

4. Инфекции на ЦНС

В този раздел, инфекциите на ЦНС са категоризирани, както следва : менингити, енцефалити, фокални инфекции на мозъчния паренхим, ЦНС-шънтови инфекции, субдурален емпием, епидурални абсцеси, супуративни интракраниални тромбозни флебити.

Микроорганизмите навлизат в ЦНС обикновено преминавайки през мукозните бариери в кръвообращението, с последващо проникване през кръвно-мозъчната (хематоенцефална) бариера. Други пътища на проникване на инфекцията могат да бъдат: директно попадане на инфекциозния причинител или поставяне (попадане) на чужди тела.

За изследване се вземат 3 или 4 стерилни контейнера, взети чрез лумбална пункция. Първата проба крие най-висок риск от контаминиране с кожната микробна флора, поради което не е подходяща за микробиологично изследване - препарат, посевка и молекулярногенетични методи на изследване. За микробиологично изследване се изпраща веднага след пункцията следващата проба ликвор, взета в стерилен контейнер, в обем 0,5-1 мл. По-голям обем ликвор (5-10мл) увеличава възможностите за култивиране и изолиране на микробния причинител и се изисква при откриване на причинители на инфекции на ЦНС като *Mycobacterium* и гъбички. Когато ликворът е в по-малък от изискваното количество обем и е недостатъчен за множество тестове, с приоритет трябва да се изпрати в микробиологична лаборатория . При възможност, ликворът трябва да се вземе преди започване на антиминобна терапия.

Ликворът се центрофугира, след което се отделя надстоящата течност. От седимента се приготвят микроскопски препарати /за оцветяване по Грам / и посеви. Резултатите от микроскопските препарати се съобщават незабавно на клинициста . Надстоящата течност (супернатант) се използва за експресно доказване на бактериални антигени – латекс-аглутинационен тест или коагутинация). При наличие на микробен растеж, идентификацията и антибиотичната чувствителност на изолираните щамове се извършва по приетите рутинни методи.

Повечето клинични микробиологични лаборатории не използват всички , споменати в таблицата тестове. Това се отнася най-вече за серологичните и много от молекулярните диагностични тестове. Използването на наличните и разрешени за употреба от FDA , NAATs- базирани методи за повечето микробни причинители е ограничено, поради променливата им специфичност и чувствителност . Така например, наличният multiplex PCR , за диагностика на 14 микроорганизма , причинители на менингити и енцефалити , одобрен от FDA , не може да се счита като алтернатива на класическия метод на културелно изследване (Leber AL 2016, Hanson KE 2016).

Серологичната диагностика се базира на доказване на антитела в ликвор и серум,; респ. 4-кратно нарастване на титъра на IgG , или единична положителна проба за IgM в серум.

Доказването на антитела в ликвора може да показва инфекция на ЦНС, контаминиране с кръв или преминаване на антитела през кръвно-мозъчната бариера.

Препоръчва се изследване на серумни проби да става след 3-10 дни след появата на първите симптоми (първа проба) за остри форми и след 2-3 седмици (за втора проба). Серумът трябва да бъде отделен от еритроцитите възможно най-бързо.

Ключови етапи при лабораторната диагностика на инфекции на ЦНС:

- 1) Вземането на материали за микробиологично изследване да се извършва преди започване на антибиотичното лечение / по възможност/.
- 2) Да се вземат 2 до 4 хемокултури при съмнение за бактериален менингит.
- 3) Когато се очаква изолиране на необичаен микроорганизъм (напр. *Nocardia*, *Mycobacterium*, *Fungi*) и се изискват специфични процедури, микробиологичната лаборатория трябва да бъде предварително уведомена(Christie LJ, 2008) .
- 4) Не трябва да се замразяват ликворните проби !
- 5) Ликворните проби от 2-ра и 3-та епруветка но не и първа, са подходящи за микробиологично и молекулярно изследване .
- 6) Трябва да бъде изпратено възможно най- голямо количество ликвор (серум) (минимално 1 мл) , поради множество изследвания; за предпочитане в малки количества, в тест-епруветки.

4.1. Менингити

Най-честите етиологични причинители на остри менингити са вируси (echoviruses and parechoviruses) и бактерии (*Streptococcus pneumoniae* , *Neisseria meningitidis*). Възрастта на пациента и други фактори (имунен статус, претърпяни неврохирургични интервенции или травма) предопределят водещите причинители.

