

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Оганесян¹ А. Н., Воропаева¹ Е. А., Мельникова² А. А., Миронов¹ А. Ю., Егорова¹ Е. А., Урбан¹ Ю. Н.,
Гречишникова¹ О. Г., Метельская¹ В. А., Воропаев¹ А. Д.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ГНОЙНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА

¹ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» им. Г. Н. Габричевского»,
Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

²Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 127994, Москва,
Россия

По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире регистрируется около 1 млн случаев гнойных бактериальных менингитов, из которых 200 тыс. случаев заканчиваются летально. ГБМ - полиэтиологичны, что делает задачу по определению возбудителя - основной при организации эпидемиологического надзора, схемы лечения, планировании профилактических и противоэпидемических мероприятий. Основное влияние на это оказывает качество лабораторной диагностики. При низкой результативности лабораторной диагностики могут быть снижены истинные показатели заболеваемости менингитами различной этиологии. Работа проведена с целью оценки эффективности используемых лабораторных методов при индикации приоритетных возбудителей ГБМ: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*; в рамках выполнения Программы по дозорному эпиднадзору за инвазивными бактериальными заболеваниями (ИБЗ), осуществляемой Европейским региональным бюро ВОЗ в ряде стран Европейского (Украина, Беларусь), Закавказского (Азербайджан, Армения, Грузия), Азиатского (Узбекистан, Кыргызстан, Казахстан) регионов в период 2010-2017 гг. Исследовано 2893 пробы клинического материала (СМЖ, кровь), полученного от пациентов с менингеальным синдромом культуральным методом, РАЛ, ИХ-тест (BinaxNOW), ПЦР (рутинная и в реальном времени), применявшихся для индикации и идентификации *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*. При идентификации возбудителей ГБМ ПЦР результативнее культурального метода в 5 раз при детекции *N. meningitidis*; в 3 раза при детекции *S. pneumoniae*; в 4 раза при детекции *H. influenzae b*. ИХ-тест и РАЛ, позволяют повысить идентификацию возбудителей ГБМ для *N. meningitidis* - на 35,6%; *S. pneumoniae* - на 67%; *H. influenzae b* - на 19,2%, возможна их постановка в полевых условиях и в эпидочаге в случае необходимости. Бактериологическим лабораториям при работе с клиническим материалом от пациентов с диагнозом ГБМ целесообразно дополнять культуральный метод микробиологической диагностики РАЛ, ИХ-тестом или ПЦР.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*; *Neisseria meningitidis*; *Haemophilus influenzae b*; реакция агглютинации латекса; ПЦР; ПЦР-РВ; иммунохроматографический тест; ВОЗ; гнойные бактериальные менингиты.

Для цитирования: Оганесян А. Н., Воропаева Е. А., Мельникова А. А., Миронов А. Ю., Егорова Е. А., Урбан Ю. Н. и др. Эффективность методов лабораторной диагностики гнойного бактериального менингита. Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (2): 117-121. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-2-117-121>

Oganesyan A.N.¹, Voropaeva E.A.¹, Mel'nikova A.A.², Mironov A.Yu.¹, Egorova E.A.¹, Urban Yu.N.¹, Grechishnikova O.G.¹, Metel'skaya V.A.¹, Voropaev A.D.¹

EFFICACY OF LABORATORY METHODS OF DIAGNOSTIC OF PURULENT BACTERIAL MENINGITIS

¹Federal State Institution of Science «Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology», of
Federal Service of Surveillance on Consumer' Rights Protection and Human Wellbeing;

²Federal Service of Surveillance on Consumer' Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow

