

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКИ И ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕБОЛЬНИЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА

¹ Н.В.Соловей, ² В.В.Щерба, ² В.В.Решетник, ¹ И.А.Карпов

¹ Белорусский государственный медицинский университет,
пр. Дзержинского, 83, 220116, г. Минск, Республика Беларусь

² Городская клиническая инфекционная больница,
ул. Кропоткина, 76, 220002, г. Минск, Республика Беларусь

Внебольничный бактериальный менингит является одним из наиболее тяжелых инфекционных поражений центральной нервной системы, способных при неадекватной тактике ведения быстро привести к летальному исходу даже у ранее здоровых пациентов. В исследовании изучены современные аспекты эпидемиологии, клинические особенности, диагностические возможности и выбор этиотропной терапии у пациентов с внебольничным бактериальным менингитом, госпитализированных в специализированный инфекционный стационар в 2011–2015 гг.

Ключевые слова: внебольничный бактериальный менингит; цереброспинальная жидкость; микробиологическая диагностика; антибактериальная терапия.

Введение. Внебольничный бактериальный менингит (ВБМ) является тяжелым инфекционным поражением центральной нервной системы (ЦНС), которое при неадекватных терапевтических мерах способно привести к быстрому летальному исходу даже у ранее здоровых пациентов. Несмотря на постоянно совершенствуемые подходы к диагностике, этиотропной и патогенетической терапии данного состояния, летальность при ВБМ остается неприемлемо высокой, находясь в пределах 10–20% в развитых странах и достигая 54–70% в странах с ограниченными ресурсами [1, 2]. До 5–40% пациентов, перенесших данное заболевание, могут иметь серьезные резидуальные последствия, существенно снижающие качество жизни [3]. Оптимизация ведения пациентов с ВБМ на основании быстрой клинической диагностики данного состояния, своевременного выполнения люмбальной пункции (ЛП) и правильного выбора микробиологических методов лабораторной расшифровки этиологии процесса, проведения адекватной эмпирической антибактериальной терапии – единственная возможность помочь большинству пациентов с данным состоянием.

Цель исследования – определить этиологические, клинические и лабораторные особенности течения ВБМ на современном этапе, а также проанализировать эффективность используемых для этиотропной терапии данного заболевания лекарственных средств.

Задачи исследования:

1) уточнить этиологию ВБМ у пациентов, госпитализированных в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г.Минска в 2011–2015 гг., и выявить предикторы, позволяющие ее предполагать до получения результатов микробиологического исследования;

2) описать клинические особенности течения и диагностики ВБМ на различных этапах оказания медицинской помощи;

3) оценить значение современных лабораторных методов расшифровки диагноза ВБМ;

4) определить влияние двух основных схем этиотропной терапии ВБМ (ЦС III поколения и меропенем) на скорость санации цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и клинические исходы заболевания.

Методы. Осуществлен ретроспективный анализ 80 медицинских карт стационарного пациента больных, находившихся на лечении в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» (УЗ ГКИБ) г. Минска с 01.01.2011 г. по 31.12.2015 г. Для статистической обработки данных использовались методы непараметрической статистики (критерий χ^2 Пирсона, U-критерий Манна-Уитни), методика расчета отношения шансов. Обработка первичных данных и статистическая обработка результатов выполнялись с использованием программ IBM SPSS Statistics 23.0 и Microsoft Excel 2013.

Результаты и обсуждение. Среди пациентов, включенных в данное исследование, соотноше-

ние по полу составило 1:1. Медиана возраста равнялась 44,5 годам (25–75 процентиля – 29,0–59,0 лет).

