

Соловей Н.В.¹, Карпов И.А.¹, Щерба В.В.², Данилов Д.Е.¹, Борисевич О.В.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Городская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

Solovey N.¹, Karpov I.¹, Sherba V.², Danilov D.¹, Borisevich O.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Minsk City Hospital of Infectious Diseases, Minsk, Belarus

Внебольничный бактериальный менингит: современные аспекты этиотропной и патогенетической терапии

Community-acquired bacterial meningitis: current aspects
of antibacterial and pathogenetic therapy

Резюме

Внебольничный бактериальный менингит является одним из наиболее тяжелых инфекционных поражений центральной нервной системы, способных быстро привести к летальному исходу даже ранее здоровых пациентов при неадекватной тактике ведения. Летальность при данной нозологии достигает 10–25% и более. В статье обсуждаются современные данные об эпидемиологии, этиологии, особенностях диагностики внебольничного бактериального менингита, подробно рассмотрены принципы выбора этиотропных лекарственных средств и возможности патогенетической терапии.

Ключевые слова: внебольничные инфекции, бактериальный менингит, цереброспинальная жидкость, антибактериальная терапия, глюкокортикостероиды.

Abstract

Community-acquired bacterial meningitis is one of the most serious infections of central nervous system rapidly leading to death even in previously healthy patients with inadequate therapy. Mortality in this disease may reach 10–25% or more. The article discusses the recent data on epidemiology, etiology, diagnostics of community-acquired features of bacterial meningitis, describes the principles of antibacterial treatment choice and possibilities of pathogenetic therapy.

Keywords: community-acquired infections, bacterial meningitis, cerebrospinal fluid, antibiotic therapy, corticosteroids.

Внебольничный бактериальный (гнойный) менингит (ВБМ) является одним из наиболее тяжелых инфекционных поражений центральной нервной системы (ЦНС), которое при неадекватных терапевтических мерах способно привести к быстрому летальному исходу даже у ранее здоровых пациентов. Несмотря на наличие в клинической практике высоко-

эффективных антибиотиков и постоянно совершенствуемых стратегий вакцинации против ключевых возбудителей ВБМ, летальность остается неприемлемо высокой, находясь в пределах 10–25% в развитых странах и достигая 54–70% в странах с ограниченными ресурсами [1]. До 5–40% пациентов, перенесших данное заболевание, могут иметь серьезные резидуальные последствия, существенно снижающие качество жизни [2]. В этих условиях совершенствование ведения пациентов с бактериальным менингитом на основании быстрой клинической диагностики данного состояния, своевременного выполнения люмбальной пункции и правильного выбора методов расшифровки этиологии процесса, адекватной эмпирической антибактериальной терапии представляет единственную возможность, позволяющую помочь большинству пациентов с данным состоянием. В текущей публикации на основании обзора литературы и обобщенного клинического опыта авторов представлены современные данные об эпидемиологии, этиологии, особенностях диагностики ВБМ, подробно рассмотрены принципы выбора этиотропных лекарственных средств и возможности патогенетической терапии.

Эпидемиология ВБМ. ВБМ является повсеместно распространенным заболеванием. В США общая частота данного инфекционного поражения ЦНС колеблется в пределах 2–10 случаев на 100 тыс. населения в год, существенно варьируя по распространенности среди разных возрастных групп, а также чаще регистрируясь у пациентов, имеющих предрасполагающие факторы [3, 4]. Наиболее часто ВБМ поражает новорожденных (средняя частота около 400 на 100 тыс. в год) и детей до 2 лет (около 20 на 100 тыс. в год), в меньшей степени – взрослых: 1–2 на 100 тыс. в год [3].

Несмотря на то, что спектр возбудителей ВБМ является весьма ограниченным (в большинстве случаев – *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *L. monocytogenes*), их распространенность может существенно варьировать в зависимости от эпидемиологической ситуации в регионе и существующих программ вакцинопрофилактики. Так, в США в 1986 г. около половины случаев ВБМ вызывались гемофильной палочкой, однако повсеместное внедрение вакцины против *H. influenzae* типа В снизило частоту гемофильного менингита к 1995 г. на 94% [5]. В 2003–2007 гг. среди возбудителей гнойного менингита в США преобладали *S. pneumoniae* (58,0%), стрептококки группы В (18,1%), *N. meningitidis* (13,9%) [4]. Существуют географические зоны, традиционно высоко эндемичные по менингококковому менингиту (например, страны Африки южнее Сахары – «менингитный пояс»). По данным городской клинической инфекционной больницы Минска, среди пациентов старше 18 лет в 2012–2014 гг. преобладающими возбудителями верифицированного ВБМ являлись *S. pneumoniae* (46,7%) и *N. meningitidis* (36,7%), в единичных случаях встречались *L. monocytogenes*, *S. aureus*, *S. suis*, *H. influenzae*.

Этиология ВБМ. Внебольничный гнойный менингит может развиваться у лиц любого возраста, в том числе и у ранее здоровых пациентов. Факторы риска, предрасполагающие к развитию ВБМ, могут быть сгруппированы в 4 категории [3]:

- 1) возраст – лица старше 60 лет и дети до 5 лет (особенно новорожденные и грудного возраста) обладают повышенной восприимчивостью к ключевым возбудителям ВБМ;

- 2) демографические и социоэкономические факторы – мужской пол, афроамериканцы, низкий социоэкономический статус, скученность (новобранцы, студенты, проживающие в общежитиях и т.д.);
- 3) воздействие ключевых возбудителей – колонизация слизистых в ближайшем анамнезе, тесные внутрисемейные контакты с заболевшим менингитом, инфекции, граничащие с менингеальными оболочками (синусит, мастоидит, средний отит), потребление внутривенных наркотиков, инфекционный эндокардит, дефекты твердой мозговой оболочки (после нейрохирургических вмешательств, переломов основания свода черепа, врожденные дефекты), вентрикулоперитонеальные шунты, кохлеарные импланты и т.д.;
- 4) наличие иммунодепрессии – состояние после спленэктомии, гематологические заболевания (серповидно-клеточная анемия, большая талассемия), злокачественные новообразования, сахарный диабет, хроническое злоупотребление алкоголем, цирроз печени, первичные (недостаточность системы комплемента, иммуноглобулинов) и вторичные (ВИЧ, медикаментозная иммуносупрессия) иммунодефицитные состояния.

На основании учета возраста пациентов и выявления вышеперечисленных предрасполагающих факторов этиология ВБМ может быть представлена следующим образом (табл. 1) [3, 6].

Клиническая картина ВБМ. Классической триадой симптомов гнойного менингита являются лихорадка, головная боль, тошнота и/или рвота. Лихорадка при ВБМ развивается, как правило, остро или сверхостро, быстро достигает высоких значений (38,0–40,0 °С), не склонна к спонтанному снижению и плохо или вовсе не купируется приемом стандартных доз антипиретиков. Головная боль характеризуется сво-

Таблица 1
Этиология внебольничного бактериального менингита в зависимости от возраста пациентов и предрасполагающих факторов

Фактор	Спектр наиболее вероятных возбудителей ВБМ
Возраст <1 мес.	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Klebsiella</i> spp.
Возраст 1–23 мес.	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>
Возраст 2–50 лет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i>
Возраст >50 лет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , аэробные грамотрицательные палочки
Иммунокомпрометированные пациенты	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , аэробные грамотрицательные палочки (включая <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)
Перелом основания черепа с наличием или без явной ликвореи, множественные эпизоды бактериального менингита в анамнезе	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>N. meningitidis</i>
Черепно-мозговая травма, пациенты после нейрохирургического вмешательства, ликвородинамические шунты	<i>Staphylococcus aureus</i> , коагулазо-негативные стафилококки (особенно <i>S. epidermidis</i>), аэробные грамотрицательные палочки (включая <i>P. aeruginosa</i> и <i>Propionibacterium acnes</i>)

ей выраженностью (пациенты часто отмечают: «у меня ранее никогда такой головной боли не было»), острая, мучительная, диффузная или локализованная в лобной или лобно-теменной области, не купируется стандартно используемыми при головной боли неинфекционного генеза анальгетиками (важный дифференциально-диагностический признак). Как правило, у большинства пациентов уже через несколько часов после дебюта заболевания появляется тошнота и рвота; рвота характеризуется внезапностью развития без предшествующей тошноты («фонтаном»), многократным повторением, не приносит облегчения пациенту. Вместе с рвотой появляются другие клинические проявления внутричерепной гипертензии – кожная гиперестезия, фотофобия, гиперракузия, объективные менингеальные знаки (прежде всего ригидность затылочных мышц и симптом Кернига). При отсутствии адекватной помощи пациенту на фоне выраженной внутричерепной гипертензии развивается «менингеальная поза» (пациент лежит на боку с запрокинутой назад головой и ногами, приведенными к животу), прогрессирующее расстройство сознания вплоть до комы, рецидивирующие генерализованные судороги, расстройство дыхания и сердечно-сосудистой деятельности вплоть до летального исхода.