Молекулярните методи за диагностика замениха изцяло културелните методи в диагностиката на ентеровирусните менингити, но не и при бактериалните менингити, където микроскопските препарати (по Грам) и култивирането (посявка) остават задължителни и трябва да бъдат изисквани. Микроскопското изследване на препарат по Грам при бактериални менингити има висока чувствителност (60-80%) при пациенти без специфична антибиотична терапия и по-ниска чувствителност при лекувани пациенти (40-60%). Изследването на ликвор за бактериални антигени няма стойност при лекувани пациенти преди вземане на ликворната проба,при отрицателен резултат от микроскопския препарат по Грам и липса на бактериален растеж от посявката. Тези методи са бързи и могат да послужат за емпирична терапия , но не отменят „ златния стандарт“ в диагностиката на инфекции на ЦНС, поради което и не се препоръчват.

При съмнение за бактериален менингит се изискват и хемокултури от пациента (най-малко 2 до 3 броя), като антибиотичната терапия трябва да започне незабавно.

Хронично протичащи менингити (симптоми, персистиращи 4 седмици и по-дълго) най-често се причиняват от *Mycobacterium tuberculosis*, гъбички и спирохети (Таблица 5). При съмнение за менингит, причинен от *Mycobacterium tuberculosis*, освен амплификационен тест (NAAT), трябва да се изисква и културелно изследване на ликвор. Чувствителността на културелния метод за диагностика на туберкулозен менингит е от 25% до 70% (Garg RK, 1999).

Най-високи резултати (най-ефективни) за доказване и изолиране на киселинно устойчиви бактерии от ликвор се получават при по-голям обем от изследвания материал (5 мл. и повече от ликвора). За бърза диагностика на менингити, причинени от *Cryptococcus neoformans* или *Cryptococcus gattii* се препоръчва тушов препарат (оцветяване с китайски туш), вместо доказване на антиген, поради което този метод трябва да се прилага в лабораториите. Тушовият препарат е по-чувствителен при изследване на ликвор, отколкото на серум. Тестовите за доказване на криптококов антиген са с висока специфичност и чувствителност (>90%), но не се предпочитат, поради наличие на фалшивоположителни (напр. при пациенти с HIV/AIDS) и фалшивоотрицателни резултати. При съмнение за менингит, причинен от *Coccidioides* се препоръчва РСК от ликвор, поради често отрицателни резултати от директен препарат и културелно изследване. Доказването на антитела срещу *Coccidioides* в ликвор чрез имунодифузия е с по-ниска специфичност от РСК.

Таблица №5 Лабораторна диагностика на менингити

Етиологичен агент	Диагностична процедура	Оптимален материал	Транспортни пособия и оптимално време за транспорт
Бактерии			
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Escherichia coli</i> Други Enterobacteriaceae <i>Elizabethkingia meningoseptica</i> <i>Citrobacter diversus</i>	Оцветяване по Gram Препарат по Gram се изготвя от нецентрофугирани проби, когато ликворът е видимо мътен Аеробни бактериални култури/Хемокултури	Ликвор Кръв, 2-4 сета	Стерилен контейнер, стайна температура, незабавно бутилки за хемокултури, стайна температура, 2 часа
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Натривки и култури за киселинно устойчиви бактерии <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Тест за амплифициране на нуклеинови киселини (отрицателен резултат не изключва <i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	Ликвор (>5 mL) <i>Ликвор</i>	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа

Таблица 5 (продължение)

Етиологичен агент	Диагностична процедура	Оптимален материал	Транспортни пособия и оптимално време за транспорт
Спирохети <i>Treponema pallidum</i> (syphilis)	VDRL, FTA-ABS Обичаен подход: RPR скринингов тест - при положителен RPR, потвърждаване с TPPA тест или друг трепонемен потвърдителен тест Алтернативен подход: EIA или хемилуминесцентен имунологичен трепонемен скринингов тест - при положителен потвърждаване от RPR (при отрицателен RPR съпоставяне с TPPA)	Ликвор Серум	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
<i>Borrelia burgdorferi</i> (Lyme disease Лаймска болест)	<i>B. burgdorferi</i> антитела от клас IgM и IgG, с Western blot метод за потвърждение Определяне на CSF/ серум индекс: съотношение на <i>Borrelia burgdorferi</i> антитела в ликвор/ серум	Серум	Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
<i>Leptospira</i> spp.	<i>Leptospira</i> Тест за амплифициране на нуклеинови киселини <i>Leptospira</i> културелно (изискват се специални среди, рядко налични в рутинна лаборатория) <i>Leptospira</i> антитела, микроаглютинационен тест	Ликвор, Кръв, Урина Първа седмица от заболяването: Ликвор, 10 mL кръв След първата седмица от заболяването: 10 mL урина (неутрализирана) Серум	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа; EDTA или натриев цитрат вакутейнер, стайна температура, 2 часа; Стерилен контейнер, хепаринов или цитратен вакутейнер, стайна температура, незабавно Стерилен контейнер, стайна температура, незабавно Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
Фунги			
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Cryptococcus</i> антигенен тест	Ликвор	Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа
<i>Cryptococcus gattii</i>	Оцветяване по Gram Аеробна бактериална култура (най-бърз растеж в/у кръвен агар) Култура за гъбички	Ликвор	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа
<i>Coccidioides</i> spp.	<i>Coccidioides</i> антитела, свързване на комплемента и имунодифузия Оцветяване и Култура за гъбички	Ликвор Серум Ликвор	Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа
Паразити			
<i>Acanthamoeba</i> spp <i>Naegleria fowleri</i>	Виж табл. №7		