Проведенный в УЗ ГКИБ г. Минска анализ всех случаев ВБМ за 2011–2015 гг. показал, что диагноз «Менингит» или «Менингококковая инфекция» без дифференциации ее клинической формы на догоспитальном этапе был выставлен лишь 73,8% пациентам (59/80), у остальных 26,2% (21/80) в качестве направительных диагнозов фигурировали «Острый гастроэнтерит» (3), «ОРВИ» (11), «Лакунарная ангина» (2), «Лихорадка неясной этиологии» (2), «Грипп» (2), «Рожа» (1). Только у 13,8% пациентов на догоспитальном этапе диагноз формулировался, как «Гнойный менингит». Однако, несмотря на традиционно высокую настороженность в отношении данной патологии на уровне приемного отделения, ошибки отмечались и на этапе госпитализации пациентов. Так, правильный диагноз на уровне приемного покоя УЗ ГКИБ г. Минска был установлен 86,3% пациентов (69/80), при этом, 13,7% (11/80) первоначально госпитализированы с диагнозами «Пневмония» (2), «Острый тонзиллит» (2), «ОРВИ» (4), «Острый гастроэнтерит» (2), «Пищевая токсикоинфекция» (1). Данные особенности указывают на разнообразный спектр клинических проявлений у пациентов с ВБМ, которые могут симулировать другие нозологии, поэтому от врачей первичного звена требуется постоянная настороженность и проведение дифференциальной диагностики, учитывающей вероятность инфекционного поражения ЦНС.

На момент выписки этиология ВБМ подтверждена у 56 пациентов (70,0%): *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*) – 22 пациента (27,5%), *Neisseria meningitidis* (*N.meningitidis*) – 21 пациент (26,3%), *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) – 3 пациента (3,8%), *Haemophilus influenzae* (*H.influenzae*) – 2 пациента (2,5%), *Listeria monocytogenes* (*L.monocytogenes*) – 2 пациента (2,5%), по 1 пациенту (1,3%) – *Klebsiella pneumoniae*; *Sphingomonas paucimobilis*; *Streptococcus pluraminalium*; *Streptococcus sanguinis*; *Streptococcus suis*; *Streptococcus porcicus* + *S.simulans*. С использованием всех доступных методов лабораторной диагностики не удалось уточнить этиологию ВБМ у 24 пациентов (30,0%).

Медиана длительности заболевания до госпитализации в ГКИБ составляла 1 день (25–75 процентиля – от 0 до 3 дней). 70% пациентов первоначально нуждались в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), медиана длительности госпитализации в ОРИТ со-

ставляла 4,0 дня (25–75 процентиля – 2,0–8,0 дней, минимум – 1 день, максимум – 99 дней). Медиана длительности госпитализации в ГКИБ равнялась 17,0 дням (25–75 процентиля – 15,0–27,9 дней, минимум – 1 день, максимум – 99 дней). Летальность отмечалась в 7,5% случаев (6 пациентов, 1 пациент – *L.monocytogenes*, 2 – *N.meningitidis*, 2 – *S.pneumoniae*, 1 – *Streptococcus pluraminalium*), выздоровление – в 92,5% (74 пациента). Все умершие пациенты изначально были госпитализированы в ОРИТ, медиана длительности пребывания в ГКИБ у них составила 19,0 дней (25–75 процентиля – 7,8–63,0 дня, минимум – 1 день, максимум – 99 дней). Медиана возраста погибших пациентов 53,0 года (25–75 процентиля – 33,5–69,0 лет).

Указания на черепно-мозговые травмы (ЧМТ) в отдаленном анамнезе имелись у 18 пациентов (22,5%). Пневмококковая этиология отмечалась у 10 пациентов, имевших ЧМТ в анамнезе, наличие ЧМТ было ассоциировано с более частыми ВБМ, вызванными пневмококком (χ^2 Пирсона 9,2, $p=0,005$). Рецидивирующий характер менингита также был ассоциирован с пневмококковой этиологией последнего (χ^2 Пирсона 5,1, $p=0,032$). У пациентов с рецидивирующим ВБМ данное состояние чаще было вызвано *S.pneumoniae* (8 пациентов), *H.influenzae* (2 пациента), *Streptococcus sanguinis* (1 пациент); у 5 пациентов с рецидивирующим характером ВБМ возбудитель не выделен.