According to the World Health Organization, every year about 1 million cases of purulent bacterial meningitis (PBM) are registered in the world, of which 200 thousand cases end in death. Bacterial meningitis is polyethiologic, which makes the task of determining the pathogen the main in the organization of epidemiological surveillance, treatment regimens, planning of preventive and anti-epidemic measures. The quality of laboratory diagnostics has a key influence on this. The true incidence of meningitis of different etiology can be altered at low-efficiency laboratory diagnostics. This work was carried out to assess the effectiveness of existing laboratory methods for the detection of PBM pathogens: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis*; as a part of the programme on sentinel surveillance of invasive bacterial diseases (IBD) carried out by the WHO regional office for Europe in a number of countries in Europe (Ukraine, Belarus), Transcaucasia (Azerbaijan, Armenia, Georgia), Asia (Uzbekistan, Kyrgyzstan, Kazakhstan) in the period 2010-2017. 2893 samples of clinical material (CSF and blood) obtained from patients with the meningeal syndrome were studied by four diagnostic methods: cultural method, latex-agglutination test, immunochromatographic test (BinaxNOW), PCR (conventional and real-time), used to identify the following pathogens: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. When identifying the causative agents of BM, PCR more effective than culture method is 5 times in detecting *N. meningitidis*; 3 times in the detection of *S. pneumoniae*; 4 times the detection of *H. influenzae b*. Latex-agglutination test and immunochromatographic test allow to increase the identification of pathogens of BM for *N. meningitidis* - by 35.6%; *S. pneumoniae* - by 67%; *H. influenzae b* - by 19.2%, it is possible to set them in the field and at the epidpoint if necessary. When working with clinical material from patients diagnosed with GBM, it is advisable for bacteriological laboratories to complement the culture method of microbiological diagnosis of latex-agglutination test, immunochromatographic test or PCR.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*; *Neisseria meningitidis*; *Haemophilus influenzae b*; latex agglutination reaction; PCR; real-time PCR; immunochromatographic test; WHO; purulent bacterial meningitis.

For citation: A. N. Oganessian, E. A. Voropaeva, A. A. Mel'nikova, A. Yu. Mironov, E. A. Egorova, Yu. N. Urban, et al. Efficacy of laboratory methods of diagnostic of purulent bacterial meningitis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2019; 64 (2): 117-121 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821.0869-2084-2019-64-2-117-121>

For correspondence: Oganessian A.N., PHD student; e-mail: oganesyan.ayk@gmail.com

Information about authors:

A. N. Oganessian, <https://orcid.org/0000-0002-0826-919X>
E. A. Voropaeva, <https://orcid.org/0000-0002-0463-0136>
A. A. Mel'nikova, <https://orcid.org/0000-0002-5651-1331>
A. Yu. Mironov, <http://orcid.org/0000-0002-8544-5230>
E. A. Egorova, <https://orcid.org/0000-0003-1096-4324>
Yu. N. Urban, <https://orcid.org/0000-0003-3826-6026>
O. G. Grechishnikova, <https://orcid.org/0000-0002-0999-836X>
V. A. Metel'skaya, <https://orcid.org/0000-0002-4806-3823>
A. D. Voropaev <https://orcid.org/0000-0002-6431-811X>

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study was conducted as part of a sentinel program for invasive bacterial diseases, funded by WHO.

Received 23.10.2018
Accepted 01.11.2018

Введение. Гнойные бактериальные менингиты (ГБМ) – тяжёлые инфекционные заболевания, приоритетными патогенами которых являются *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, характеризующиеся воспалением оболочек мозга, ведущие к значительной заболеваемости и смертности во всем мире [14].

Благодаря проводимой иммунопрофилактике заболеваемость менингитом в мире снижается, хотя сохраняется высокая смертность, многие больные теряют трудоспособность из-за несвоевременной диагностики болезни. В России более половины случаев ГБМ остаются этиологически нерасшифрованными. *H. influenzae* и *S. pneumoniae* могут вызывать бронхит, средний отит, синусит, пневмонию, артрит, эндокардит, остеомиелит, перикардит, целлюлит у иммунокомпрометированных лиц. *N. meningitidis* вызывает генерализованные формы менингококковой инфекции, в том числе менингит. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно в мире регистрируется около 1 млн случаев ГБМ, из которых 200 тыс. случаев заканчиваются летально. За период 2010-2017 гг. в РФ показатель заболеваемости ГБМ снизился с 2,2 (2010 г.) до 1,5 (2017 г.) на 100 тыс. населения, генерализованными формами менингококковой инфекции (ГФМИ) – снизился с 1,0 (2010 г.) до 0,49 (2017 г.) 100 тыс. населения, ГБМ неменингококковой и неясной этиологии (ГБМНМИНЭ) – снизился с 1,2 (2010 г.) до 1,03 (2017 г.) на 100 тыс. населения [1, 5, 6].