Таблица 5 (продължение)

Етиологичен агент	Диагностична процедура	Оптимален материал	Транспортни пособия и оптимално време за транспорт
Вируси			
<i>Enteroviruses</i> (неполиомиелитни)	<i>Enterovirus</i> Тест за амплифициране на нуклеинови киселини	Ликвор	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа
<i>Parechoviruses</i>	<i>Parechovirus</i> Тест за амплифициране на нуклеинови киселини	Ликвор	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа
<i>Herpes simplex virus</i>	<i>HSV-1 and HSV-2</i> Тест за амплифициране на нуклеинови киселини	Ликвор	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа
<i>Varicella zoster virus</i>	<i>VZV</i> Тест за амплифициране на нуклеинови киселини	Ликвор	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа
<i>LCM virus</i>	<i>LCM</i> антитела, IgM и IgG, IFA	Ликвор Серум	Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
<i>Mumps virus</i>	<i>Mumps virus</i> антитела, IgM и IgG	Серум Ликвор	Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа
	<i>Mumps</i> културелно изследване и Тест за амплифициране на нуклеинови киселини	Ликвор Тампон със секрет от устна кухина	Стерилен контейнер в лед, незабавно Вирусен транспортен сет в лед, незабавно
HIV	При остър менингит, дължащ се на HIV, състояние, което често възниква по време на ранните стадии на HIV ретровирусен синдром, е препоръчително едновременно изследване на ликвор за наличие на лека лимфоцитоза на CSF с леко повишено ниво на ликворни протеини и нормална глюкоза, в комбинация с потвърдително изследване за скорозна инфекция с HIV		

Съкращения: AFB - киселинно устойчиви бактерии; CSF - цереброспинална течност; EDTA - етилендиаминтетраоцетна киселина; EIA - ензимен имуноанализ; FTA-ABS – флуоресцентни трепонемни антитела - абсорбирани; HIV - вирус на човешка имунна недостатъчност; HSV - вирус на херпес симплекс; IFA - индиректно флуоресцентно антитяло; IgG - имуноглобулин G; IgM - имуноглобулин M; LCM - вирус на лимфоцитен хориоменингит; RPR - бърз плазмореагивен тест; TPPA - *Treponema pallidum* аглутинационен партикуларен тест; VDRL - Изследователска лаборатория за венерически болести; VZV - варицела зостер вирус.

4.2. Енцефалити

Енцефалитът представлява инфекция на мозъчния паренхим, причиняващ абнормна мозъчна функция (увредена мозъчна дейност, поведение, смущения в говора, сетивни и двигателни увреждания). Независимо от напредъка на молекулярните методи за диагностика на инфекции на ЦНС, етиологичният агент често не може да бъде идентифициран. Иmunният статус, пътувания или други данни от анамнезата (ухапване от насекоми, контакт с животни, сексуални контакти и др.) би следвало да са насочващи при изследването на микробен причинител. Infectious Diseases Society of America (IDSA) използва ръководство с подробен списък на рисковите фактори и свързаните с тях специфични етиологични причинители (Tunkel AR 2008).