Клинический диагноз ВБМ в разгаре заболевания, как правило, не представляет диагностических сложностей. В то же время чувствительность выявления различных симптомов в дебюте процесса может быть субоптимальной. Так, в описании 696 эпизодов ВБМ лихорадка $\geq 38,0$ °C отмечалась у 77%, головная боль – у 87%, ригидность затылочных мышц – у 83%, нарушение уровня сознания – у 69%, а сочетание лихорадки, ригидности затылочных мышц и нарушения уровня сознания – только у 44% пациентов; однако по меньшей мере два из четырех следующих симптомов: головная боль, лихорадка, ригидность затылочных мышц и нарушение уровня сознания – имелись у 95% заболевших [7]. Чувствительность менингеальных знаков (ригидности затылочных мышц, симптомов Кернига и Брудзинского) по данным систематического обзора проспективных исследований ВБМ у детей не превышает 50–60% и может быть еще меньшей в популяции взрослых (особенно в начальном периоде заболевания, у пациентов пожилого возраста и с выраженными иммунодефицитными состояниями, при частично леченном бактериальном менингите, у пациентов в коме) [3, 8]. Учитывая вышесказанное, тактически оправданно при любом подозрении на наличие менингита (как гнойного, так и асептического, имеющего значительно более стертую клиническую симптоматику) выполнять диагностическую люмбальную пункцию для окончательного уточнения диагноза.

Наиболее частыми осложнениями ВБМ являются острая гидроцефалия, судорожный синдром, церебрит или абсцесс мозга, парезы черепно-мозговых нервов, артериальные или венозные тромбозы, инфаркты, венитрикулиты [9]. Основная причина неблагоприятного исхода – выраженный синдром отека-набухания головного мозга с развитием дислокации стволовых структур и остановкой дыхания и/или сердечной деятельности. Клиническими признаками развивающегося дислокационного синдрома являются быстро прогрессирующее угнетение уровня сознания (заторможенность – сопор – кома); разноразмерные,

расширенные и вяло реагирующие на свет зрачки, плавающие глазные яблоки, вертикальный нистагм; отек диска зрительного нерва; серии генерализованных судорог, особенно рефрактерных к медикаментозной терапии; относительная брадикардия с рефлекторной артериальной гипертензией (симптом Кушинга); многократная «мозговая» рвота («фонтаном»).

Лабораторно-инструментальная диагностика ВБМ. Лабораторно-инструментальная диагностика гнойного менингита, в том числе верификация его этиологии, основана, прежде всего, на выполнении люмбальной пункции с последующим лабораторным исследованием цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Определение цитоза ЦСЖ и его дифференциация, уровней белка, глюкозы позволяют в большинстве случаев установить бактериальный генез менингита, характерными признаками которого являются мутный, белесоватый или желтоватый вид ЦСЖ, повышенное давление (250–500 мм вод. ст. при выполнении люмбальной пункции пациенту в горизонтальном положении), плеоцитоз, как правило, выше $1000 \times 10^6/\text{л}$, превалирование нейтрофилов, повышенный белок, как правило, больше 1,0 г/л и сниженный уровень глюкозы (соотношение глюкоза ликвора: глюкоза крови $\leq 0,4$) [2].

Из общеклинических исследований предположить бактериальную этиологию внебольничного менингита возможно на основании уровня лейкоцитов в периферической крови, а также значений провоспалительных биомаркеров (С-реактивного белка, прокальцитонина). По данным авторов, медиана уровня лейкоцитоза крови у пациентов с верифицированным гнойным менингитом в Городской инфекционной клинической больнице в 2012–2014 гг. составила $16,0 \times 10^9/\text{л}$, у пациентов с асептическим менингитом – $8,6 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$); в то же время в 2 случаях менингококкового и 1 случае пневмококкового менингита уровень лейкоцитов на момент госпитализации был в пределах нормы. Результаты недавно опубликованного метаанализа свидетельствуют о высокой чувствительности (0,90, 95%-й ДИ 0,84–0,94) и специфичности (0,98, 95%-й ДИ 0,97–0,99) прокальцитонина в диагностике ВБМ у взрослых [10].

Для этиологической расшифровки ВБМ используют бактериоскопию ликвора с окраской по Граму, реакцию латекс-агглютинации с антителами к антигенам наиболее значимых возбудителей гнойных менингитов, бактериологический посев, методы молекулярно-генетической диагностики (ПЦР). У всех пациентов с гнойным менингитом обязательно выполняется также бактериологический посев крови (чувствительность 50–80%), при возможности – также ПЦР на ключевые возбудители ВБМ (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*) [2]. Следует помнить, что забор ЦСЖ для бактериологического исследования оптимально произвести до инициации антибактериальной терапии (чувствительность 80–90%), так как бактериологический посев ЦСЖ уже через 2–8 ч после первого введения антибиотика может быть нерезультативен (ложноотрицателен) [11, 12]. При введении антибиотика догоспитально и позднее выполнении люмбальной пункции предпочтительными методами этиологической диагностики будет полимеразная цепная реакция ЦСЖ и крови, в меньшей степени – бактериоскопия ликвора с окраской по Граму и реакция латекс-агглютинации [12].

Магнитно-резонансная томография и компьютерная томография головного мозга не позволяют убедительно подтвердить или исключить менингит. Данные методы нейровизуализации при ВБМ показаны для исключения возможных противопоказаний к люмбальной пункции у пациентов с выраженным синдромом отека-набухания головного мозга и угрозой вклинения, а также для диагностики первичных очагов инфекций (синусита, мастоидита) и вторичных гнойных осложнений (субдуральная эмпиема, абсцесс мозга и т.д.), часто требующих срочных хирургических вмешательств. Согласно рекомендациям Американского общества инфекционных болезней, если пациент с подозреваемым менингитом не имеет заболеваний ЦНС в анамнезе, впервые возникшего судорожного синдрома, иммунодефицитного состояния или характерных для дислокационного синдрома неврологических проявлений, ему следует немедленно выполнить люмбальную пункцию. В противном случае необходимо произвести забор гемокультуры, инициировать антибиотикотерапию, выполнить компьютерную томографию головного мозга и только при отсутствии противопоказаний для люмбальной пункции по данным компьютерной томографии выполнить люмбальную пункцию [13]. При повторном ухудшении состояния пациента с ВБМ после первоначального улучшения обязательно следует повторять КТ или МРТ головного мозга для исключения интракраниальных осложнений.

Пример алгоритма этиологической расшифровки внебольничных инфекций ЦНС, действующий в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска, представлен в приложении.

Тактика врача при диагностике менингита на догоспитальном этапе

При наличии у пациента клинических проявлений менингита важно дифференцировать в первую очередь гнойный и асептический менингит, так как это существенно влияет на дальнейшее ведение пациентов. Кардинальными признаками, позволяющими предполагать возможный гнойный менингит, являются:

- 1) наличие в анамнезе тяжелой черепно-мозговой травмы (особенно с переломом основания черепа и, как следствие, ликвореей различной степени выраженности);
- 2) хирургические вмешательства на зубочелюстной системе, придаточных пазухах носа, органах слуха;
- 3) несколько эпизодов гнойных менингитов в прошлом (рецидивирующий гнойный менингит);
- 4) наличие воспалительных заболеваний придаточных пазух носа, среднего уха, ротовой полости, нижних дыхательных путей до развития клиники менингита;
- 5) сверхострое (часы) и острое (1–2 дня) развитие клинической картины менингита, часто отсутствие продромального периода и обращение за медицинской помощью уже в первые сутки заболевания;
- 6) как правило, высокая лихорадка и выраженный интоксикационный синдром;
- 7) лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы в клиническом анализе крови, высокие значения провоспалительных маркеров (СРБ, прокальцитонин) в биохимическом анализе крови;
- 8) выраженные менингеальные знаки (ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского), часто быстро развивающиеся

угнетение сознания (оглушение – сопор – кома), особенно при не оказании адекватной медицинской помощи, менингеальная поза.

