

БАКТЕРИАЛЬНЫЙ МЕНИНГИТ

**ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ
В ЦЕЛОМ И СОВРЕМЕННЫЕ
ПОДХОДЫ К РАЦИОНАЛЬНОЙ
АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ**

ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Научно-информационный центр ООО «АБОЛмед»

**БАКТЕРИАЛЬНЫЙ МЕНИНГИТ:
ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ В ЦЕЛОМ И СОВРЕМЕННЫЕ
ПОДХОДЫ К РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ**

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ
ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ

2008

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Патогенез бактериального менингита	4
Частота и встречаемость в зависимости от возбудителя	5
Клиническая картина	7
Осложнения	7
Диагностика	8
Лечение	9
Значение кортикостероидов в лечении бактериального менингита	15
Антибиотикопрофилактика	16
Иммунизация	16
Заключение	16
Литература	16

Авторы

К.В. Гайдуль – д-р мед. наук, проф., НИИКИ СО РАМН, Новосибирск

В.Л. Лимонов – ООО «АБОЛмед», Москва

А.А. Мухомин – канд. мед. наук, СГМА, Смоленск

В настоящее время бактериальный менингит как особая форма инфекционной патологии, несмотря на достигнутый прогресс в понимании этиологии и патогенеза, а также в развитии новых направлений антибактериальной терапии и профилактики данного заболевания, остается одной из важнейших причин летальности и инвалидизации больных. Примечательно, что на сегодняшний день принято различать как бы две формы бактериального менингита – внебольничную и нозокомиальную; в структуре последней выделяют посттравматические и послеоперационные менингиты, а также менингиты как осложнения различных заболеваний ЛОР-органов. Различия в возбудителях, а также в степени тяжести течения болезни побуждают врачей дифференцированно подходить к диагностике и лечению внебольничного и нозокомиального менингитов, при этом в отношении последнего очень актуальна проблема неэффективности антибактериальной терапии. Кроме того, все чаще и чаще врачам, в особенности intensivистам, приходится сталкиваться с иммунокомпромиссными больными и пациентами с нейтропенией.

ПАТОГЕНЕЗ БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА

Развитие бактериального менингита начинается с момента, когда вирулентные микроорганизмы преодолевают защитные барьеры центральной нервной системы, при этом в первую очередь в процесс вовлекается субарахноидальное пространство (21). Важнейшими резервуарами инфекции ЦНС являются назофарингеальные источники. Структурной особенностью ряда возбудителей являются поверхностные

образования – пили, которые снабжены рецепторами, обеспечивающие тесную адгезию бактериальной клетки к слизистой оболочке. Важнейшие возбудители бактериального менингита – *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* и *Haemophilus influenzae* – снабжены наружной оболочкой из полисахаридов, которая определяет такие факторы вирулентности, как невозможность фагоцитоза или незавершенный фагоцитоз, и препятствует комплемент-опосредованному лизису бактерий.

Из назофарингеальных источников возбудитель путем локальной пенетрации в ткани может попасть в кровоток и затем, преодолев гематоэнцефалический барьер, достигнуть мозговых оболочек. Бактериемия является важнейшим механизмом распространения инфекции при менингите. Возможности защитных сил макроорганизма, направленные на эрадикацию возбудителя из цереброспинальной жидкости, резко ограничены ввиду исходно низкого титра антител и активности комплемента в ликворе. Репликация бактерий инициирует выработку медиаторов воспаления – цитокинов, интерлейкинов 1, 6, фактора некроза опухолей, простагландинов (в основном, ПГЕ-2), лейкотриенов (ЛТ-В4), а также аккумуляции в цереброспинальной жидкости лейкоцитов.

Экспериментальные модели бактериального менингита демонстрируют существенное нарушение динамики ликвора и изменение церебрального кровотока в результате развившегося воспаления. Возникающие нарушения проходимости капилляров в субарахноидальном пространстве приводят к снижению резорбции цереброспинальной жидкости, в результате повышается внутричерепное давление, падает церебральная перфузия и ауторегуляция (22). Эти нарушения приводят к

стойким неврологическим нарушениям или к жизнеугрожающим ситуациям.