Диагнозата на специфични вирусни причинители на енцефалити се свежда обикновено до изследване на ликвор; в тези случаи изследването на материали от други места (системи) може да подпомогне етиологичната диагноза. Най-честият причинител на вирусни енцефалити е *herpes simplex virus (HSV)*, като в 90% това е *HSV-1*. Чувствителността и специфичността на амплификационните методи за диагностика (NAAT) за диагностика на

HSV- енцефалити е над 95% ; нови данни показват, че културелните методи за HSV от ликвор са били положителни в <5% от случаите (Debiasi RL 2004, Weil AA 2002). Данни за фалшивоположителни HSV- NAAT са в основата на препоръка за изследване на втора ликворна проба (3-7 дни) за повторно тестване, при съмнение за HSV- енцефалити (Tunkel AR 2008) . Чувствителността на NAAT в ликвор при ентеровирусни енцефалити е > 95% , а чувствителността на културелния метод е 65%-75% (от гърлен секрет и фецес) (Debiasi RL 2004). При деца се препоръчва допълнителни NAAT за изследване на ликвор за *parechoviruses* (Venkatesan A 2013). Поради липса на специфични данни за молекулярните методи, използвани за диагностика на други вирусни енцефалити, се препоръчва повторно молекулярно и серологично тестване. (Таблица 6)

Таблица 6. Лабораторна диагностика на енцефалити

Етиологичен агент	Диагностична процедура	Оптимален материал	Транспортни пособия и оптимално време за транспорт
Вируси			
<i>Herpes simplex virus</i>	HSV-1 and HSV-2 Тест за амплифициране на нуклеинови киселини	Ликвор	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа
<i>Enteroviruses</i> (неполиомиелитни)	Enterovirus Тест за амплифициране на нуклеинови киселини	Ликвор	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа
<i>Parechoviruses</i>	Parechovirus Тест за амплифициране на нуклеинови киселини	Ликвор	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа
<i>West Nile virus</i>	West Nile virus IgM антитела Тест за амплифициране на нуклеинови киселини	Ликвор/ Серум	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
Други <i>Arboviruses</i>	Вирус-специфични антитела IgM и IgG	Ликвор/ Серум	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
<i>Varicella zoster virus</i>	VZV Тест за амплифициране на нуклеинови киселини Вирус-специфични антитела IgM и IgG	Ликвор/Плазма Ливор/Серум	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
<i>Epstein-Barr virus</i>	Тест за амплифициране на нуклеинови киселини Вирус-специфични антитела IgM и IgG, EBNA	Ликвор/Плазма Ливор/Серум	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
<i>Cytomegalovirus</i>	Тест за амплифициране на нуклеинови киселини Вирус-специфични антитела IgM и IgG	Ликвор/Плазма Ливор/Серум	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
<i>Human herpesvirus 6</i>	Тест за амплифициране на нуклеинови киселини	Ликвор	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа
<i>JC virus</i>	Тест за амплифициране на нуклеинови киселини	Ликвор	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа
<i>Mumps virus</i>	Mumps virus антитела, IgM и IgG	Серум Ликвор	Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа
	Mumps културелно изследване и Тест за амплифициране на нуклеинови киселини	Ликвор Тампон с букален или орален секрет	Стерилен контейнер в лед, незабавно Вирусен транспортен сет в лед, незабавно

Таблица №6 (продължение)

Етиологичен агент	Диагностична процедура	Оптимален материал	Транспортни пособия и оптимално време за транспорт
<i>Measles (rubeold) virus</i>	Вирус-специфични антитела IgM и IgG Measles културелно изследване и Тест за амплифициране на нуклеинови киселини	Ливор/Серум Ликвор, урина Тампон с гърлен секрет	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа Вирусен транспортен сет в лед, незабавно
<i>Influenza virus</i>	Influenza virus директна имунофлуоресценция Тест за амплифициране на нуклеинови киселини	Назофарингеален смив или друга проба от дихателна система	Вирусен транспортен сет в лед, незабавно
<i>Adenovirus</i>	Adenovirus директна имунофлуоресценция, култивиране или Тест за амплифициране на нуклеинови киселини Adenovirus Тест за амплифициране на нуклеинови киселини	Назофарингеален смив или друга проба от дихателна система Ликвор/ Плазма	Вирусен транспортен сет в лед, незабавно Стерилен контейнер или вакутейнер, стайна температура, 2 часа;
<i>Rabiesvirus</i>	Rabies антиген при директна имунофлуоресценция Тест за амплифициране на нуклеинови киселини Rabies антитела	Кожна биопсия Слюнка Ликвор или серум	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
<i>LCM virus</i>	LCM антитела, IgM и IgG, IFA	Ликвор Серум	Затворен контейнер, EDTA вакутейнер, стайна температура, 2 часа; Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
Бактерии			
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Натривки и култури за киселинно устойчиви бактерии <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Тест за амплифициране на нуклеинови киселини (отрицателният резултат не изключва <i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	Ликвор (>5 mL) <i>Ликвор</i>	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа
<i>Bartonella spp</i>	<i>Bartonella spp</i> Тест за амплифициране на нуклеинови киселини <i>Bartonella spp</i> антитела, IgM и IgG	Ликвор/ Плазма Ликвор/ Серум	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа EDTA вакутейнер, стайна температура, 2 часа; Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> Тест за амплифициране на нуклеинови киселини <i>Mycoplasma pneumoniae</i> антитела, IgM и IgG	Ликвор/ материал от дихателна система Ликвор и/или серум	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
<i>Tropheryma whipplei</i> (Болест на Whipple)	<i>Tropheryma whipplei</i> Тест за амплифициране на нуклеинови киселини	Ликвор	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа

Таблица №6 (продължение)

Етиологичен агент	Диагностична процедура	Оптимален материал	Транспортни пособия и оптимално време за транспорт
<i>Listeria monocytogenes</i>	Препарат по Gram Аеробна хемокултура Листерийни антитела, РСК	Ликвор, кръв Ликвор/Серум	Стерилен контейнер, аеробна хемокултура, стайна температура, 2 часа Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
<i>Coxiella burnetii</i> (Q-треска)	<i>Coxiella burnetii</i> антитела, IgM и IgG Тест за амплифициране на нуклеинови киселини	Серум Цяла кръв	Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа EDTA вакутейнер, стайна температура, 2 часа
<i>Rickettsia rickettsia</i> (Петниста треска на Скалистите планини)	<i>Rickettsia spp</i> антитела, IgM и IgG Индиректна имунофлуоресценция <i>Rickettsia rickettsia</i> Директна имунофлуоресценция или Тест за амплифициране на нуклеинови киселини <i>Rickettsia rickettsia</i> Тест за амплифициране на нуклеинови киселини	Ликвор и/или серум Кожна биопсия от обрив Цяла кръв	Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа EDTA вакутейнер, стайна температура, 2 часа
<i>Ehrlichia chaffeensis</i> , <i>Anaplasma phagocytophilum</i>	<i>E. chaffeensis</i> , <i>A. phagocytophilum burnetii</i> антитела, IgM и IgG <i>E. chaffeensis</i> , <i>A. phagocytophilum burnetii</i> или Тест за амплифициране на нуклеинови киселини	Ликвор и/или серум Цяла кръв	Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа EDTA вакутейнер, стайна температура, 2 часа
Други: <i>B. burgdorferi</i> , <i>T. pallidum</i> , <i>Leptospira spp</i>	Виж табл. за менингити		
Фунги			
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Cryptococcus</i> антигенен тест	Ликвор/Серум	Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
<i>Cryptococcus gattii</i>	Оцветяване по Gram Аеробна бактериална култура Култура за гъбички	Ликвор	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа
<i>Coccidioides spp</i>	<i>Coccidioides</i> антитела, свързване на комплемента и имунодифузия Оцветяване и Култура за гъбички Хистологично изследване	Ликвор и/или Серум Ликвор, други материали Тъкан или формалин фиксирана тъкан	Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа
Паразити			
<i>Acanthamoeba spp</i> <i>Naegleria fowleri</i>	Свеж покривен препарат и препарат по Giemsa	Ликвор	Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа
	Хистологичен препарат	Ликвор, мозъчна тъкан ¹	Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа
	Култура	Ликвор, мозъчна тъкан ¹	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа
	<i>Acanthamoeba</i> антитела IFA ¹	Серум	Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
	<i>Acanthamoeba</i> ИФ оцветяване ¹	Мозъчна тъкан	Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа
	Хистологично оцветяване	Мозъчна тъкан	Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа

Таблица №6 (продължение)

Етиологичен агент	Диагностична процедура	Оптимален материал	Транспортни пособия и оптимално време за транспорт
<i>Balamuthia mandrillaris</i>	<i>Balamuthia</i> антитела, IFA ¹	Серум	Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
	<i>Balamuthia</i> PF оцветяване	Мозъчна тъкан	Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа
<i>Baylisascaris procyonis</i>	<i>B. procyonis</i> Антитела	Ликвор и/или Серум	Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
<i>Trypanosoma brucei spp</i>	Оцветяване по Giemsa	Ликвор, мозъчна тъкан ¹	Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа
		Кръв	EDTA вакутейнер стайна температура, 2 часа
<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Toxoplasma</i> Тест за амплифициране на нуклеинови киселини	Ликвор, серум, плазма	Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа, Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа, EDTA вакутейнер, стайна температура, 2 часа
	<i>Toxoplasma</i> антитела, IgM и IgG ^k	Ликвор и /или Серум	Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа, Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
	Оцветяване по Giemsa, хистология	Ликвор, мозъчна тъкан ¹	Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа
Приони			
Белост на Creutzfeldt-Jakob	14-3-3 протеин	Ликвор	Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа
	Neuron-specific енолаза	Ликвор	Затворен контейнер, стайна температура, 2 часа
	Рутинна хистология, имунологично оцветяване за приони	Формалин фиксирана мозъчна тъкан	Предварителна консултация с патолог
	Western blot за прионен протеин	Замразена мозъчна тъкан	Предварителна консултация с патолог
	PrP gene секвениране	Кръв, други тъкани	EDTA вакутейнер стайна температура, 2 часа Стерилен контейнер, стайна температура, 2 часа