В случае диагностики гнойного менингита на догоспитальном этапе взрослому пациенту согласно действующим в Республике Беларусь протоколам оказания скорой неотложной медицинской помощи должны быть введены фуросемид 40 мг внутривенно, глюкокортикостероид (преднизолон 60–120 мг или дексаметазон 8–16 мг внутривенно), а также первая доза антибиотика (оптимально цефтриаксон 2,0 г, возможно хлорамфеникол 1,0 г). Принципиально начать терапию глюкокортикостероидами за 10–15 мин до или в крайнем случае одновременно с первой дозой антибиотика, так как данные имеющихся исследований не показывают пользу применения глюкокортикостероидов после инициации антибиотикотерапии [14]. Пациенты с ВБМ в обязательном порядке госпитализируются в инфекционный стационар (в случае первичных менингитов) либо в стационар по профилю основной патологии, послужившей причиной вторичного менингита (например, в отделение оториноларингологии при вторичном менингите вследствие бактериального риносинусита, острого среднего отита, мастоидита).

Ведение пациентов с внебольничным бактериальным менингитом на госпитальном этапе: антибактериальная терапия

Сроки назначения антибактериальной терапии. Ретроспективное исследование, включавшее 125 взрослых с доказанным бактериальным менингитом, продемонстрировало увеличение вероятности неблагоприятного исхода (смерти или тяжелого резидуального неврологического дефицита, существенно снижающего качество жизни) на 30% на каждый час задержки назначения антимикробной терапии [15]. В другом проспективном исследовании 156 пациентов с пневмококковым менингитом в отделениях интенсивной терапии задержка назначения антибиотика на 3 ч и более от момента госпитализации повышала вероятность неблагоприятного исхода в среднем в 14 раз и была одним из независимых предикторов летальности [16]. Аналогичные данные демонстрирует анализ результатов ретроспективного когортного исследования в Швеции, где вероятность летального исхода при гнойном менингите увеличивалась на 12,6% на каждый час задержки антибактериальной терапии [17]. Пациентам с тяжелым ВБМ адекватная антибактериальная терапия должна быть назначена как можно раньше, оптимально еще на догоспитальном этапе либо в первый час госпитализации после выполнения люмбальной пункции и забора крови и ЦСЖ для бактериологического исследования. Если на момент госпитализации пациента имеются противопоказания для выполнения немедленной люмбальной пункции, первая доза антибиотика вводится сразу после забора крови для бактериологического посева, не дожидаясь возможности взять ЦСЖ для бактериологического исследования (принцип «терапия прежде диагностики»).

Выбор антибактериальной терапии. Эмпирический выбор антибактериальной терапии гнойного менингита определяется прежде всего возрастом пациента и наличием у него факторов риска, сопутствующей патологии либо инвазивных лечебно-диагностических вмешательств в ближайшем анамнезе при обязательном учете эпидемиологии анти-

Таблица 2
Эмпирическая антибактериальная терапия ВБМ

Возраст / предрасполагающий фактор	Антибактериальная терапия выбора	Альтернативная антибактериальная терапия
Возраст < 1 мес.	Ампициллин + цефотаксим	Ампициллин + гентамицин
Возраст 1–23 мес.	Цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон)	Меропенем
Возраст 2–50 лет	Цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон)	Бензилпенициллин (для терапии менингококкового менингита при подтвержденной микробиологически чувствительности к нему <i>N. meningitidis</i>) Меропенем
Возраст старше 50 лет	Цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон) + ампициллин	Меропенем; Цефалоспорины III поколения + ко-тримоксазол (как альтернатива ампициллину при подозрении на листериозный менингит)
Иммунокомпрометированные пациенты	Цефепим + ампициллин	Меропенем
Перелом основания черепа с наличием или без явной ликвореи, множественные эпизоды бактериального менингита в анамнезе	Цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон)	Меропенем
Черепно-мозговая травма, пациенты после нейрохирургического вмешательства, ликвородинамические шунты	Ванкомицин + цефтазидим, или цефепим, или меропенем	

биотикорезистентности ключевых возбудителей ВБМ в конкретном регионе (табл. 2) [3, 6, 18].

Согласно результатам многоцентрового исследования ПеГАС-III, проведенного в Российской Федерации и включавшего штаммы *S. pneumoniae* и *H. influenzae* из Республики Беларусь в 2006–2009 гг., резистентность *S. pneumoniae* отмечалась в 11,2% к пенициллину (9,1% – промежуточная резистентность), в 0,4% – к амоксициллину и амоксициллин/клавуланату, в 1,0% случаев – к цефтриаксону (0,4% – промежуточная резистентность), 0% – к эртапенему; резистентность *H. influenzae* – 2,8% к амоксициллину (1,6% – промежуточная резистентность), 0% – к амоксициллин/клавуланату и цефтриаксону [18, 19]. До настоящего времени в литературе нет ни одного достоверно подтвержденного сообщения о резистентности *N. meningitidis* к цефалоспорины III поколения. Таким образом, цефалоспорины III поколения до сих пор являются оптимальной стартовой терапией внебольничного бактериального менингита, вызванного *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *N. meningitidis*, на территории СНГ.

В настоящее время относительная частота штаммов *N. meningitidis* со сниженной чувствительностью к бензилпенициллину в европейских странах варьирует от <10% (Польша, Чехия) до >50% (Испания), при

этом штаммы, полностью резистентные к бензилпенициллину, отсутствуют [21]. Несмотря на наличие множества случаев генерализованных форм менингококковой инфекции, вызванных штаммами менингококка со сниженной чувствительностью к бензилпенициллину, имеются лишь единичные сообщения о терапевтических неудачах при применении данного антибиотика, при этом большинство из них не являются детально изученными [22, 23]. Бензилпенициллин может использоваться для терапии менингококкового менингита, однако при тяжелом течении инфекции оптимально использовать данный антибиотик после предварительно подтвержденной чувствительности к нему выделенного штамма менингококка *in vitro*.

Добавление ампициллина или ко-тримоксазола к цефалоспорином III поколения необходимо для эмпирической терапии листериозных поражений ЦНС, так как *Listeria monocytogenes* обладает природной резистентностью ко всем цефалоспорином. На сегодняшний день установлены следующие факторы риска инвазивного листериоза: возраст (дети до 3 мес., взрослые старше 50 лет), хроническое злоупотребление алкоголем, неконтролируемый сахарный диабет, злокачественные солидные опухоли и гемобластозы, трансплантация внутренних органов, иммунодепрессивные состояния (прежде всего медикаментозные – длительный прием цитостатиков, ингибиторов ФНО α , ГКС, в меньшей степени ВИЧ), цирроз печени, терминальная хроническая почечная недостаточность, системные заболевания соединительной ткани, гемохроматоз [12]. При наличии хотя бы одного из перечисленных факторов риска схема эмпирической антибактериальной терапии ВБМ должна включать антибиотик с активностью в отношении *L. monocytogenes* (ампициллин, или ко-тримоксазол, или меропенем) до исключения последней как причины заболевания.

Рекомендуемые суточные дозы антибиотиков и кратность их введения для взрослых представлены в табл. 3. Аналогичные режимы дозирования для детей разного возраста детально рассмотрены в обзоре практических рекомендаций Американского общества инфекционных болезней [18].

Таблица 3
Рекомендуемые суточные дозы антибактериальных лекарственных средств и кратность их введения для лечения ВБМ у взрослых пациентов

Лекарственное средство	Суточная доза	Интервалы между введениями, ч
Бензилпенициллин	24 млн МЕ	4
Ампициллин	12 г	4
Цефотаксим	12 г	6
Цефтриаксон	4 г	12
Цефтазидим	6 г	8
Цефепим	6 г	8
Меропенем	6 г	8
Хлорамфеникол	4 г	6
Ванкомицин	30 мг/кг	12
Ко-тримоксазол	10–20 мг/кг (по триметоприму)	6–12

Таблица 4

Рекомендуемая длительность антибактериальной терапии в зависимости от этиологии ВБМ

Возбудитель	Длительность терапии
<i>N. meningitidis</i>	5–7 дней
<i>H. influenzae</i>	7–10 дней
<i>S. pneumoniae</i>	10–14 дней
<i>L. monocytogenes</i>	21 день
<i>S. agalactiae</i> (стрептококки гр. В)	14–21 день
<i>S. aureus</i>	7–10 дней
Enterobacteriaceae	21–28 дней

Длительность антибактериальной терапии. Длительность антибактериальной терапии ВБМ определяется этиологией процесса и динамикой санации ЦСЖ при контрольных люмбальных пункциях. Рекомендуемая длительность этиотропной терапии в зависимости от этиологии ВБМ представлена в табл. 4 [13].