До госпитализации головная боль отмечалась у 89,5%, тошнота – у 28,4%, рвота – у 58,1%, лихорадка свыше 37,5°C – у 98,4% пациентов, сыпь – у 17,5% (14 пациентов, у 12 пациентов (85,7%) она имела геморрагический характер, у 2 пациентов (14,3%) являлась негеморрагической). У всех пациентов геморрагический характер сыпи был ассоциирован с менингококковой этиологией процесса (χ^2 Пирсона 14,0, $p=0,011$).

На момент госпитализации головная боль отмечалась у 89,6%, тошнота – у 28,4%, рвота – у 32,5%, лихорадка свыше 37,5°C – у 96,8% пациентов, сыпь – у 32,5% (26 пациентов, 21 пациент – 80,8% – геморрагическая, 19,2% – негеморрагическая экзантема). Наличие геморрагической сыпи было ассоциировано с менингококковой этиологией менингита (χ^2 Пирсона 16,8, $p<0,0001$).

Ригидность затылочных мышц выявлена у 86,3% пациентов с ВБМ, симптом Кернига – у 63,7%, транзиторная очаговая неврологическая симптоматика – у 15,0%. Ригидность затылочных мышц и положительный симптом Кернига имелись у 50 пациентов (62,5%), у 19 пациентов (23,8%) имелась только ригидность затылочных мышц при

отрицательных симптомах Кернига. У 10 пациентов (12,5%) с ВБМ ригидность затылочных мышц и симптом Кернига были отрицательными (из них у 5 пациентов этиология менингита не установлена, у 3 пациентов – *N.meningitidis*, у 2 пациентов – *S.pneumoniae*).

При выполнении первой ЛП (на момент госпитализации) медиана плеоцитоза составила 1724/мкл (25–75 перцентили – 365,5–4655,0/мкл, минимум – 15/мкл, максимум – 35840/мкл), медиана процентного содержания нейтрофилов – 92,5% (25–75 перцентили – 75,3–98,0%), медиана процентного содержания лимфоцитов – 7,5% (25–75 перцентили – 2,0–24,8%), медиана белка – 1,64 г/л (25–75 перцентили – 0,79–3,13 г/л), медиана глюкозы – 2,5 ммоль/л (25–75 перцентили – 1,05–3,80 ммоль/л).

В ОАК медиана уровня лейкоцитов равнялась $16,1 \times 10^9$ /л (25–75 перцентили 11,63–21,28 $\times 10^9$ /л); уровень лейкоцитов $10,0 \times 10^9$ /л и выше наблюдался у 85% пациентов. Медиана уровня гранулоцитов – 89,0% (25–75 перцентили – 82,0–92,75%).

Компьютерная томография выполнена 18 пациентам (22,5%), магнитно-резонансная томография головного мозга – 19 пациентам (23,8%). Основными показаниями для выполнения нейровизуализационного исследования являлись необходимость исключить противопоказания для выполнения ЛП и диагностика вероятных осложнений ВБМ.

Бактериологическое исследование ЦСЖ выполнялось 58/80 пациентам, крови – 62/80, ПЦР крови – 47/80, ПЦР ЦСЖ – 73/80 пациентам.

При проведении сравнительного анализа применимости бактериологических исследований крови и ЦСЖ, а также ПЦР крови и ЦСЖ для определения этиологии пневмококкового и менингококкового менингитов выявлено следующее: у 8 пациентов с ВБМ, вызванным *N.meningitidis*, которым выполнялись все четыре метода обследования одновременно, ПЦР ЦСЖ на ДНК *N.meningitidis* была положительной у 8/8, ПЦР крови – у 7/8, рост менингококка в ЦСЖ выявлен также у 7/8, в гемокультуре – у 5/8 пациентов. У 6 пациентов с пневмококковым менингитом ПЦР ЦСЖ на ДНК *S.pneumoniae* являлась позитивной у 6/6, ПЦР крови – у 3/6, бактериологический посев ЦСЖ позволил выделить возбудитель только у половины пациентов (3/6), крови – у 2/6 пациентов. Данные результаты подтверждают необходимость доступности ПЦР ЦСЖ и крови как рутинного метода этиологической диагностики ВБМ для всех стационаров, особенно велика их роль в отношении трудно культивируе-