ГБМ – полиэтиологичное заболевание, вызываемое различными видами патогенных и условно-патогенных бактерий. Это делает индикацию этиологического агента ГБМ основной процедурой при организации эпидемиологического надзора, схемы лечения, планировании профилактических и противоэпидемических мероприятий. Качество и результативность лабораторной диагностики влияют на достоверность расшифровки этиологической структуры ГБМ. Низкая результативность лабораторной диагностики ГБМ может занижать истинные показатели заболеваемости менингитами различной

этиологии. В 2017 году в РФ из 2217 случаев ГБМ и ГФМИ удалось этиологически расшифровать 1163 случаев (52,5%). В этиологической структуре расшифрованных случаев преобладали *N. meningitidis* (41%), далее по частоте выделения следовал *S. pneumoniae* (32%) и *H. influenzae* (11%). На долю прочих возбудителей ГБМ приходилось 17% [1, 5, 6].

Ведущая роль в постановке этиологического диагноза заболеваний, вызываемых *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* принадлежит микробиологической диагностике, которая направлена на выделение и идентификацию возбудителя, определение его чувствительности к антимикробным препаратам. Микробиологическая диагностика проводится культуральным и экспресс-методами. Культуральный метод является ведущим методом микробиологической диагностики ГБМ. Поскольку, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* имеют сложные питательные потребности и требуют для своего выделения применения обогащенных питательных сред, таких как сывороточный, кровяной, шоколадный агар, и сложных условий культивирования (создание капнофильных условий в CO₂-инкубаторе или в эксикаторе с зажжённой свечой), процент их положительных обнаружений в исследуемом материале может быть невелик [4].

Работа проведена в рамках выполнения Программы по дозорному эпиднадзору за инвазивными бактериальными заболеваниями (ИБЗ), вызываемыми *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, осуществляемой Европейским региональным бюро ВОЗ в ряде стран Европейского (Украина, Беларусь), Закавказского (Азербайджан, Армения, Грузия), Азиатского (Узбекистан, Кыргызстан, Казахстан) регионов в период 2010-2017 гг. Эпидемиология ГБМ в указанных странах до сих пор продолжает оставаться недостаточно изученной.

Цель работы - оценка эффективности используемых лабораторных методов диагностики при выявлении приоритетных возбудителей ГБМ: *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*.

Материал и методы. Исследованы 2893 образца клинического материала (СМЖ, кровь), полученного

от пациентов с менингеальным синдромом. Для микробиологической диагностики с целью выявления *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* использован культуральный метод, латекс-агглютинация (РАЛ), иммунохроматография (ИХ) (BinaxNOW), ПЦР (рутинная и в реальном времени) [7, 13].

Культуральным методом исследовали все пробы спинномозговой жидкости (СМЖ) и крови при развитии септицемии. Исследуемый материал заседали на обогащённые питательные среды: колумбийский агар с добавлением 5% дефибринированной крови барана или лошади, «шоколадный агар» на основе сухого гемоглобина, с добавлением ростовой добавки, содержащей никотинадениндинуклеотид (НАД, V фактор) и гемин (X фактор) (Oxoid, Великобритания). Посевы инкубировали в термостате при 37° С в течение 24-48 ч в атмосфере, содержащей 5% CO₂. Для создания капнофильных условий использовали анаэробостаты (Oxoid, Великобритания) и газогенераторную систему (Oxoid, Великобритания). Выделение чистой культуры возбудителя и её идентификацию проводили общепринятыми методами [2, 3].