Съкращения: CMV - цитомегаловирус; DFA - директно флуоресцентно антитяло; EBNA - Epstein-Barr ядрен антиген; EBV - вирус Epstein-Barr; EDTA - етилендиаминтетраоцетна киселина; HHV-6 - човешки херпесвирус тип 6; HSV - вирус на херпес симплекс; IFA - индиректно флуоресцентно антитяло; IgG - имуноглобулин G; IgM - имуноглобулин M; ИНС - имунохистохимия; IIF - непряко имунофлуоресцентно антитяло; LCM - вирус на лимфоцитен хориоменингит; VCA - вирусен капсиден антиген; WNV - вирус на Западен Нил.

4.2. Фокални инфекции на мозъчния паренхим

Фокалните инфекции на мозъчния паренхим започват като възпаление, което прогресира до некроза, оградена от фибозна капсула. Два са основните механизма в патогенезата на инфекциите на мозъчния паренхим: (1) Разпространение по съседство (отитис медиа, синусит, мастоидит, инфекции на зъби), черепномозъчни травми, неврохирургични усложнения, или (2) Хематогенен механизъм на разпространение (от кожни, дихателни, инфекции в малък таз, интра-абдоминални инфекции, ендокардити). Мозъчният абсцес при имунокомпетентни пациенти обикновено се причинява от бактерии (Таблица 7). При

пациенти с имунен дефицит, тези инфекции се причиняват от широк спектър микроорганизми.

Таблица 7. Лабораторна диагностика на фокални мозъчни инфекции

Етиологичен агент	Диагностична процедура	Оптимален материал	Транспортни пособия и оптимално време за транспорт
Бактерии			
Аероби: <i>Streptococcus, Staphylococcus, Enterobacteriaceae, Pseudomonas, Haemophilus, Listeria spp</i> Анаероби: <i>Bacteroides, Fusobacterium, Prevotella, Actinomyces, Clostridium, Propionibacterium spp</i>	Оцветяване по Грам Аеробни и анаеробни бактериални култури	Аспират от абсцесно съдържимо, Тъкан	Стерилен анаеробен контейнер, Стайна температура, 2 часа
<i>Nocardia spp</i>	Оцветяване по Грам, Оцветяване за киселинно устойчиви бактерии Аеробна бактериална култура (култивира се 7 дни)	Аспират от абсцесно съдържимо, Тъкан	Стерилен контейнер, Стайна температура, 2 часа
	Хистология (Оцветяване по Грам)	Тъкан	Затворен контейнер, Стайна температура, 2 часа
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Оцветяване за киселинно устойчиви бактерии Култури за киселинно устойчиви бактерии	Аспират от абсцесно съдържимо (не тампони,) Тъкан	Стерилен контейнер, Стайна температура, 2 часа
	Хистология (Оцветяване за киселинно устойчиви бактерии)	Тъкан	Затворен контейнер, Стайна температура, 2 часа
	<i>M. tuberculosis</i> Тест за амплификация на нуклеинови киселини ^a	Аспират, Тъкан	Стерилен контейнер, Стайна температура, 2 часа
Фунги			
<i>Candida spp Cryptococcus spp Aspergillus spp Zygomycetes (Rhizopus, Mucor spp) Scedosporium apiospermum Trichosporon spp Trichoderma spp Dematiaceous molds (Cladophialophora bantiana, Bipolaris spp, Exophiala spp Endemic dimorphic fungi</i>	Оцветен микроскопски препарат, Култура за гъбички, Хистология	Аспират от абсцесно съдържимо, Тъкан Тъкан	Стерилен контейнер, Стайна температура, 2 часа
	Оцветяване Mucicarmine за <i>Cryptococcus</i>		Затворен контейнер, Стайна температура, 2 часа
Паразити			
<i>Toxoplasma gondii</i>	<i>Toxoplasma</i> Тест за амплификация на нуклеинови киселини ^a	Аспират от абсцесно съдържимо, Тъкан	Стерилен контейнер, Стайна температура, 2 часа
	<i>Toxoplasma</i> антитела, IgM and IgG ^b	Серум	Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
	Оцветяване по Giemsa Хистология	Аспират от абсцесно съдържимо, Тъкан	Затворен контейнер, Стайна температура, 2 часа, с Formalin
<i>Taenia solium (neurocysticercosis)</i>	<i>T solium</i> антитела, IgG, ELISA, потвърдителен тест Western blot ^c Хистология ^d	Серум	Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
		Мозъчна тъкан	Затворен контейнер, Стайна температура, 2 часа, с Formalin