В случае неуточненной этиологии ВБМ средняя длительность антибиотикотерапии составляет 14–21 день, определяясь прежде всего клинической картиной заболевания и динамикой лабораторных признаков воспаления (лейкоциты периферической крови, уровень СРБ и прокальцитонина), показателей контрольных исследований ЦСЖ (в пользу санации ЦСЖ и купирования воспалительного процесса в ЦНС свидетельствует стойкое снижение уровня плеоцитоза, превалирование лимфоцитов, нормализация уровней глюкозы и белка).

Роль и место других антибиотиков в терапии ВБМ. Постепенно растущая резистентность ключевых возбудителей ВБМ к антибактериальным лекарственным средствам в некоторых регионах мира заставляет обращать внимание на антибиотики, не входящие на сегодняшний день в стандарты терапии гнойного менингита.

Фторхинолоны. Моксифлоксацин хорошо проникает в ЦСЖ и обладает высокой активностью *in vitro* против ключевых грампозитивных бактерий в отличие от своих более ранних предшественников (например, ципрофлоксацина). Экспериментальные исследования на моделях пневмококкового менингита у животных подтверждают эффективность моксифлоксацина, включая случаи с пенициллин- и цефалоспорин-резистентными вариантами *S. pneumoniae* [24, 25]. На экспериментальной модели листериозного менингита у кроликов продемонстрирована эквивалентность моксифлоксацина комбинации ампициллина с гентамицином [26]. Моксифлоксацин был эффективен и для терапии экспериментального менингита, вызванного *E. coli* [27]. Руководство Американского общества по инфекционным болезням рекомендует моксифлоксацин как альтернативу комбинации цефалоспоринов III поколения + ванкомицин для менингита, вызванного *S. pneumoniae* с резистентностью к пенициллину и цефалоспоринов III поколения, хотя часть экспертов советуют использовать данный антибиотик в комбинации с другим средством (или ванкомицином, или цефалоспорином III поколения) в связи с отсутствием достаточных клинических данных о его эффективности в монотерапии [13].

Даптомицин. Даптомицин – липопептидный антибиотик с активностью против грампозитивных микроорганизмов. Хотя он плохо проникает через гематоэнцефалический барьер вследствие большого размера своей молекулы, экспериментальные модели показывают, что даптомицин достигает бактерицидных концентраций в ЦСЖ против большинства чувствительных к нему микроорганизмов и обладает большей бактерицидной активностью по сравнению с ванкомицином в отношении бета-лактам-устойчивых микроорганизмов [28, 29]. В экспериментальной модели пневмококкового менингита у крыс сочетание цефтриаксона с даптомицином проявляло меньший повреждающий эффект на паренхиму мозга и в меньшей степени вызывало глухоту по сравнению с сочетанием цефтриаксона с рифампицином [30]. Клинические данные об эффективности использования даптомицина при гнойном менингите ограничены описанием отдельных случаев, вызванных полирезистентными грампозитивными бактериями [31–34]. По показаниям данный антибиотик может вводиться интравентрикулярно [35–37].

Линезолид. Линезолид является оксазолидиноном, действующим только на грампозитивные бактерии. Он легко проникает в ЦСЖ: соотношение площади под фармакокинетической кривой линезолида в ЦСЖ и крови близко к 1 как при наличии, так и в отсутствие воспаления мозговых оболочек [38, 39]. В ретроспективном сравнительном исследовании линезолида и ванкомицина при менингите, вызванном метициллин-резистентным, чувствительным к ванкомицину и линезолиду *S. aureus*, линезолид обладал статистически значимо лучшей микробиологической эффективностью [40]. Имеются отдельные описания успешной терапии линезолидом гнойных менингитов, вызванных ванкомицин-резистентным *E. faecium* [41–44]. Линезолид обладает высокой терапевтической эффективностью в комбинации с другими средствами при туберкулезном менингите, в том числе вызванном полирезистентными штаммами микобактерий [45].

Тигециклин. Тигециклин является антибиотиком из группы глицилциклинов, производным миноциклина и обладает активностью в отношении большинства грамположительных, грамотрицательных и анаэробных микроорганизмов, включая полирезистентные, за исключением *P. aeruginosa*. Данный антибиотик относительно трудно накапливается в ЦСЖ: соотношение площади под фармакокинетической кривой в ЦСЖ к площади под фармакокинетической кривой в плазме 0,11 [46]. На сегодняшний день имеются единичные сообщения об успешном применении тигециклина для терапии бактериальных менингитов, вызванных полирезистентными штаммами *A. baumannii* и *K. pneumoniae* [47–49].

Цефтаролин и цефтобипрол. Два новых цефалоспорины V поколения, имеющих высокое сродство с пенициллинсвязывающими белками, включая мутантный пенициллинсвязывающий белок 2a, ответственный за развитие резистентности к метициллину у *S. aureus*. Цефтаролин и цефтобипрол активны в отношении метициллин-резистентных стафилококков и мультирезистентных пневмококков [50]. Спектр действия в отношении грамотрицательных бактерий у данных антибиотиков схож со спектром действия цефтриаксона. В экспериментальной мо-

дели менингита у кроликов цефтобипрол обладал антибактериальной активностью против *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* и непродуцирующей бета-лактамазы *H. influenzae*, а в отношении продуцирующей бета-лактамазы гемофильной палочки был даже более активен, чем цефепим [51]. Имеются описания успешного использования цефтаролина для терапии бактериального менингита после нейрохирургического вмешательства, вызванного метициллин-резистентным *S. aureus*, а также для терапии пневмококковых менингитов [52, 53].

Ведение пациентов с внебольничным бактериальным менингитом на госпитальном этапе: патогенетическая терапия

Дегидратационная терапия. Патогенетическая терапия менингита заключается прежде всего в проведении дегидратационной терапии, а также купировании осложнений синдрома отека-набухания головного мозга. Основными лекарственными средствами для осуществления дегидратационной терапии являются осмодиуретики (манит, маннитол, сормантол, гиперосмолярный раствор 10%-й глюкозы с хлоридом калия), петлевые диуретики (фуросемид), ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид), L-лизина эсцинат. Длительность дегидратационной терапии определяется исходной тяжестью синдрома отека-набухания головного мозга и динамикой клинического состояния пациента. Кроме фармакотерапии, важную роль при лечении выраженного синдрома отека-набухания головного мозга играет возвышенное положение головного конца тела пациента до 30° и своевременный перевод пациента на искусственную вентиляцию легких в режиме умеренной гипервентиляции.

Адьювантное применение глюкокортикостероидов. Экспериментальные модели на животных демонстрируют, что исход бактериального менингита во многом определяется выраженностью воспаления в субарахноидальном пространстве, которая может быть снижена путем модуляции воспалительного ответа с помощью дексаметазона [54]. Первые исследования показывали снижение риска потери слуха у детей с ВБМ, вызванным *H. influenzae*, тип В, а также меньшую летальность при пневмококковых менингитах у детей, если дексаметазон назначался до или вместе с первой дозой антибиотика [14]. Однако последующие рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) у детей с ВБМ в Малави и Южной Америке не продемонстрировали пользы дексаметазона [55, 56]. Кокрановский метаанализ, опубликованный в 2010 г., не выявил достоверного снижения летальности у детей с ВБМ, получавших дексаметазон, однако показал уменьшение потери слуха с 20% в контрольной группе до 15% в группе дексаметазона (отношение рисков (ОР) 0,74, 95%-й ДИ 0,62–0,89) [14]. Ни одна из включенных в данный метаанализ работ не исследовала детей младше 1 мес., а единственное рандомизированное, но не плацебо-контролируемое исследование не выявило какой-либо пользы назначения дексаметазона при неонатальном менингите [57].