Для постановки реакции агглютинации латекса (РАЛ) использован набор Pastorex Meningitis (Bio-Rad, США). Принцип РАЛ заключается в следующем: антиген, содержащийся в тестируемом образце, идентифицируется с использованием частиц латекса, покрытых специфичными гомологичными антителами. В присутствии гомологичного антигена частицы латекса агглютинируют, а при его отсутствии, они остаются в виде гомогенной суспензии. Данный набор специфичен для *N. meningitidis* серогрупп А, С, Y/W; *N. meningitidis* серогруппы В; *E. coli* K₁; *H. influenzae* тип b; *S. pneumoniae*; *S. agalactiae*. Чувствительность и специфичность данного набора для *N. meningitidis* серогруппы А составляет 87 и 93%, соответственно, для *N. meningitidis* серогруппы W - 85 и 97%, соответственно, для *N. meningitidis* серогруппы С - 80 и 94,4%, соответственно. В странах менингитного пояса Африки РАЛ является единственной возможностью быстрой диагностики возбудителя менингита [9].

Иммунохроматографический тест (ИХ) BinaxNOW является экспресс-тестом для качественной детекции антигена *S. pneumoniae* в образцах СМЖ, полученных от пациентов с симптомами менингита. ИХ-тест в сочетании с культуральным методом предназначен для экспресс-диагностики пневмококкового менингита. ИХ-тест проводится на мембране, для выявления растворимого антигена пневмококка в СМЖ. Кроличьи антитела к антигену *S. pneumoniae* адсорбированы в виде полосы на нитроцеллюлозной мембране в зоне чтения результата пациента. Козья антиглобулиновая сыворотка против IgG кролика адсорбирована на той же мембране в виде второй полосы (контрольная линия). Кроличьи антитела к антигену *S. pneumoniae* вместе с антивидовыми антителами, конъюгированные с окрашенными частицами для визуализации, нанесены на волокнистую инертную подложку и высушены. Подложка, содержащая конъюгат и мембранная полоска соединены для формирования тест-полоски. Данная тест-полоска вмонтирована в кассету в форме открывающейся книжки, имеющую лунку

для внесения тампона с исследуемым в ИХ-тесте образцом, расположенную на противоположной стороне кассеты. Результаты ИХ-теста интерпретируются по наличию или отсутствию визуально различимых окрашенных линий от розового до пурпурного цвета. Положительный результат, регистрируемый спустя 15 мин, в зависимости от концентрации антигена, присутствующего в тестируемом образце, включает выявление двух окрашенных линий в зоне чтения результата тестирования пациента. Отрицательный результат, читаемый также через 15 минут, даёт только одну окрашенную контрольную линию, свидетельствуя о том, что антиген *S. pneumoniae* в тестируемом образце не обнаружен. Отсутствие окрашенной контрольной линии, вне зависимости от наличия или отсутствия окрашенной линии в зоне чтения результата пациента, свидетельствует о недействительности проведённого теста. Чувствительность и специфичность BinaxNOW составляют от 95,4 до 100% и от 98,6 до 100%, соответственно [10–12].

Молекулярно-генетические методы исследования. Экстракцию ДНК из СМЖ осуществляли с помощью коммерческого набора для выделения ДНК QIAmp DNA Mini Kit (Qiagen, США), согласно протоколу производителя. Для экстракции хромосомальной ДНК из культур бактерий использован метод кипячения.

Видовую детекцию *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, определение серогруппы *N. meningitidis* и серовара *H. influenzae*, осуществляли с помощью ПЦР-РВ. Использованы последовательности праймеров и флуоресцентно меченные зонды, рекомендованные руководством ВОЗ [13].