мых патогенов, к представителям которых относятся основные возбудители ВБМ (*S.pneumoniae*, *N.meningitidis*, *H.influenzae*).

На догоспитальном этапе антибактериальная терапия (АБТ) инициирована 38,8% пациентов, глюкокортикостероид (преднизолон) введен 31,3%. 44 пациента не получили догоспитально ни АБТ, ни глюкокортикостероидов, 5 пациентам введен только глюкокортикостероид без антибиотика, 11 пациентам – только антибиотик без глюкокортикостероида, 20 пациентам инициирована терапия антибиотиком и глюкокортикостероидом одновременно. Отсутствие введения АБ на догоспитальном этапе и ГКС на догоспитальном этапе не ассоциировалось с большей вероятностью госпитализации в ОРИТ ($p=0,320$ и $p=0,073$ соответственно), возможно, из-за быстрой доставки в стационар данных пациентов в пределах г. Минска.

Медиана длительности АБТ составила 13,5 дней (25–75 перцентили – 12,0–16,0 дней), для *S.pneumoniae* – 13,0 дней (12,0–15,8 дней), для *N.meningitidis* – 13,0 дней (11,0–14,0 дней). Медиана общей длительности дегидратационной терапии 10,0 дней (25–75 перцентили – 7,0–12,0 дней).

Выбор АБТ, используемой для лечения бактериального менингита, на начальном этапе: 52 пациента (65,0%) – цефтриаксон и/или цефотаксим, 14 пациентов (17,5%) – меропенем, 7 пациентов (8,8%) – цефтриаксон, затем меропенем, остальные пациенты получали терапию бензилпенициллином, левомецитина сукцинатом либо последовательно несколькими антибиотиками одновременно.

Сравнение эффективности этиотропной терапии цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) и меропенемом проводилось у 62 пациентов (остальные пациенты получали бензилпенициллин, левомецитин, либо имели переходы с ЦС на меропенем и наоборот, поэтому были исключены из анализа). При оценке основных параметров контрольного исследования ЦСЖ статистически значимой разницы между двумя группами АБТ не выявлено ($p=0,431$). При сравнении длительности госпитализации в ОРИТ не обнаружено разницы в зависимости от используемой группы антибиотиков ($p=0,397$), а также разницы в степени санации ЦСЖ ($p=0,736$). В то же время, в группе меропенема существенно пролонгировалась общая длительность госпитализации ($p=0,028$, медиана госпитализации при терапии цефтриаксоном 17,0 дней, 25–75 перцентили – 14,0–20,0 дней, медиана госпитализации при терапии меропенемом 23,0 дня, 25–75 перцентили – 16,8–28,0 дней). При внутригрупповом анализе данный эффект оставался статистически зна-

чимым только для пациентов, госпитализированных в ОРИТ ($p=0,007$); у пациентов, не госпитализированных в ОРИТ, достоверной разницы не было ($p=0,961$). При этом, не отмечалось никакой корреляционной связи между госпитализацией в ОРИТ и более частым назначением меропенема ($p=1,0$). Вероятно, данное наблюдение может объясняться большей частотой вторичных инфекционных осложнений, которые могут развиваться у пациентов ОРИТ, получающих терапию антибиотиками с широким охватом возбудителей, что и пролонгирует, в итоге, длительность их госпитализации.

Выводы:

1. На современном этапе в этиологии ВБМ у взрослых превалируют *S.pneumoniae* и *N.meningitidis*.