Для взрослых с ВБМ результаты проспективного рандомизированного двойного слепого мультицентрового исследования продемонстрировали, что назначение дексаметазона до или вместе с первым введением антибиотика было ассоциировано с меньшим риском не-

Адьювантное применение глюкокортикостероидов не было связано с увеличением риска побочных эффектов.

благоприятных исходов в целом (15% против 25%; ОР 0,59, 95%-й ДИ 0,37–0,94) и летальности в частности (7% против 15%, ОР 0,48, 95%-й ДИ 0,24–0,96) без повышения риска желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с контрольной группой [58]. Данный эффект был наиболее выражен в группе пациентов с пневмококковым менингитом, у которых летальность снизилась с 34 до 14%. В то же время рандомизированные контролируемые исследования в Малави и Вьетнаме не выявили пользы дексаметазона для взрослых пациентов с ВБМ, хотя Вьетнамское исследование показало увеличение выживаемости в случае использования дексаметазона у пациентов с бактериологически верифицированным гнойным менингитом [59, 60]. Метаанализ, выполненный в 2010 г. и включавший 2029 пациентов всех возрастов с ВБМ в исследованиях, опубликованных с 2000 г., не продемонстрировал статистически значимого снижения летальности, неврологического дефицита или потери слуха у лиц, получавших дексаметазон [61]. В то же время в группе выживших пациентов назначение дексаметазона было ассоциировано с уменьшением потери слуха (ОР 0,77, 95%-й ДИ 0,60–0,99; $p=0,04$).

Существующие практические руководства рекомендуют использование дексаметазона у пациентов с предполагаемым и доказанным ВБМ, но только в странах с высоким уровнем дохода [13, 62]. Дексаметазон должен быть назначен до или вместе с первой дозой антибиотика в течение 6 дней в дозе 0,6 мг/кг веса внутривенно ежедневно для детей и 10 мг внутривенно каждые 6 ч для взрослых. Терапия дексаметазоном должна быть прервана в случае, если пациент по результатам обследования не имеет гнойного менингита или если бактерия, вызывающая гнойный менингит, относится к другому виду, за исключением *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. В то же время часть экспертов считает, что при ВБМ терапия дексаметазоном должна продолжаться, даже если выявленный этиологически значимый патоген не является пневмококком или гемофильной палочкой [63]. В Датском исследовании показано, что широкое применение дексаметазона у пациентов с менингококковым менингитом не ассоциировано с какими-либо неблагоприятными исходами [64]. В обсервационном когортном исследовании в Нидерландах в 2006–2009 гг. дексаметазон был назначен в 92% случаев пневмококкового менингита, при этом летальность после внедрения в практику адьювантной терапии глюкокортикостероидами снизилась с 30 до 20% ($p=0,001$) [65].

Другие адьювантные средства. Глицерол является гиперосмолярным средством, которое используется для уменьшения внутричерепной гипертензии. Результаты РКИ в Финляндии продемонстрировали протективный эффект глицерола в отношении неврологических последствий у детей с ВБМ [66]. РКИ 654 детей с ВБМ в странах Южной Америки также выявило схожий эффект [56]. Однако РКИ 265 взрослых с ВБМ в Малави показало, что применение перорального глицерола не только не обладало протективным неврологическим эффектом, но и увеличивало летальность [67]. Другое РКИ в Малави, включавшее 360 детей с верифицированным гнойным менингитом, не выявило никакой пользы применения перорального глицерола на клинический исход и отдаленные последствия заболевания [68].

Антипиретики часто назначаются пациентам в критическом состоянии, однако их влияние на исход заболевания остается неясным. В РКИ 723 детей с ВБМ в Анголе назначение парацетамола в первые 48 ч не влияло на выживаемость [69]. Аналогичные данные получены и в Малавийском исследовании [68]. Активное охлаждение, приводящее к гипотермии, продемонстрировало положительный эффект на животных с пневмококковым менингитом [54]. Результаты одноцентрового проспективного исследования с историческим контролем в Хорватии свидетельствуют об уменьшении летальности и риска неблагоприятного неврологического исхода при применении терапевтической гипотермии у пациентов с ВБМ, в то время как результаты мультицентрового РКИ, выполненного на 49 пациентах в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) во Франции, показывают по меньшей мере отсутствие положительного эффекта данного терапевтического воздействия и не исключают его потенциальный вред [70, 71]. На сегодняшний день рутинное применение антипиретиков в качестве средств адъювантной терапии при ВБМ не показано. Для окончательного решения значения терапевтической гипотермии при данной нозологии необходимы дополнительные исследования.

В настоящее время не рекомендуется использовать глицерол в терапии пациентов с ВБМ.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день существуют 2 основные терапевтические стратегии, способные улучшить исход пациентов с внебольничным бактериальным менингитом: оптимизация назначения этиотропной терапии и редукция воспалительного ответа в субарахноидальном пространстве с помощью адъювантных средств, в первую очередь дексаметазона. Знание врачами принципов ранней клинической диагностики, этиологической расшифровки и оптимальной тактики ведения пациентов с гнойным менингитом позволит в еще большей степени снизить летальность и тяжелые неврологические последствия ВБМ. Уменьшить заболеваемость ВБМ в целом возможно в случае широкого внедрения в Республике Беларусь современных возможностей вакцинопрофилактики против *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* и *H. influenzae* не только у детей, но и у взрослых, особенно с факторами риска развития ВБМ.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Wall E.C., Cartwright K., Scarborough M., Ajdukiewicz K.M., Goodson P., Mwambene J., Zijlstra E.E., Gordon S.B., French N., Faragher B., Heyderman R.S., Lalloo D.G. (2013) High mortality amongst adolescents and adults with bacterial meningitis in sub-Saharan Africa: an analysis of 715 cases from Malawi. *PLoS ONE*, vol. 8, no 7.
2. Busl K.M., Bleck T.P. (2013) Bacterial infections of the central nervous system. *Current Infectious Disease Reports*, vol. 15, no 6, pp. 612–630.
3. Mace S.E. (2008) Acute bacterial meningitis. *Emergency Medicine Clinics of North America*, vol. 26, no 2, pp. 281–317.
4. Thigpen M.C., Whitney C.G., Messonnier N.E., Zell E.R., Lynfield R., Hadler J.L., Harrison L.H., Farley M.M., Reingold A., Bennett N.M., Craig A.S., Schaffner W., Thomas A., Lewis M.M., Scallan E., Schuchat A., Emerging Infections Programs Network. (2011) Bacterial meningitis in the United States, 1998–2007. *The New England Journal of Medicine*, vol. 364, no 21, pp. 2016–2025.