Таблица 7 (продължение)

Етиологичен агент	Диагностична процедура	Оптимален материал	Транспортни пособия и оптимално време за транспорт
<i>Acanthamoeba spp</i>	Свеж покривен препарат Оцветяване по Giemsa	Аспират от абсцесно съдържимо, Тъкан	Стерилен контейнер, Стайна температура, 2 часа
	Хистология (trichrome stain)	Аспират от абсцесно съдържимо, Тъкан	Стерилен контейнер, Стайна температура, 2 часа
	Култура	Аспират от абсцесно съдържимо, Тъкан	Стерилен контейнер, Стайна температура, 2 часа
	<i>Acanthamoeba</i> антитела, IFA ^e	Серум	Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
	<i>Acanthamoeba</i> IIF метод	Мозъчна тъкан	Затворен контейнер, Стайна температура, 2 часа
	Giemsa	Аспират от абсцесно съдържимо, Тъкан	Затворен контейнер, Стайна температура, 2 часа
<i>Balamuthia mandrillaris</i>	Хистология (trichrome stain)	Мозъчна тъкан	Затворен контейнер, Стайна температура, 2 часа, с Formalin
	<i>Balamuthia</i> антитела, IFA ^e	Серум	Вакутейнер за отделяне на серум, стайна температура, 2 часа
	<i>Balamuthia</i> IIF метод	Мозъчна тъкан	Затворен контейнер, Стайна температура, 2 часа

Съкращения: ELISA- ензимно-свързан имуносорбентен анализ; IFA - индиректно флуоресцентно антитяло; IgG - имуноглобулин G; IgM - имуноглобулин M; IIF - непряко имунофлуоресцентно антитяло.

4.4. Шънтови инфекции на ЦНС

Шънтовете се поставят за отвеждане на ликвора при лечение на хидроцефалия.

Проксималната част на шънтовото устройство е поставено в мозъчния вентрикул, или в субарахноидалното пространство. Дисталната му част може да бъде отведена в телесното пространство (перитонеално, съдово или плеврално) или извън тялото . В тези случаи 5% до 15 % от шънтовете биват инфектирани (Таблица 8). Възможните пътища за контаминирането им включват контаминиране при поставяне на шънта, контаминиране от дисталната част (ретроградно), разкъсване на кожата над шънта или хематогенно дисеминиране. Когато шънтовото устройство завършва във васкуларното пространство (вентрикуло-атриален шънт), винаги трябва да се вземат хемокултури за микробиологично изследване. Повечето шънтови инфекции на ЦНС се причиняват от бактерии. При пациенти с имунен дефицит, или пациенти получаващи парентерално хранене, стероиди или широкоспектърни антибиотици, причинители могат да бъдат и Fungi . Култивиране на шънтовото устройство или части от дренажи , след отстраняването им, не се препоръчва, освен при пациенти с клинични данни за инфекция на ЦНС (Tunkel AR 2017).

Таблица 8. Лабораторна диагностика на шънтови инфекции на ЦНС

Етиологичен агент	Диагностична процедура	Оптимален материал	Транспортни пособия и оптимално време за транспорт
Бактерии			
Аероби: <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Corynebacterium spp</i> Анаероби: <i>Cutibacterium (Propionibacterium) acnes</i>	Оцветяван по Gram Аеробна и анаеробна бактериална култура (култивира се 14 дни за <i>S. Acnes</i>)	Ликвор	Стерилен анаеробен контейнер, Стайна температура, незабавно
<i>Mycobacterium spp</i> рядко	Препарат за киселинно устойчиви бактерии Култура за киселинно устойчиви бактерии	Ликвор (5 ml)	Стерилен контейнер, Стайна температура, 2 часа
Фунги			
<i>Candida spp</i> , други фунгиг	Оцветяване за гъбички Култура за гъбички	Ликвор	Стерилен контейнер, Стайна температура, 2 часа