2. Несмотря на наличие у большинства пациентов характерной клинической картины заболевания, имеются существенные трудности в распознавании ВБМ на догоспитальном этапе и, в ряде случаев, на госпитальном.

3. Наличие у пациента геморрагической сыпи ассоциировано с менингококковой этиологией ВБМ, а черепно-мозговых травм в анамнезе – с пневмококковой этиологией. Данные признаки должны обязательно учитываться при прогнозировании этиологии инфекционного поражения ЦНС.

4. ПЦР ЦСЖ и крови на ДНК *N.meningitidis* и *S.pneumoniae* являются высокочувствительными методами подтверждения диагноза ВБМ даже при отрицательных результатах бактериологического исследования ЦСЖ и крови и должны быть обязательно внедрены в рутинную клиническую практику для увеличения процента расшифровки ВБМ.

5. Меропенем не имеет преимуществ перед цефалоспорином III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) при сравнительной оценке клинической и ликворологической эффективности терапии, скорости санации ЦСЖ. Применение меропенема в группе пациентов с ВБМ статистически значимо ассоциировано с большей длительностью госпитализации по сравнению с применением цефалоспоринов III поколения. Учитывая сохраняющуюся высокую чувствительность *S.pneumoniae* и *N.meningitidis* в Республике Беларусь к цефалоспорином III поколения, при неизвестной этиологии ВБМ данная группа антибиотиков должна оставаться оптимальным средством выбора для эмпирической антимикробной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Viallon, A. Clinical decision rules for acute bacterial meningitis: current insights / A.Viallon, E.Botelho-Nevers, F.Zeni // Open access emergency medicine: ОАЕМ. – 2016. – Vol.8, – P.7–16.

2. High Mortality amongst Adolescents and Adults with Bacterial Meningitis in Sub-Saharan Africa: An Analysis of 715 Cases from Malawi / E.C.Wall [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – Vol.8, No.7.
3. Busl, K.M. Bacterial infections of the central nervous system / K.M.Busl, T.P.Bleck // Current Infectious Disease Reports. – 2013. – Vol.15, No.6. – P.612–630.

CURRENT ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSTICS AND ANTIBACTERIAL THERAPY OF COMMUNITY-ACQUIRED BACTERIAL MENINGITIS

¹ M.V.Salavei, ² V.V.Sherba, ² V.V.Reshetnik, ¹ I.A.Karpov

¹ Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinski Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus

² City Clinical Infectious Hospital, 76, Kropotkin Str., 220002, Minsk, Republic of Belarus

Community-acquired bacterial meningitis is one of the most severe infections of the central nervous system that can quickly lead to death even in previously healthy patients with inadequate management tactics. The study examined current aspects of epidemiology, clinical features, diagnostic options and the choice of etiological therapy in patients with community-acquired bacterial meningitis hospitalized in a specialized infectious diseases hospital in 2011–2015.

Keywords: community-acquired bacterial meningitis; cerebrospinal fluid; microbiological diagnostics; antibacterial therapy.

Сведения об авторах:

Соловей Никита Владимирович, канд. мед. наук, доцент; УО «Белорусский государственный медицинский университет», доцент кафедры инфекционных болезней; тел.: (+37517) 3341462; e-mail: soloveynv84@gmail.com.

Щерба Виктор Васильевич; УЗ «Городская клиническая инфекционная больница», зав. отделением нейроинфекций; тел.: (+37517) 3341654.

Решетник Владимир Викторович; УЗ «Городская клиническая инфекционная больница», врач-инфекционист; тел.: (+37517) 3341654.

Карпов Игорь Александрович, д-р мед. наук, профессор; УО «Белорусский государственный медицинский университет», зав. кафедрой инфекционных болезней, главный внештатный специалист по инфекционным заболеваниям Министерства здравоохранения Республики Беларусь; тел.: (+37517) 3341462; e-mail: igorkarpov57@mail.ru.