- Schuchat A., Robinson K., Wenger J.D., Harrison L.H., Farley M., Reingold A.L., Lefkowitz L., Perkins B.A. (1997) Bacterial meningitis in the United States in 1995. Active Surveillance Team. *The New England Journal of Medicine*, vol. 337, no 14, pp. 970–976.
- Van de Beek D., Brouwer M.C., Thwaites G.E., Tunkel A.R. (2012) Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*, vol. 380, no 9854, pp. 1693–1702.
- Van de Beek D., de Gans J., Spanjaard L., Weisfelt M., Reitsma J.B., Vermeulen M. (2004) Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *The New England Journal of Medicine*, vol. 351, no 18, pp. 1849–1859.
- Curtis S., Stobart K., Vandermeer B., Simel D.L., Klassen T. (2010) Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. *Pediatrics*, vol. 126, no 5, pp. 952–960.
- Bhimraj A. (2012) Acute community-acquired bacterial meningitis in adults: an evidence-based review. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, vol. 79, no 6, pp. 393–400.
- Vikse J., Henry B.M., Roy J., Ramakrishnan P.K., Tomaszewski K.A., Walocha J.A. (2015) The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases*, vol. 38, pp. 68–76.
- Brouwer M.C., Tunkel A.R., van de Beek D. (2010) Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 23, no 3, pp. 467–492.
- Michael B., Menezes B.F., Cunniffe J., Miller A., Kneen R., Francis G., Beeching N.J., Solomon T. (2010) Effect of delayed lumbar punctures on the diagnosis of acute bacterial meningitis in adults. *Emergency medicine journal*, vol. 27, no 6, pp. 433–438.
- Tunkel A.R., Hartman B.J., Kaplan S.L., Kaufman B.A., Roos K.L., Scheld W.M., Whitley R.J. (2004) Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clinical Infectious Diseases*, vol. 39, no 9, pp. 1267–1284.
- Køster-Rasmussen R., Korshin A., Meyer C.N. (2008) Antibiotic treatment delay and outcome in acute bacterial meningitis. *The Journal of Infection*, vol. 57, no 6, pp. 449–454.
- Auburtin M., Wolff M., Charpentier J., Varon E., Le Tulzo Y., Girault C., Mohammadi I., Renard B., Mourvillier B., Bruneel F., Ricard J.-D., Timsit J.-F. (2006) Detrimental role of delayed antibiotic administration and penicillin-nonsusceptible strains in adult intensive care unit patients with pneumococcal meningitis: the PNEUMOREA prospective multicenter study. *Critical Care Medicine*, vol. 34, no 11, pp. 2758–2765.
- Glimåker M., Johansson B., Grindborg Ö., Bottai M., Lindquist L., Sjölin J. (2015) Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. *Clinical Infectious Diseases*, vol. 60, no 8, pp. 1162–1169.
- Karpov I., Ivanov A., Yurkevich I., Kishkurno E., Kachanko E. (2006) Obzor prakticheskikh rekomendatsiy po vedeniyu patsientov s bakteriальным meningitom Amerikanskogo obschestva infektsionnykh bolezney [Review of the IDSA practice guidelines for the management of bacterial meningitis]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*, vol. 8, no 3, pp. 217–242.
- Sivaya O., Kozlov R., Krechikova O., Ivanchik N., Katosova L., Gudkova L., and PeGASus Study Group. (2014) Antibiotikorezistentnost Haemophilus influenzae v Rossii: rezultaty mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniya PeGAS [Antimicrobial resistance of Haemophilus influenzae in Russia: results of multicenter study «PeGASus»]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*, vol. 16, no 1, pp. 57–69.
- Kozlov R., Sivaya O., Krechikova O., Ivanchik N., and PeGASus Study Group. (2010) Dinamika antibiotikorezistentnosti Streptococcus pneumoniae k antibiotikam v Rossii za period 1999–2009 gg. (rezultaty mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniya PeGAS) [Antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae in Russia over the 1999–2009: results of multicenter prospective study PEHASus]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*, vol. 12, no 4, pp. 329–341.
- Vázquez J.A., Enriquez R., Abad R., Alcalá B., Salcedo C., Arreaza L. (2007) Antibiotic resistant meningococci in Europe: any need to act? *FEMS microbiology reviews*, vol. 31, no 1, pp. 64–70.
- Fangio P., Desbouchages L., Lachéride J.C., De Jonghe B., Terville J.P., Leneveu M., Outin H. (2005) Neisseria meningitidis C:2b:P1.2,5 with decreased susceptibility to penicillin isolated from a patient with meningitis and purpura fulminans. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, vol. 24, no 2, pp. 140–141.
- Wall R.A. (2001) Meningococcal disease—some issues in treatment. *The Journal of Infection*, vol. 42, no 2, pp. 87–99.
- Ostergaard C., Sørensen T.K., Knudsen J.D., Frimodt-Møller N. (1998) Evaluation of moxifloxacin, a new 8-methoxyquinolone, for treatment of meningitis caused by a penicillin-resistant pneumococcus in rabbits. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 42, no 7, pp. 1706–1712.
- Schmidt H., Dalhoff A., Stuert K., Trostdorf F., Chen V., Schneider O., Kohlsdorfer C., Brück W., Nau R. (1998) Moxifloxacin in the therapy of experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 42, no 6, pp. 1397–1407.
- Sipahi O.R., Turhan T., Pullukcu H., Calik S., Tasbakan M., Sipahi H., Arda B., Yamazhan T., Ulusoy S. (2008) Moxifloxacin versus ampicillin + gentamicin in the therapy of experimental Listeria monocytogenes meningitis. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 61, no 3, pp. 670–673.

26. Rodriguez-Cerrato V., McCoig C.C., Michelow I.C., Ghaffar F., Jafri H.S., Hardy R.D., Patel C., Olsen K., McCracken G.H. (2001) Pharmacodynamics and bactericidal activity of moxifloxacin in experimental *Escherichia coli* meningitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 45, no 11, pp. 3092–3097.
27. Egermann U., Stanga Z., Ramin A., Acosta F., Stucki A., Gerber P., Cottagnoud M., Cottagnoud P. (2009) Combination of daptomycin plus ceftriaxone is more active than vancomycin plus ceftriaxone in experimental meningitis after addition of dexamethasone. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 53, no 7, pp. 3030–3033.
28. Vivas M., Force E., Garrigós C., Tubau F., Platteel A.C.M., Ariza J., Cabellos C. (2014) Experimental study of the efficacy of daptomycin for the treatment of cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 69, no 11, pp. 3020–3026.
29. Grandgirard D., Burri M., Agyeman P., Leib S.L. (2012) Adjunctive daptomycin attenuates brain damage and hearing loss more efficiently than rifampin in infant rat pneumococcal meningitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 56, no 8, pp. 4289–4295.
30. Le J., Bookstaver P.B., Rudisill C.N., Hashem M.G., Iqbal R., James C.L., Sakoulas G. (2010) Treatment of meningitis caused by vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*: high-dose and combination daptomycin therapy. *The Annals of Pharmacotherapy*, vol. 44, no 12, pp. 2001–2006.
31. Lee D.H., Palermo B., Chowdhury M. (2008) Successful treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus meningitis with daptomycin. *Clinical Infectious Diseases*, vol. 47, no 4, pp. 588–590.
32. Taglietti F., Campanile F., Capone A., Di Caro A., Grilli E., Stazi G., Bertuccio T., Petrosillo N., Stefani S. (2012) Daptomycin efficacy in the central nervous system of a patient with disseminated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, vol. 6, p. 264.
33. Vena A., Falcone M., Comandini E., Meledandri M., Novelli A., Campanile F., Stefani S., Venditti M. (2013) Daptomycin plus trimethoprim/sulfamethoxazole combination therapy in post-neurosurgical meningitis caused by linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, vol. 76, no 1, pp. 99–102.
34. Erritouni M., Ktaich N., Rahal J.J., Figueroa D., Nieto J., Urban C., Mariano N., Eisinger F., Abayev J., Nicolau D., Rubin D., Raifu M., Segal-Maurer S. (2012) Use of daptomycin for the treatment of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcal ventriculitis. *Case Reports in Medicine*, vol. 2012, p. 593578.
35. Jaspan H.B., Brothers A.W., Campbell A.J.P., McGuire J.K., Browd S.R., Manley T.J., Pak D., Weissman S.J. (2010) Multidrug-resistant *Enterococcus faecium* meningitis in a toddler: characterization of the organism and successful treatment with intraventricular daptomycin and intravenous tigecycline. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 29, no 4, pp. 379–381.
36. Mueller S.W., Kiser T.H., Anderson T.A., Neumann R.T. (2012) Intraventricular daptomycin and intravenous linezolid for the treatment of external ventricular-drain-associated ventriculitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *The Annals of Pharmacotherapy*, vol. 46, no 12, p. e35.
37. Beer R., Engelhardt K.W., Pfausler B., Broessner G., Helbok R., Lackner P., Brenneis C., Kaehler S.T., Georgopoulos A., Schmutzhard E. (2007) Pharmacokinetics of intravenous linezolid in cerebrospinal fluid and plasma in neurointensive care patients with staphylococcal ventriculitis associated with external ventricular drains. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 51, no 1, pp. 379–382.
38. Villani P., Regazzi M.B., Marubbi F., Viale P., Pagani L., Cristini F., Cadeo B., Carosi G., Bergomi R. (2002) Cerebrospinal fluid linezolid concentrations in postneurosurgical central nervous system infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 46, no 3, pp. 936–937.
39. Sipahi O.R., Bardak-Ozdem S., Turhan T., Arda B., Ruksen M., Pullukcu H., Aydemir S., Dalbasti T., Yurtseven T., Sipahi H., Zileli M., Ulusoy S. (2013) Vancomycin versus linezolid in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* meningitis. *Surgical Infections*, vol. 14, no 4, pp. 357–362.
40. Frasca K.L., Schuster M.G. (2013) Vancomycin-resistant enterococcal meningitis in an autologous stem cell transplant recipient cured with linezolid. *Transplant Infectious Disease*, vol. 15, no 1, pp. E1–4.
41. Shaikh Z.H., Peloquin C.A., Ericsson C.D. (2001) Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis with linezolid: case report and literature review. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, vol. 33, no 5, pp. 375–379.
42. Tsai T.-N., Wu C.-P., Peng M.-Y., Giian C.-F., Lee S.-Y., Lu J.-J. (2006) Short course of linezolid treatment for vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis. *International Journal of Clinical Practice*, vol. 60, no 6, pp. 740–741.
43. Zeana C., Kubin C.J., Della-Latta P., Hammer S.M. (2001) Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* meningitis successfully managed with linezolid: case report and review of the literature. *Clinical Infectious Diseases*, vol. 33, no 4, pp. 477–482.
44. Sun F., Ruan Q., Wang J., Chen S., Jin J., Shao L., Zhang Y., Zhang W. (2014) Linezolid manifests a rapid and dramatic therapeutic effect for patients with life-threatening tuberculous meningitis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 58, no 10, pp. 6297–6301.
45. Rodvold K.A., Gotfried M.H., Cwik M., Korth-Bradley J.M., Dukart G., Ellis-Grosse E.J. (2006) Serum, tissue and body fluid concentrations of tigecycline after a single 100 mg dose. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 58, no 6, pp. 1221–1229.