ЧАСТОТА И ВСТРЕЧАЕМОСТЬ

В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗБУДИТЕЛЯ

Бактериальный менингит – не редко встречающаяся патология, хотя за последнее десятилетие отмечено снижение частоты заболеваемости почти на половину (24). В России средняя частота встречаемости бактериального менингита – 3 случая на 100 000 населения. По данным ряда авторов, основным этиологическим фактором бактериального менингита в России является *N.meningitidis* (примерно 60%), *S.pneumoniae* (30%) и *H.influenzae* (10%).

В США частота встречаемости бактериального менингита – от 2,5 до 3,5 случаев на 100 000 популяции (23). Однако истинное положение дел в различных регионах может быть совершенно противоположным, т. е. со значительно более высоким уровнем заболеваемости.

Согласно доступным литературным данным, до 1990 года основными этиологическими факторами бактериального менингита были три возбудителя – *H.influenzae*, *N.meningitidis* и *S.pneumoniae*, – которые являлись причиной более чем в 75% случаев бактериального менингита (24, 25). Большинство менингитов, вызванных *H.influenzae* (тип b), наблюдались у детей, преимущественно в возрасте до 12 месяцев.

Однако с появлением вакцин (HibTITER, Pedvax Hib, ProHIBit) случаев *H.influenzae* – опосредованных менингитов – стало значительно меньше. Так, в США с проведением активной вакцинации, начатой в 1988 году, число случаев инфекций ЦНС, вызванных типом b *H.influenzae*, снизилось к 1997 году до 0,7 случаев на

100 000 населения (по сравнению с 421 случаев на 100 000 в 1987 году) (23, 26).

Сегодня важнейшей причиной бактериального менингита является *S.pneumoniae*. Так, в США ежегодно регистрируется 3 000 случаев пневмококковых менингитов (23, 27), при этом частота неблагоприятных исходов остается довольно высокой, несмотря на соответствующую антибактериальную терапию. Пневмококки как возбудители инфекций ЦНС актуальны у детей от 1 мес. до полугода, а также пожилых лиц. По данным M. Trijbels-Smeulders с соавт. (3), частота инфекционного менингита среди новорожденных в Скандинавских странах составила 1,9 случаев на 100 000 новорожденных; смертность превысила 5%.

Интересные данные о частоте встречаемости менингита в зависимости от возбудителя приведены в табл. 1 (охват 2 обширных регионов – Канада и США).

Существенной проблемой антибактериальной терапии менингитов является широкое распространение штаммов *S.pneumoniae* со множественной устойчивостью к антибиотикам (2, 3). От 12 до 35% всех выделенных в США штаммов пневмококков резистентны к пенициллину, треть из которых имеют МПК к пенициллину более 2 мг/л (4, 5).

Вторым по значимости возбудителем бактериального менингита (в России – первым) является *N.meningitidis* (серотипы A и C) (6). В США заболеваемость менингитом, вызванным менингококком, составляет 0,6 случаев на 100 000 населения (3, 10), причем чаще встречается в среде детей, подростков и молодых лиц (до 18 лет).

B. Sigurdardottir с соавт. (7) в своей работе обобщили этиологическую структуру бактериального менингита в Исландии. Показательно, что в этой

Частота встречаемости бактериального менингита
среди детей и взрослых в США и Канаде (23, 24, 26, 27, 28, 30)

Возбудитель	Этиологический фактор (% от всех случаев)	Встречаемость (на 100 000 населения)	Смертность (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	30-50	0,6-1,2	19-46
<i>Neisseria meningitidis</i>	15-40	0,5-1	3-17
<i>Haemophilus influenzae</i>	2-7	<1	3-11
<i>Listeria monocytogenes</i>	1-3	0,1-0,2	15-40
Другие бактерии*	<5	Нет данных	Нет данных

Обозначения: * – стрептококки, стафилококки, грамотрицательные аэробные бактерии, в т. ч. энтеробактерии, а также анаэробные микроорганизмы.

стране, как и в России, *N. meningitidis* вызывает наибольшее число заболеваний – 56%, тогда как *Streptococcus pneumoniae* встречался в 20%, а *Haemophilus influenzae* и *Listeria monocytogenes* в 5% случаев, соответственно. В статье приводятся также данные о смертности от менингита: всего она составила 20% взрослого населения; при менингококковой инфекции этот показатель оказался равен 16,2%, при пневмококковой – 25,9%.