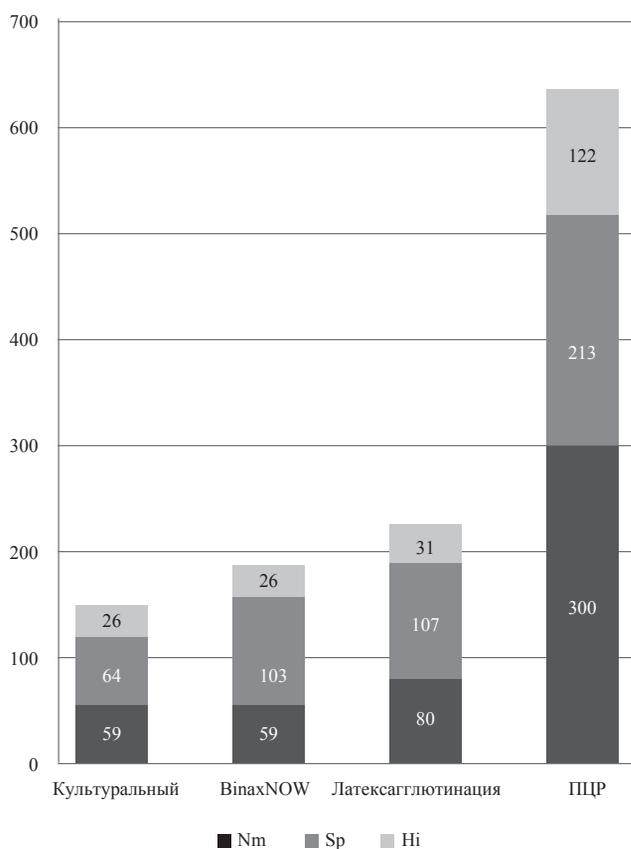
Для определения серогруппы или серовара *S. pneumoniae* применён метод мультиплексной ПЦР-РВ и мультиплексная ПЦР (мПЦР) с детекцией в агарозном геле. Амплификацию с детекцией в режиме реального времени проводили в амплификаторе ABI 7500 (Applied Biosystems, США). Продукты амплификации визуализировали на трансиллюминаторе ECX-20L (Vilber Lourmat, Германия). Последовательности праймеров и протоколы реакций доступны на веб-сайте CDC, США (<http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/pcr>).

Воспроизводимость. Все эксперименты повторяли не менее 3 раз, в том числе выращивание штаммов, выделение ДНК, детекцию продукта.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение. При исследовании 2893 образцов клинического материала получены следующие результаты. С использованием культурального метода чистая культура возбудителя выделена и идентифицирована в 149 пробах (5,2%). Среди клинических изолятов идентифицированы: *N. meningitidis* – 59 проб; *S. pneumoniae* – 64 пробы; *H. influenzae* b – 26 проб.

Применение набора BinaxNOW позволило повысить количество этиологически расшифрованных проб до 188 (6,5%) за счёт увеличения количества выявленных *S. pneumoniae* на 60%. Количество положительных образцов исследуемого материала от



Сравнительная оценка методов лабораторной диагностики ГБМ

пациентов, содержащих *S. pneumoniae* составило 103 (3,6%).

При использовании дополнительно РАЛ количество положительных в отношении искомым возбудителей проб возросло до 218 (7,5%). В положительных пробах клинического материала определены: *N. meningitidis* – 80 проб (2,8%); *S. pneumoniae* – 107 проб (3,7%); *H. influenzae b* – 31 проба (1,1%).

Применение ПЦР повысило детекцию возбудителей ГБМ в пробах до 635 (22%). В положительных пробах клинического материала определены: *N. meningitidis* – 300 проб (10,4%); *S. pneumoniae* – 213 проб (7,4%); *H. influenzae b* – 122 проб (4,2%).

Сравнительный анализ эффективности методов лабораторной диагностики ГБМ представлены на рисунке.

Основной задачей при организации эпидемиологического надзора, схемы лечения, планировании профилактических и противоэпидемических мероприятий при ГБМ является идентификация возбудителя, в связи с полиэтиологичностью данного заболевания.

Культуральный метод исследования является «золотым стандартом», который позволяет выделить и идентифицировать чистую культуру возбудителя, определить его чувствительность к антибиотикам, провести внутривидовую идентификацию с целью эпидемического маркирования, депонировать инте-

ресные клинические изоляты в национальные и др. коллекции штаммов. Однако, культуральный метод дорогостоящ и длителен. Он требует наличия хорошо оснащённой бактериологической лаборатории, располагающей широким набором дорогих элективных, дифференциально-диагностических и др. питательных сред, тест-систем для идентификации, реагентов, лабораторного оборудования (анаэробостаты, CO₂-инкубаторы и др.), высоко квалифицированного врачебного и лаборантского персонала. Выполнение бактериологических исследований в полевых условиях вызывает определённые затруднения.

Бактериологическим методом чистая культура возбудителя нами выделена и идентифицирована лишь в 149 пробах (5,2%), что объясняется низкой устойчивостью исследуемых данных возбудителей в окружающей среде, их требовательностью к условиям культивирования и питательным средам, частым началом эмпирической антибиотикотерапии до взятия материала от пациента на исследование.