46. Tutuncu E.E., Kuscü F., Gurbuz Y., Ozturk B., Haykir A., Sencan I. (2010) Tigecycline use in two cases with multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis. *International journal of infectious diseases*, vol. 14, Suppl 3, pp. e224–226.
47. Wadi J.A., Rub M.A. (2007) Multidrug resistant *Acinetobacter nosocomial* meningitis treated successfully with parenteral tigecycline. *Annals of Saudi Medicine*, vol. 27, no 6, pp. 456–458.
48. Wadi J.A., Selawi F. (2009) Extended-spectrum beta-lactamase *Klebsiella pneumoniae* meningitis treated with tigecycline. *Annals of Saudi Medicine*, vol. 29, no 3, pp. 239–240.
49. Garrison M.W., Kawamura N.M., Wen M.M. (2012) Ceftaroline fosamil: a new cephalosporin active against resistant Gram-positive organisms including MRSA. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, vol. 10, no 10, pp. 1087–1103.
50. Stucki A., Cottagnoud M., Acosta F., Eggerman U., Luffer J., Cottagnoud P. (2012) Evaluation of ceftobiprole activity against a variety of gram-negative pathogens, including *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (β -lactamase positive and β -lactamase negative), and *Klebsiella pneumoniae*, in a rabbit meningitis model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 56, no 2, pp. 921–925.
51. Balouch M.A., Bajwa R.J., Hassoun A. (2015) Successful use of ceftaroline for the treatment of MRSA meningitis secondary to an infectious complication of lumbar spine surgery. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 70, no 2, pp. 624–625.
52. Sakoulas G., Nonejuie P., Kullar R., Pogliano J., Rybak M.J., Nizet V. (2015) Examining the use of ceftaroline in the treatment of *Streptococcus pneumoniae* meningitis with reference to human cathelicidin LL-37. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 59, no 4, pp. 2428–2431.
53. Mook-Kanamori B.B., Geldhoff M., van der Poll T., van de Beek D. (2011) Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clinical Microbiology Reviews*, vol. 24, no 3, pp. 557–591.
54. Brouwer M.C., McIntyre P., de Gans J., Prasad K., van de Beek D. (2010) Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no 9, p. CD004405.
55. Molyneux E.M., Walsh A.L., Forsyth H., Tembo M., Mwenechanya J., Kayira K., Bwanaisa L., Njobvu A., Roger-son S., Malenga G. (2002) Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomised controlled trial. *Lancet*, vol. 360, no 9328, pp. 211–218.
56. Peltola H., Roine I., Fernández J., Zavala I., Ayala S.G., Mata A.G., Arbo A., Bologna R., Mio G., Goyo J., López E., de Andrade S.D., Sarna S. (2007) Adjuvant glycerol and/or dexamethasone to improve the outcomes of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*, vol. 45, no 10, pp. 1277–1286.
57. Daoud A.S., Batiha A., Al-Sheyyab M., Abuekteish F., Obeidat A., Mahafza T. (1999) Lack of effectiveness of dexamethasone in neonatal bacterial meningitis. *European Journal of Pediatrics*, vol. 158, no 3, pp. 230–233.
58. De Gans J., van de Beek D., European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. (2002) Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *The New England Journal of Medicine*, vol. 347, no 20, pp. 1549–1556.
59. Nguyen T.H.M., Tran T.H.C., Thwaites G., Ly V.C., Dinh X.S., Ho Dang T.N., Dang Q.T., Nguyen D.P., Nguyen H.P., To S.D., Nguyen van V.C., Nguyen M.D., Campbell J., Schultsz C., Parry C., Torok M.E., White N., Nguyen T.C., Tran T.H., Stepniewska K., Farrar J.J. (2007) Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. *The New England Journal of Medicine*, vol. 357, no 24, pp. 2431–2440.
60. Scarborough M., Gordon S.B., Whitty C.J.M., French N., Njalale Y., Chitani A., Peto T.E.A., Lalloo D.G., Zijlstra E.E. (2007) Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *The New England Journal of Medicine*, vol. 357, no 24, pp. 2441–2450.
61. Van de Beek D., Farrar J.J., de Gans J., Mai N.T.H., Molyneux E.M., Peltola H., Peto T.E., Roine I., Scarborough M., Schultsz C., Thwaites G.E., Tuan P.Q., Zwinderman A.H. (2010) Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet. Neurology*, vol. 9, no 3, pp. 254–263.
62. Visintin C., Mugglestone M.A., Fields E.J., Jacklin P., Murphy M.S., Pollard A.J., Guideline Development Group & National Institute for Health and Clinical Excellence. (2010) Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ (Clinical research ed.)*, vol. 340, p. c3209.
63. Van de Beek D., de Gans J., Tunkel A.R., Wijdicks E.F.M. (2006) Community-acquired bacterial meningitis in adults. *The New England Journal of Medicine*, vol. 354, no 1, pp. 44–53.
64. Heckenberg S.G.B., Brouwer M.C., van der Ende A., van de Beek D. (2012) Adjunctive dexamethasone in adults with meningococcal meningitis. *Neurology*, vol. 79, no 15, pp. 1563–1569.
65. Brouwer M.C., Heckenberg S.G.B., de Gans J., Spanjaard L., Reitsma J.B., van de Beek D. (2010) Nationwide implementation of adjunctive dexamethasone therapy for pneumococcal meningitis. *Neurology*, vol. 75, no 17, pp. 1533–1539.
66. Kilpi T., Peltola H., Jauhainen T., Kallio M.J. (1995) Oral glycerol and intravenous dexamethasone in preventing neurologic and audiological sequelae of childhood bacterial meningitis. The Finnish Study Group. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 14, no 4, pp. 270–278.

67. Ajdukiewicz K.M., Cartwright K.E., Scarborough M., Mwambene J.B., Goodson P., Molyneux M.E., Zijlstra E.E., French N., Whitty C.J., Lalloo D.G. (2011) Glycerol adjuvant therapy in adults with bacterial meningitis in a high HIV seroprevalence setting in Malawi: a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet. Infectious Diseases*, vol. 11, no 4, pp. 293–300.
68. Molyneux E.M., Kawaza K., Phiri A., Chimalizeni Y., Mankhambo L., Schwalbe E., Kataja M., Pensulo P., Chilton L., Peltola H. (2014) Glycerol and acetaminophen as adjuvant therapy did not affect the outcome of bacterial meningitis in Malawian children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 33, no 2, pp. 214–216.
69. Pelkonen T., Roine I., Cruzeiro M.L., Pitkäranta A., Kataja M., Peltola H. (2011) Slow initial β -lactam infusion and oral paracetamol to treat childhood bacterial meningitis: a randomised, controlled trial. *The Lancet. Infectious Diseases*, vol. 11, no 8, pp. 613–621.
70. Kutleša M., Lepur D., Baršić B. (2014) Therapeutic hypothermia for adult community-acquired bacterial meningitis-historical control study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, vol. 123, pp. 181–186.
71. Mourvillier B., Tubach F., van de Beek D., Garot D., Pichon N., Georges H., Lefevre L.M., Bollaert P.-E., Boulain T., Luis D., Cariou A., Girardie P., Chelha R., Megarbane B., Delahaye A., Chalumeau-Lemoine L., Legriel S., Beuret P., Brivet F., Bruel C., Camou F., Chatellier D., Chillet P., Clair B., Constantin J.-M., Duguet A., Galliot R., Bayle F., Hyvernat H., Ouchenir K., Plantefevre G., Quenot J.-P., Richecoeur J., Schwebel C., Sirodot M., Esposito-Farèse M., Le Tulzo Y., Wolff M. (2013) Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial. *JAMA*, vol. 310, no 20, pp. 2174–2183.