Стрептококки группы В и *Listeria monocytogenes*, в основном, являются причиной бактериального менингита у детей в неонатальном периоде (1–3% от всех случаев менингита у детей). *Listeria monocytogenes* также является причиной менингита у пожилых, ослабленных больных и пациентов с иммунодефицитом, в особенности, на фоне нейтропении. У пациентов с шунтами важнейшими этиологическими факторами заболевания являются коагулаза-негативные стафилококки, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*.

У детей, по данным отечественных авторов (48), структура бактериального менингита у детей согласно нозоло-

гии следующая: менингококковые (54%), вызванные гемофильной палочкой типа b (39%), пневмококковые (5%), остальные (вызванные боррелиями, клебсиеллами, сальмонеллами и др.) (2%).

В этиологической структуре нозокомиального менингита очень большую проблему представляют грамотрицательные бактерии. Их доля в развитии нозокомиальной инфекции ЦНС составляет более 30% по сравнению с 2–4% грамотрицательных возбудителей в этиологии «внебольничного» менингита. К сожалению, большинство выделенных штаммов – а это, в основном, энтеробактерии, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Serratia spp.*, *Acinetobacter baumannii*, *Salmonella* группы В и D, *Proteus mirabilis* – устойчивы к обычно используемым для терапии менингита антибиотикам (8, 9).

J.R. Breton с соавт. (10) сообщают об энтерококковом менингите у новорожденных – довольно редком, но коварном заболевании. 9 случаев энтерококкового менингита описывают W. Abuhamour, B. Asmar, A. Dajani (11), указывая также на то, что риск энтерококковой инфекции ЦНС возра-

стает у больных после нейрохирургических вмешательств.

Процент послеоперационных менингитов невелик – примерно 1,8%, однако тяжесть заболевания и высокий процент летальности побуждают искать новые пути к их диагностике и лечению (12). Среди возбудителей послеоперационных менингитов преобладают *Staphylococcus aureus*, псевдомонады (*P. aeruginosa*), *K. pneumoniae*, реже – энтеробактерии; у пациентов с ликвореей – пневмококки. По данным E. Medeiros с соавт. (13), нозокомиальные возбудители, такие, как *Acinetobacter baumannii*, явились причиной менингита у 31 прооперированного на ЦНС больного, из которых 18 человек умерли.

Различная патология ЛОР-органов, прежде всего, острые и хронические (чаще) средние отиты могут осложняться вторичным менингитом. Внутричерепные осложнения средних отитов – это либо ограниченные скопления экссудата или гноя с образованием субдуральной эмпиемы или абсцессов, либо диффузное поражение мозговых оболочек, в зависимости от вирулентности микрофлоры и состояния макроорганизма. Этиология этой формы бактериальных менингитов, как правило, полимикробная флора; помимо стрептококков и энтеробактерий, часто (до 100%) высевают анаэробы (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp.). M.F. Geyik с соавт. (14) сообщают о поразительно высокой частоте данного осложнения – 22% среди всех случаев бактериального менингита. Интересен также тот факт, что 79% в структуре заболеваемости составляли пациенты с хроническим средним отитом и, как правило, неблагоприятным фоном из ряда сопутствующих заболеваний; очевидно поэтому летальность в данной группе составила 41%. По дан-

ном X. Saez-Logens с соавт. (44), посттравматический менингит, особенно после травм головы, осложнившись ликвореей из уха, чаще всего бывает вызван пневмококками.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления бактериального менингита у взрослых и детей старше 12 лет типичны: прежде всего, это характерные для воспаления мозговых оболочек симптомы Кернига и Брудзинского, или менингеальные знаки, выявляемые в 50–60% случаев. Среди других признаков следует выделить головную боль, напряжение мышц шеи, лихорадку, нарушение сознания (31). При прогрессировании заболевания могут проявляться признаки повышения внутричерепного давления – гипертензия, брадикардия, в тяжелых случаях – мозговая кома. У пациентов с менингококковым менингитом и развивающейся менингококкцемией патогномный симптом – это диффузная петехиальная сыпь или пурпура. Артралгия сопутствует менингиту, вызванному *H. influenzae*. У пожилых ослабленных больных некоторые характерные симптомы менингита могут быть «сглажены» или вовсе отсутствовать, например лихорадка, тогда как нарушения ментального статуса могут быть ярко выражены. У детей частыми «неспецифическими» симптомами могут быть сонливость, рвота, вялость, раздражительность и т. д. Характерные «менингеальные» знаки наблюдаются менее чем в 50% случаев.