4.5. Субдурален емпием, Епидурален абсцес и Супуративен вътречерепен Тромбофлебит

Субдуралният интракраниален емпием и епидуралният абсцес са спешни неврохирургични състояния, най- често причинени от бактерии (*Streptococci*, *Staphylococci*, аеробни Грам-отрицателни бактерии, анаеробни бактерии, често с полимикробна етиология (Таблица9). *Mycobacterium sp.* и гъбичките рядко се изолират от подобни инфекции. Предразполагащите фактори включват: синусити, отитис медиа , мастоидит, травма на главата, субдурален хематом и менингит (при деца) .

Патогенезата на спиналния епидурален абсцес включва хематогенен път на разпространение на инфекцията (от инфекции на кожата, инфекции на отделителната система, на устната кухина, мастоидит, инфекции на дихателна система), или директно попадане на микробния причинител (остеомиелит на гръбначния стълб , *discitis*), травма или усложнения след процедури (хирургични интервенции, биопсия, лумбална пункция, анестезия) . Спиналният епидурален абсцес обикновено се причинява от *Staphylococci* , *Streptococci*, аеробни Грам-отрицателни бактерии и анаеробни бактерии. *Nocardia*, *Mycobacterium* и гъбичките също могат да причинят спинален епидурален абсцес. Спиналният субдурален емпием е подобен на спиналния епидурален абсцес в клиничното протичане и микробни причинители.

Магнитният резонанс е оптималното диагностично изследване при супуративен вътречерепен тромбофлебит. Микробният причинител може да бъде изолиран от ликвор и хемокултура. Причинителите на вътречерепен тромбофлебит са сходни с микробните причинители на епидурален абсцес и субдурален интракраниален емпием. Емпиричната антимикуробна терапия обикновено се основава на клиничното състояние на болния.

Таблица 9. Лабораторна диагностика на субдурален емпием, епидурален абсцес и супуративен вътречерепен тромбофлебит

Етиологичен агент	Диагностична процедура	Оптимален материал	Транспортни пособия и оптимално време за транспорт
Бактерии			
Аероби: <i>Streptococcus, Enterococcus, Staphylococcus, Enterobacteriaceae, Haemophilus, Pseudomonas spp</i> Анаероби: <i>Peptostreptococcus, Veillonella, Bacteroides, Fusobacterium, Prevotella spp, Cutibacterium (Propionibacterium) acnes</i> <i>Nocardia spp</i> <i>Mycobacterium spp</i>	Оцветяван по Gram Аеробна и анаеробна бактериална култура Оцветяване по Gram, модифициран метод за оцветяване на киселинно устойчиви бактерии, Аеробна бактериална култура (култивира се 7 дни) Препарат за киселинно устойчиви бактерии Култура за киселинно устойчиви бактерии Тест за амплификация на нуклеинови киселини (Рядко е възможен)	Аспират от гноен материал (Никога не използвай тампони) Аспират от гноен материал Аспират от гноен материал	Стерилен анаеробен контейнер, Стайна температура, незабавно Стерилен анаеробен контейнер, Стайна температура, незабавно Стерилен контейнер, Стайна температура, 2 часа
Фунги			
<i>Candida spp</i> , други фунги	Оцветяване за гъбички Култура за гъбички	Аспиратот гноен материал	Стерилен контейнер, Стайна температура, 2 часа

Литература:

1. Christie LJ, Loeffler AM, Honarmand S, et al. Diagnostic challenges of central nervous system tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:1473-5.
2. Garg RK. Tuberculosis of the central nervous system. *Postgrad Med J* 1999; 75:133-40.
3. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, et al. Multicenter evaluation of Biofire Filmarray meningitis/encephalitis panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol* 2016; 54:2251-61.
4. Hanson KE. The First fully automated molecular diagnostic panel for meningitis and encephalitis: how well does it perform, and when should it be used? *J Clin Microbiol* 2016; 54:2222-4.
5. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al; Infectious Diseases Society of America. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 47:303-27.
6. DeBiasi RL, Tyler KL. Molecular methods for diagnosis of viral encephalitis. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17:903-25, table of contents.

7. Weil AA, Glaser CA, Amad Z, Forghani B. Patients with suspected herpes simplex encephalitis: rethinking an initial negative polymerase chain reaction result. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1154-7.

Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al; International Encephalitis Consortium. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1114-28.

Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al; 2017 Infectious Diseases Society of America's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Clin Infect Dis* 2017; 64:e34-65.