Приложение

Алгоритм этиологической расшифровки инфекционных поражений ЦНС в УЗ «Городская инфекционная клиническая больница» Минска

A. Показания для проведения люмбальной пункции:

72. Клинически обоснованное подозрение на инфекцию ЦНС:

- остро возникшая головная боль \pm лихорадка \pm менингеальный симптомокомплекс (положительные менингеальные симптомы, гиперестезия, тошнота, рвота);
- лихорадка и/или интоксикационный синдром + остро развившиеся очаговая неврологическая симптоматика, судороги или острое нарушение уровня сознания, поведения, когнитивных функций.

73. С дифференциально-диагностической целью при невозможности исключить инфекционное поражение ЦНС в случае стертой клинической картины заболевания.

74. С диагностической целью при хронических поражениях ЦНС неясной этиологии (демиелинизирующие поражения ЦНС, очаговые поражения головного и спинного мозга по данным нейровизуализации и т.д.).

B. Оценить противопоказания для немедленной люмбальной пункции (ЛП).

1. Абсолютные (ЛП противопоказана до купирования нижеописанных проявлений):

- Клинические признаки выраженного синдрома отека-набухания головного мозга (ОНГМ) с угрозой дислокации: сопор или кома; разновеликие, расширенные или слабо реагирующие на свет зрачки; симптом плавающих глазных яблок; отек диска зрительного нерва; рефрактерные судороги; синдром Кушинга (брадикардия + артериальная гипертензия); патологические типы дыхания):
 - клинические признаки шока;
 - выраженная гипокоагуляция;
 - инфекционный процесс в области места проведения ЛП.

2. Относительные:

- впервые возникшая выраженная очаговая неврологическая симптоматика в сочетании с клиническими признаками угрозы дислокации головного мозга (см. пункт 1).

3. Наличие у пациента тяжелого иммунодефицита (ВИЧ-инфекция в стадии СПИД, длительный прием глюкокортикостероидов, цитостатиков, трансплантация внутренних органов и т.д.) в сочетании с клиническими признаками угрозы дислокации головного мозга (см. пункт 1).

С. При наличии п. 1, 5, 6 – неотложная терапия синдрома ОНГМ, при стабилизации состояния – КТ головного мозга. При отсутствии рентгенологических противопоказаний к ЛП на КТ – выполнение ЛП. Допускается выполнение ЛП без КТ-исследования при явной стабилизации состояния пациента и отсутствии неврологической симптоматики синдрома ОНГМ (в случае сохраняющихся сомнений о возможности выполнения ЛП – консультация невролога).

При наличии п. 2–4 ЛП проводится только после стабилизации состояния пациента и купирования осложнений.

D. Взять ОАК с лейкоцитарной формулой и определением глюкозы (обязательно!) в течение предшествующих 30 мин до начала люмбальной пункции.

Подготовить набор для проведения люмбальной пункции.

Получить информированное согласие пациента или его ближайших родственников (если пациент без сознания). Информированное согласие заполняется рукой пациента.

E. Выполнить процедуру ЛП с забором ЦСЖ в следующие пробирки:

1-я пробирка (стеклянная) – 2,0 мл – цитоз, уровень белка, глюкозы.

2-я пробирка (стеклянная СТЕРИЛЬНАЯ) – 0,5 мл – бактериоскопия + реакция латекс-агглютинации в случае положительного результата бактериоскопии.

3-я пробирка (эппендорф) – 1,5 мл – полимеразная цепная реакция (обязательно с направлением – см. примечание 4).

4-я пробирка (2,0–2,5 мл в специальные желтые флаконы для культивирования BacT/AlertTEC PF или при их отсутствии – 2,0–2,5 мл в стерильную стеклянную пробирку) – бактериологическое исследование.

При получении во время ЛП равномерно кровянистой ЦСЖ рекомендуется перед окончанием процедуры дополнительный забор 1,0 мл ЦСЖ в стеклянную пробирку для отдельного подсчета в ней количества эритроцитов и детекции ксантохромии. Необходимость в данном исследовании (подсчет эритроцитов, определение ксантохромии) и его цель (для исключения субарахноидального кровоизлияния) отдельно указываются в направлении к последней пробирке.

У лиц с ВИЧ-инфекцией и другими иммунодефицитными состояниями, помимо вышеперечисленного, дополнительно осуществляется забор ЦСЖ:

5-я пробирка (эппендорф) – 1,0 мл – GeneXpert на *M. tuberculosis*.

6-я пробирка (стеклянная стерильная) – 0,5 мл – бактериологический посев на грибы (*Cryptococcus spp.* и др.).

Примечания:

1. Во всех случаях первичной ЛП материал в обязательном порядке забирается в первые 3 пробирки.

2. Бактериологическое исследование (4-я пробирка) осуществляется в обязательном порядке в случае:

- подозрения на наличие у пациента бактериальной инфекции ЦНС (выраженный менингеальный синдромокомплекс, лихорадка свыше 38,5 °С, выраженная интоксикация, наличие экзантемы, лейкоцитоз в периферической крови, быстрое прогрессирование клиники, подозрение на вторичное поражение ЦНС);
- тяжелого состояния пациента, поступления в ОРИТ;
- измененных визуальных характеристик ЦСЖ (мутность, измененный цвет) при выполнении ЛП;

В остальных случаях решение о необходимости бактериологического исследования ЦСЖ – на усмотрение специалиста, выполняющего ЛП.

3. Пробирки с ЦСЖ доставляются в соответствующие подразделения лаборатории как можно раньше после осуществления процедуры с соблюдением требуемых условий транспортировки.

4. Направление на ПЦР-исследование заполняется после получения результатов цитологического и биохимического исследования ЦСЖ (выбор возбудителей определяется клинико-эпидемиологическими данными и характером патологических изменений в ЦСЖ).

5. В случае получения равномерно кровянистой ЦСЖ при выполнении ЛП, ксантохромии пациенту необходимо выполнить КТ головного мозга и организовать его перевод в неврологическое/нейрохирургическое отделение с диагнозом «субарахноидальное кровоизлияние».

F. Обязательный перечень исследований, которые должны выполняться пациенту с инфекционным поражением ЦНС:

1. Клинический анализ крови (с лейкоцитарной формулой).
2. Биохимический анализ крови (СРБ, глюкоза, мочевины, креатинин, Na, K, Cl, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ).
3. ИФА ВИЧ.
4. Уровень прокальцитонина сыворотки крови.
5. Р-графия органов грудной клетки и придаточных пазух носа.
6. При наличии изменений в ликворе, характерных для гнойного менингита:
 - гемокультура № 1 (оптимально до назначения антибактериальной терапии);
 - ПЦР плазмы крови на ДНК *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*;
 - ПЦР ЦСЖ на ДНК *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*.
7. При наличии изменений в ликворе, характерных для асептического менингита:
 - ИФА сыворотки крови на IgM к энтеровирусам;

ПЦР ЦСЖ на РНК энтеровирусов, ДНК ВПГ 1,2, VZV (обязательно). Исследование ЦСЖ на ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6, *T. gondii*, *M. tuberculosis* показано только пациентам с иммунодепрессией (включая ВИЧ-позитивных пациентов).

Дополнительно в обязательном порядке в период с марта по ноябрь, в остальные месяцы – при наличии эпидемиологических предпосылок:

- ИФА на IgM, IgG к вирусу клещевого энцефалита, *B. burgdorferis* l., анаплазме, РНИФ на IgM, IgG к *B. burgdorferis* l.;
- ПЦР ЦСЖ на РНК вируса клещевого энцефалита, ДНК *B. burgdorferis* l., анаплазмы, эрлихии;
- ПЦР плазмы крови и ЦСЖ на *B. miyamotoi* (если от начала заболевания прошло не более 14 дней).

Все остальные исследования, направленные на уточнение этиологии поражения ЦНС, определяются имеющимися клинико-эпидемиологическими данными.

Поступила в редакцию 25.08.2015

Контакты: peresnv@mail.ru

Received 25.08.2015

Contacts: peresnv@mail.ru