ОСЛОЖНЕНИЯ

Известно, что осложнения бактериального менингита зависят от этиологического фактора, определяющего тяжесть заболевания, а также от нарушения неврологического и ментального статуса. По данным литературы, час-

тота фатальных осложнений при пневмококковом менингите может достигать 40%, тогда как при менингите, вызванном *N.meningitidis*, этот показатель колеблется от 5% до 10%, а при *H.influenzae* (тип b)-опосредованном воспалении – от 3% до 6% (23, 24).

На зависимость тяжести течения менингита и частоту осложнений от вида возбудителя указывают С.Н. Лу с соавт. (9). По мнению исследователей, прогноз при кокковом менингите (например, вызванном зелеными стрептококками) наиболее благоприятный, тогда как в случаях *K.pneumoniae* – опосредованной инфекции – следует ожидать тяжелых, порой фатальных осложнений. Особенно тяжело протекает заболевание, даже при тотчас начатой адекватной антибактериальной терапии, у пациентов с показателем тяжести по шкале Glasgow более 10.

Более чем у 30% пациентов наблюдаются неврологические расстройства. Наиболее частым из них является нарушения слуха – сенсорная тугоухость (10%). Среди прочих встречаются гидроцефалия, фокальные неврологические нарушения (атаксия; парезы; поражение корковой зоны зрительного анализатора; нарушение двигательной активности, координации и т. д.), поражения черепно-мозговых нервов (32).

ДИАГНОСТИКА

Клинического обследования больного с бактериальным менингитом в настоящее время недостаточно. Лабораторная диагностика, прежде всего, призвана подтвердить диагноз, а также установить этиологический фактор заболевания. Именно результаты бактериологического исследования (в идеале) должны стать отправным пунктом в назначении антибактериальной терапии.

Характеристика и оценка спинномозговой жидкости – важный элемент в диагностике. Нередко визуальная оценка (мутная жидкость) укажет на воспалительный процесс в ЦНС. Важнейшими количественными показателями являются содержание лейкоцитов, уровень глюкозы и белка. Незамедлительно после взятия образцов путем спинномозговой пункции, полученный материал должен быть отправлен в лабораторию для последующего микробиологического анализа – окраски мазков по Граму и культурального исследования (33). По данным К. Roos (45) и X. Saez-Logens с соавт. (44), в случаях нелеченого бактериального менингита при микроскопии с окраской по Граму возбудители выявляются у 70–90% пациентов, а культуральное исследование спинномозговой жидкости дает положительные результаты в 70–85%. У лиц, получавших антибиотики, процент положительных бактериологических тестов снижается в 2 раза (44). Количество лейкоцитов в спинномозговой жидкости, превышающее 1000/мм³ (с преобладанием нейтрофилов), явно укажет на бактериальную природу менингита. При леченных менингитах или менингитах, вызванных *L.tolocytogenes*, наоборот, количество лейкоцитов в ликворе будет мало, в клеточном составе будут преобладать лимфоциты. Патогномичным признаком инфекционного процесса в ЦНС будет снижение содержания глюкозы (менее 40 мг/дл) и повышение уровня белка (100–500 мг/дл).

В табл. 2 представлены типичные изменения в спинномозговой жидкости у больных бактериальным менингитом в сравнении с заболеванием небактериальной природы.

Если у пациента обнаруживается следующая комбинация: лейкоциты в ликворе >2000/мм³, из них нейтрофи-

Основные характеристики ликвора у больных с бактериальным и небактериальным менингитами

Показатели	Бактериальный менингит	Небактериальный менингит
Давление ликвора	Повышено или высокое (>180 мм Н ₂ O)*	Нормальное или слегка повышено
Количество лейкоцитов	Повышено (часто >1000/мм ³), преобладают нейтрофилы	Повышено (1-2000/мм ³), преобладают лимфоциты
Уровень глюкозы	Снижен (<40 мг/дл)	Нормальный (>45 мг/дл)
Отношение содержания глюкозы в ликворе и плазме	<0,3	>0,6
Содержание белка	Повышено (часто >100 мг/дл)	Нормальное или повышено
Результаты исследования ликвора по Граму	Бактерии обнаруживаются у 50-80% непеченных больных	Отрицательные
Культуральное исследование	Положительное – рост колоний	Отрицательное

Обозначения: * – у молодых субъектов повышенным давлением ликвора считаются показатели >100 мм Н₂O, а у взрослых, страдающих ожирением – >250 мм Н₂O.

