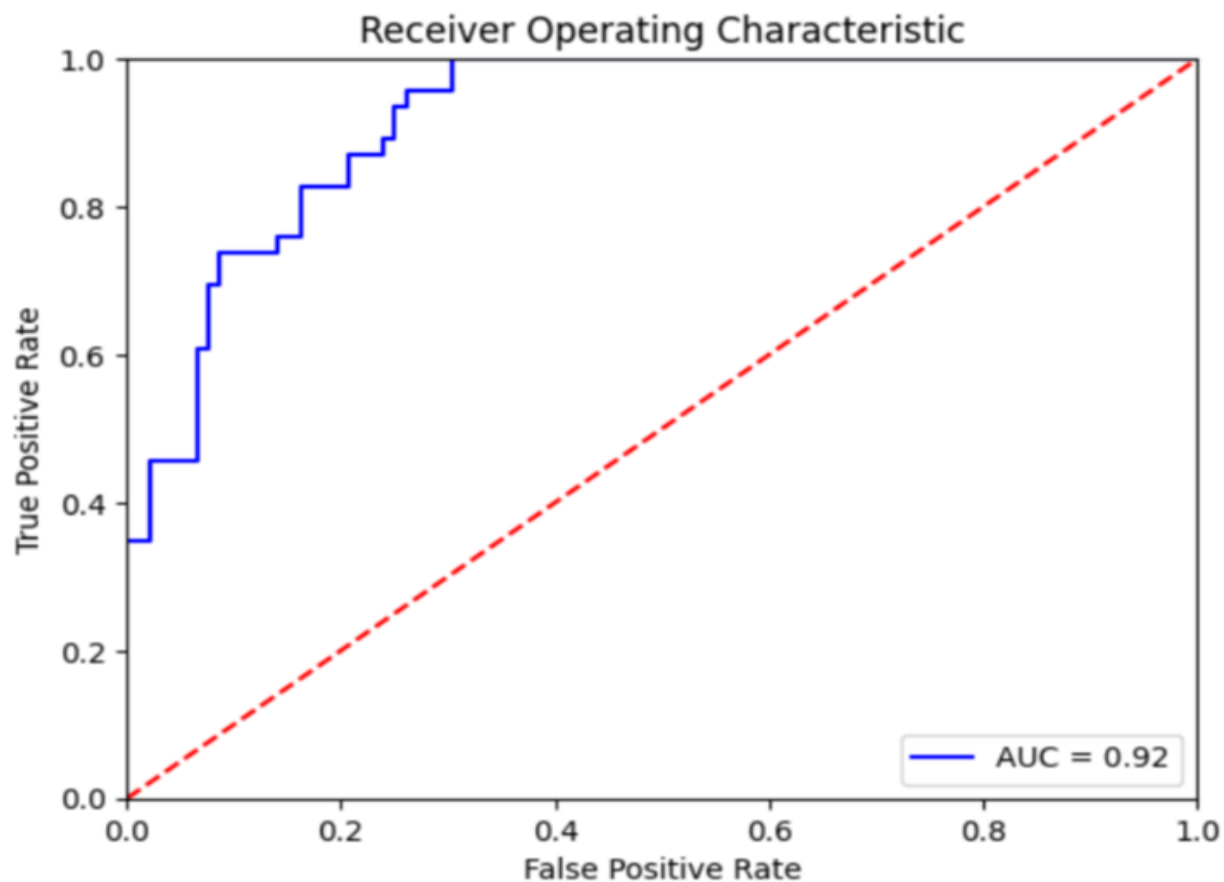


Рисунок 9. ROC-анализ по результатам логистической регрессии при прогнозировании развития системных осложнений.



ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Ольга Олеговна Чернышева – врач-ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии НОИ «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127006, г. Москва, Российская Федерация;

адрес: 125414, г. Москва, ул. Клинская, д. 3, кв. 120

ORCID: 0000-0003-4712-1240

Olga O. Chernysheva, resident of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the N. A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine of the «Russian University of Medicine»;

Russian University of Medicine, 127006, Moscow, Russian Federation;

address: 125414, Moscow, Klinskaya str., 3, sq. 120;

ORCID: 0000-0003-4712-1240

Блок 2. Информация об авторах

Гаджикулиева М.М. – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии НОИ «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

ORCID: 0000-0002-0510-5050

Madina M. Gadzhikulieva, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the N. A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine of the «Russian University of Medicine»;

ORCID: 0000-0002-0510-5050

Давыдова И.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии НОИ «Высшая школа клинической медицины им. Н.А. Семашко» ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Российская Федерация;

ORCID: [0000-0003-1457-485X](https://orcid.org/0000-0003-1457-485X)

Irina V. Davydova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the N. A. Semashko Scientific and Educational Institute of Clinical Medicine of the «Russian University of Medicine»;

ORCID: [0000-0003-1457-485X](https://orcid.org/0000-0003-1457-485X)

Смирнова Т.Ю. – заведующий 3-м инфекционным отделением ГБУЗ ИКБ №2 ДЗМ, врач-инфекционист высшей квалификационной категории;

Tatyana Y. Smirnova, head of the 3rd infectious diseases department of Clinical Hospital for Infectious Diseases No 2 in Moscow, an infectious disease specialist of the highest qualification category;

Ченцов В.Б. – заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ ИКБ №2 ДЗМ, врач-анестезиолог-реаниматолог высшей квалификационной категории.

Vladimir B. Chentsov, head of the Intensive care department of Clinical Hospital for Infectious Diseases No 2 in Moscow, intensivist of the highest qualification category.

Блок 3. Метаданные статьи

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ОЦЕНКЕ ВЕРОЯТНОСТИ
РАЗВИТИЯ ОТЕКА-НАБУХАНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА И СИСТЕМНЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С БАКТЕРИАЛЬНЫМИ МЕНИНГИТАМИ
THE LABORATORY PARAMETERS OF CEREBROSPINAL FLUID IN
ASSESSING THE LIKELIHOOD OF EDEMA-SWELLING OF THE BRAIN
AND SYSTEMIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH BACTERIAL
MENINGITIS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ЛИКВОР ПРИ ОСЛОЖНЕНИЯХ МЕНИНГИТОВ

CEREBROSPINAL FLUID IN MENINGITIS COMPLICATIONS

Ключевые слова: бактериальные менингиты, спинномозговая жидкость, лактат, белок, отек-набухание головного мозга, инфекционно-токсический шок, сепсис, септический шок.

Keywords: bacterial meningitis, cerebrospinal fluid, lactate, protein, edema-swelling of the brain, infectious and toxic shock, sepsis, septic shock.

Оригинальная статья.

Количество страниц текста – 15,

количество таблиц – 3,

количество рисунков – 4.

15.03.2025.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Номер рисунка	Название рисунка	Текст примечаний
1	Этиологическая структура бактериальных менингитов в исследуемой когорте пациентов. Etiological structure of bacterial meningitis in the studied cohort of patients.	
2	Кластерный анализ. Cluster analysis.	А - Общая характеристика кластеров. Б - этиологическая структура бактериальных менингитов в различных кластерах. В - карты Кохонена при распределении на кластеры. Г - изменения лабораторных показателей спинномозговой жидкости в различных кластерах. Д - Частота развития системных осложнений и отека-набухания головного мозга в различных кластерах. Е - Степень тяжести

		течения бактериальных менингитов в различных кластерах. А - General characteristic of clusters. Б - Etiological structure of bacterial meningitis in various clusters. В - Kohonen maps when distributed into clusters. Г - Changes in laboratory parameters of cerebrospinal fluid in various clusters. Д - Frequency of systemic complications and cerebral edema in various clusters. Е - Severity of bacterial meningitis in various clusters.
3	ROC-анализ по результатам логистической регрессии при прогнозировании развития отека-набухания головного мозга. ROC-analysis based on the results of logistic regression in predicting the development of cerebral edema.	

4	ROC-анализ по результатам логистической регрессии при прогнозировании развития системных осложнений. ROC-analysis based on the results of logistic regression in predicting the development of systemic complications.	
---	--	--