Настоящее исследование показало, что использование ИХ-теста и РАЛ позволяет повысить идентификацию приоритетных патогенов ГБМ для *N. meningitidis* – на 35,6%; *S. pneumoniae* – на 67%; *H. influenzae b* – на 19,2%. Важно отметить, что проведение ИХ-теста и РАЛ возможно в полевых условиях, поскольку не требует специального лабораторного оборудования, за исключением готовых наборов, специальных навыков у исследователя (имеются доступные инструкции). Кроме того, ИХ-теста и РАЛ выявляют даже нежизнеспособные и разрушенные формы микроорганизмов, что актуально в условиях раннего начала антибиотикотерапии.

Наиболее эффективным методом идентификации в данном исследовании является ПЦР. Необходимо учитывать, что ПЦР, требует наличия специального оборудования и реактивов, специальных навыков и умений у исследователя, длительной пробоподготовки (за исключением direct ПЦР). ПЦР позволяет определить довольно малые и нежизнеспособные концентрации возбудителя в биологических средах пациента и имеет высокую чувствительность и специфичность.

Выводы. При идентификации возбудителей ГБМ ПЦР результативнее культурального метода в 5 раз при детекции *N. meningitidis*; в 3 раза при детекции *S. pneumoniae*; в 4 раза при детекции *H. influenzae b*.

ИХ-тест и РАЛ, позволяют повысить идентификацию возбудителей ГБМ для *N. meningitidis* – на 35,6%; *S. pneumoniae* – на 67%; *H. influenzae b* – на 19,2%, возможна их постановка в полевых условиях и в эпидочаге в случае необходимости.

Бактериологическим лабораториям при работе с клиническим материалом от пациентов с диагнозом ГБМ целесообразно дополнять культуральный метод микробиологической диагностики РАЛ, ИХ-тестом или ПЦР.

Для повышения выявления патогенов ГБМ в исследуемом клиническом материале оптимально сочетание культурального метода с ПЦР, РАЛ, ИХ.

Финансирование. Исследование проведено в рамках программы по дозорному эпиднадзору за инвазив-

ными бактериальными заболеваниями, при финансировании ВОЗ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 8-14 см. REFERENCES)

1. Информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации»; 2018.
2. Лабинская А.С., Блинкова Л.П., Ещенко А.С., ред. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований. 2-е издание. СПб: Лань; 2017.
3. Меньшиков В.В., ред. Методики клинических лабораторных исследований: справочное пособие в 3-х томах. Том. 3. М.: ООО «Лабора»; 2009.
4. Миронов А.Ю., Воробьев А.А. Патогенные кокки. М.: Издательский дом «Русский врач»; 2000.
5. Миронов А.Ю., Савицкая К.И., Воробьев А.А. Условно-патогенные микроорганизмы при гнойно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов и менингитах. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2001; 2: 21-5.
6. Миронов А.Ю., Савицкая К.И., Воробьев А.А., Нестерова М.В. Микрофлора при заболеваниях ЛОР-органов и нервной системы у больных региона Московской области. *Вестник оториноларингологии*. 2001; 4: 31-5.
7. МУК 4.2.1887-04 «Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов: Методические указания». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2005.
8. Data from the website of the European Committee for Testing for Sensitivity to Antibiotics. Available at: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.1_Breakpoint_Tables.pdf
9. <http://www.who.int/iris/handle/10665/70765>
10. Kennedy U., Bestmana A., Kamaub C., Dominique A. Caugant, Greigd J. Evaluation of Pastorex meningitis kit performance for the rapid identification of *Neisseria meningitidis* serogroup C in Nigeria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2016; 110:381-5.
11. Luis Molinos, Rafael Zalacain, Rosario Menendez, Soledad Reyes, Alberto Capelastegui, Catia Cilloniz et al. Sensitivity, Specificity, and Positivity Predictors of the Pneumococcal Urinary Antigen Test in Community-Acquired Pneumonia. *Annals ATS*. 2015; 12 (10):1482-9.
12. Nobuyuki Horita, Naoki Miyazawa, Ryota Kojima, Naoko Kimura, Miyo Inoue, Yoshiaki Ishigatsubo et al. Sensitivity and specificity of the Streptococcus pneumoniae urinary antigen test for unconcentrated urine from adult patients with pneumonia: A meta-analysis. *Respirology*. 2013; 18: 1177-83.
13. Samra Z., Shmueli H., Nahum E., Paghis D., Ben-Ari J. Use of the NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of pneumococcal meningitis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 45(4):237-40.
14. WHO MANUAL, 2nd ed. Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. WHO/IVB.11.09.-2011. Available at: <http://www.who.int/iris/handle/10665/70765>
15. World Health Organization (WHO). Meningococcal meningitis: Fact sheet 2017 [updated December 2017; cited 2017 November 9]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/>