лы >1180/мм³; уровень белка >220 мг/дл; содержание глюкозы в ликворе <34 мг/дл, а отношение глюкозы в ликворе к глюкозе в крови <0,23, диагноз бактериального менингита не вызывает сомнений (34).

В настоящее время распространены серологические методы тестирования антигенов возбудителя (метод латекс-агглютинации), в основном применяемые для выявления *S.pneumoniae*, *N.meningitidis*, *H.influenzae* (тип b) и стрептококков группы В (45). Тесты специфичны, но чувствительность их низка. Некоторые методы молекулярной микробиологии, направленные на выявление ДНК бактерий в спинно-мозговой жидкости (полимеразная цепная реакция (PCR)), также используются для верификации возбудителя, однако широкого клинического применения из-за высокой стоимости они не

получили. На сегодняшний день доказана ценность полимеразной цепной реакции в дифференциальном диагнозе между вирусным и бактериальным менингитами (45, 46).

Среди прочих методов диагностики следует отметить компьютерную томографию, ЯМР-томографию, исследование глазного дна и др.

ЛЕЧЕНИЕ

Бактериальный менингит, как было сказано выше, очень коварное заболевание, тающее в себе угрозу осложнений, порой фатальных или приводящих к инвалидизации пациента.

Поскольку бактериологическое исследование порой затягивается на неопределенное время, а возможности исследования по Граму ограничены, антибактериальную терапию следует назначать незамедлительно, причем руководство

ваться следует именно эмпирическим выбором антибиотиков в отношении наиболее вероятных (в данном конкретном клиническом случае!) патогенов. Подтверждением сказанному является исследование R. Oostenbrink с соавт. (15), в ходе которого авторы пришли к выводу о необходимости скорейшей эмпирической терапии больных с симптомами менингита, особенно с характерными из-

менениями в ликворе.

Немаловажным фактором эффективности проводимого лечения является показатель проницаемости антибиотика через гематоэнцефалический барьер (табл. 3).

Большинством авторитетных пособий по антибактериальной химиотерапии рекомендуется придерживаться положения, что только максимальные дозы пре-

Таблица 3

Концентрации различных антибиотиков в цереброспинальной жидкости¹(43).

Антибиотик	Отношение: концентрация в ликворе/концентрация в сыворотке (%)	Терапевтическая значимость
Пенициллины		
Ампициллин	13-14	+
Пенициллин G, высокие дозы	5-10	+ ²
Пиперациллин	30	± ³
Тикарциллин	40	± ³
Цефалоспорины (не активны в отношении листерий!)		
Цефазолин	1-4	0
Цефокситин	3	± ³
Цефуроксим	17-88	+
Цефотаксим	10	+
Цефтриаксон	8-16	+
Цефтазидим	20-40	+
Цефепим	10	+
Другие бета-лактамы		
Азтреонам	3-52	+
Имипенем	8,5	+ ⁴
Меропенем	21	+
Аминогликозиды		
Амикацин	30	+
Гентамицин	<1	0
Фторхинолоны		
Ципрофлоксацин	26	+ ⁵
Гатифлоксацин	36	Продолжаются исследования
Спарфлоксацин	Нет данных	Нет данных
Левифлоксацин	30-50	+
Тровафлоксацин	23	Продолжаются исследования

Макролиды и другие антимикробные средства		
Эритро/klarитро/азитромицин	2-13	0
Метронидазол	30-100	+
Триметоприм/сульфаметоксазол	<41	+ ⁶
Ванкомицин, высокие дозы	7-14	+ ⁷
Хлорамфеникол, в/в	45-89	+
Клиндамицин	<1	0
Противотуберкулезные антибиотики		
Циклосерин	80-100	+
Этамбутол	25-50	0
Изониазид	20-90	+
Пиразинамид	85-100	+
Рифампицин	7-56	+

Обозначения:

¹ – данные о концентрациях в ликворе даны при условии наличия воспаления оболочек мозга; терапевтическая значимость концентраций того или иного антибиотика тесно взаимосвязана с дозой и чувствительностью микроорганизма. Согласно правилу достичь бактерицидного эффекта антибактериального препарата возможно при условии, когда концентрации в ликворе будут $\geq 10 \times \text{МПК}$;

² – не применять в случае выявления пенициллин-резистентных пневмококков;

³ – не применять при менингите, вызванном синегнойной палочкой;

⁴ – избегать использования или применять с большой осторожностью, особенно у больных с неврологическими осложнениями менингита вследствие возможного развития судорог;

⁵ – концентрации в ликворе при введении 400 мг в/в каждые 8 часов могут достигать 1 мг/л, что недостаточно для бактерицидного действия в отношении большинства штаммов стрептококков;

⁶ – большинство нейссерий резистентны!