REFERENCES

1. Informational and analytical review «Meningococcal infection and purulent bacterial meningitis in the Russian Federation»; 2018. (in Russian)
2. Labinskaya A.S., Blinkova L.P., Eschena A.S., eds. Private medical microbiology with the technique of microbiological research. 2nd ed., rev. St.Petersburg: Lan'; 2017. (in Russian)
3. Men'shikov V.V., ed. Methods of clinical laboratory studies: a reference guide in 3 volumes. Tom. 3. Moscow: Labora; 2009. (in Russian)
4. Mironov A.Yu., Vorob'yev A.A. Pathogenic cocci [Patogennyye kokki]. Moscow: Russkiy vrach; 2000. (in Russian)
5. Mironov A.Yu., Savitskaya K.I., Vorob'yov A.A. Conditionally pathogenic microorganisms in inflammatory diseases of the upper respiratory tract and meningitis *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2001; 2: 21-5. (in Russian)
6. Mironov A.Yu., Savitskaya K. I., Vorob'yov A.A., Nesterova M.V. Microflora in diseases of the upper respiratory tract and the nervous system in patients with the Moscow Region region. *Vestnik otorinolaringologii*. 2001; 4: 31-5. (in Russian)
7. МУК 4.2.1887-04 «Laboratory diagnosis of meningococcal infection and purulent bacterial meningitis: Guidelines» Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rosпотребнадзор; 2005. (in Russian)
8. Data from the website of the European Committee for Testing for Sensitivity to Antibiotics. Available at: http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_8.1_Breakpoint_Tables.pdf
9. <http://www.who.int/iris/handle/10665/70765>
10. Kennedy U., Bestmana A., Kamaub C., Dominique A. Caugant, Greigd J. Evaluation of Pastorex meningitis kit performance for the rapid identification of *Neisseria meningitidis* serogroup C in Nigeria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2016; 110:381-5.
11. Luis Molinos, Rafael Zalacain, Rosario Menendez, Soledad Reyes, Alberto Capelastegui, Catia Cilloniz et al. Sensitivity, Specificity, and Positivity Predictors of the Pneumococcal Urinary Antigen Test in Community-Acquired Pneumonia. *Annals ATS*. 2015; 12 (10):1482-9.
12. Nobuyuki Horita, Naoki Miyazawa, Ryota Kojima, Naoko Kimura, Miyo Inoue, Yoshiaki Ishigatsubo et al. Sensitivity and specificity of the Streptococcus pneumoniae urinary antigen test for unconcentrated urine from adult patients with pneumonia: A meta-analysis. *Respirology*. 2013; 18: 1177-83.
13. Samra Z., Shmueli H., Nahum E., Paghis D., Ben-Ari J. Use of the NOW Streptococcus pneumoniae urinary antigen test in cerebrospinal fluid for rapid diagnosis of pneumococcal meningitis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 45(4):237-40.
14. WHO MANUAL, 2nd ed. Laboratory Methods for the Diagnosis of Meningitis caused by *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. WHO/IVB.11.09.-2011. Available at: <http://www.who.int/iris/handle/10665/70765>
15. World Health Organization (WHO). Meningococcal meningitis: Fact sheet 2017 [updated December 2017; cited 2017 November 9]. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/>

Поступила 23.10.18

Принята к печати 01.11.18