⁷ – при лечении менингита, вызванного резистентными пневмококками, необходимо назначение больших доз.

паратов смогут обеспечить эффективные бактерицидные концентрации препаратов в ликворе (1, 43) (табл. 3).

Среди всего многообразия антибиотиков важнейшее место занимают бета-лактамы. В случаях менингита, вызванного пенициллин-чувствительными штаммами пневмококка и менингококка (с МПК $< 0,1 \text{ мг/л}$), препаратом выбора по-прежнему остается бензилпенициллин. Однако, как показывают недавно проведенные исследования (5), в этиологии заболевания преобладают пенициллин-нечувствительные штаммы (с МПК от 0,1 до 2 мг/л и выше), поэтому основное внимание специалистов при эмпирическом выборе препаратов следует нацелить на цефалоспорины III поколения (20, 29, 36).

S.L. Kaplan (16) указывает, что для лечения внебольничных менингитов у детей старше 1 мес. и подростков рационально использовать цефотаксим (Цефабол) и цефтриаксон (Цефтриабол), поскольку основным этиологическим фактором в этой возрастной группе является пневмококк. Оптимальная терапия пневмококкового менингита, вызванного *S. pneumoniae* с МПК к пенициллину $> 2 \text{ мг/л}$, пока не разработана (4, 16). В этих случаях рекомендуется комбинация цефалоспоринов с ванкомицином или рифампицином (35, 39).

В табл. 4 представлены обобщенные данные о выборе антибиотиков для терапии бактериального менингита, исходя из данных о вероятном возбудителе.

**Выбор антибактериальных препаратов для лечения
внебольничного менингита (1, 16, 26, 43)**

Вероятный возбудитель	Рекомендуемый антибиотик	Дозы*	
		Дети	Взрослые
На основании исследования по Граму			
Если исследование по Граму невозможно или возбудитель не обнаружен	Цефтриаксон (Цефтриабол)	50 мг/кг каждые 12 ч	2 г каждые 12 ч
	Цефотаксим (Цефабол)	50-75 мг/кг каждые 6 ч	2 г каждые 4-6 ч
	± Ампициллин**	50-75 мг/кг каждые 6 ч	2 г каждые 4 ч
Обнаружены грамположительные кокки	Цефтриаксон (Цефтриабол) или цефотаксим (Цефабол)	Дозы указаны выше (см. «Если исследование по Граму невозможно...»)	
	± Ванкомицин	15 мг/кг каждые 6 ч (максимально до 2 г/сут)	1 г каждые 12 ч или 0,5-0,75 г каждые 6 ч
Обнаружены грамположительные бактерии	Ампициллин	50-75 мг/кг каждые 6 ч	2 г каждые 4 ч
	+ Гентамицин	2,5 мг/кг каждые 8 ч	Нагруз. доза 2 мг/кг, затем 1,7 мг/кг каждые 8 ч
Грамотрицательные кокки	Пенициллин G или бензилпенициллин	300.000 Ед/кг в сутки (разделить дозу на 6 частей и вводить каждые 4 ч)	18-24 млн. Ед в сутки или 4 млн. Ед каждые 4 ч
	Цефотаксим (Цефабол) или цефтриаксон (Цефтриабол)	Дозы указаны выше (см. «Если исследование по Граму невозможно...»)	
Грамотрицательные бактерии	Цефотаксим (Цефабол) или цефтриаксон (Цефтриабол) + гентамицин	Дозы указаны выше (см. «Если исследование по Граму невозможно...»)	
На основании культурального исследования			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
МПК к пенициллину ≤ 0,06 мкг/мл	Бензилпенициллин (пенициллин G)	Дозы указаны выше (см. «Грамотрицательные кокки»)	
МПК к пенициллину ≥ 0,1 мкг/мл	Цефтриаксон (Цефтриабол) или цефотаксим (Цефабол)	Дозы указаны выше (см. «Если исследование по Граму невозможно...»)	
	+ Ванкомицин (особенно, если МПК к пенициллину <i>S. pneumoniae</i> >2 мкг/мл)	Дозы указаны выше (см. «Обнаружены грамположительные кокки»)	

<i>Neisseria meningitidis</i>		
МПК к пенициллину < 0,1 мкг/мл	Бензилпенициллин (пенициллин G)	Дозы указаны выше (см. «Грамотрицательные кокки»)
МПК к пенициллину ≥ 0,1 мкг/мл	Цефотаксим (Цефабол) или цефтриаксон (Цефтриабол)	Дозы указаны выше (см. «Если исследование по Граму невозможно...»)
<i>Haemophilus influenzae</i>	Цефотаксим (Цефабол) или цефтриаксон (Цефтриабол)	Дозы указаны выше (см. «Если исследование по Граму невозможно...»)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ампициллин+гентамицин	Дозы указаны выше (см. «Обнаружены грамположительные бактерии»)

Обозначения:

* — дозы указаны для внутривенного введения;

** — эмпирическая терапия с включением в схемы ампициллина рекомендована пациентам с клеточным иммунодефицитом или лицам старше 50 лет.

Особая группа больных — это новорожденные, у которых абсолютно нетипичный спектр возбудителей инфекции ЦНС — *L. monocytogenes*, стрептококки группы В, *K. pneumoniae*, реже — энтерококки и энтеробактерии. Препаратом выбора в данном случае является ампициллин в комбинации с цефалоспорином III поколения или амикацином. J.R. Breton с соавт. (17) в случае доказанного энтерококкового менингита рекомендует использовать комбинацию ванкомицина с аминогликозидом (амикацином или гентамицином).

Серьезным препятствием при лечении бактериальных менингитов может стать аллергия на бета-лактамы. В данном случае альтернативой терапии цефалоспорином может стать назначение хлорамфеникола (25 мг/кг в/в каждые 6 ч. — у детей; 1 г в/в каждые 6 ч. — у взрослых) в случаях менингита, вызванного *H. influenzae* (тип b) или *Neisseria meningitidis*, ванкомицина — в случаях пневмококкового менингита и ко-тримоксазола (у детей и взрослых: 15-20 мг/кг в сутки в 3-4 в/в введения) — в слу-

чаях *L. monocytogenes*-опосредованной инфекции.

Терапия нозокомиального менингита, особенно послеоперационного, или вторичной инфекции ЦНС, возникшей как осложнение патологии ЛОР-органов, представляет значительные трудности ввиду полимикробной флоры с преобладанием резистентных возбудителей. При послеоперационном менингите D. De Vels с соавт. (12) предлагают использовать комбинацию цефотаксима с фосфомицином (Урофосфабол) или цефотаксима с ванкомицином. Последняя комбинация предпочтительна в случаях осложнений после шунтирующих операций с оставлением имплантатов. Преобладание полирезистентных грамположительных кокков и грамотрицательных бактерий среди возбудителей послеоперационной и посттравматической инфекции (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*) предполагает использование у таких больных самых мощных из имеющихся в арсенале антимикробных препаратов — меро-

пенема в виде монотерапии (40 мг/кг в/в каждые 8 ч. у детей; 2 г в/в каждые 8 ч. у взрослых), ванкомицина с цефалоспорином III поколения, в основном, цефтазидимом (Вицеф) (у детей 50 мг/кг в/в каждые 8 ч.; у взрослых 2 г в/в каждые 8 ч.). При отсутствии этиологической роли MRSA у таких больных (после соответствующего бактериологического исследования) ванкомицин целесообразно заменить на оксациллин (2).

У больных с нейтропенией наиболее вероятными возбудителями бактериального менингита являются (помимо пневмококков) листерии, энтеробактерии и синегнойная палочка. Препаратами выбора при лечении данной группы больных должны стать либо комбинации из цефтазидима (Вицеф), ампициллина и ванкомицина, азтреонама с аминогликозидами, либо монотерапия меропенемом (+/- аминогликозид).

Таким образом, важнейшими препаратами для лечения бактериального менингита были и остаются цефалоспорины III поколения. В одном из последних руководств, разработанного British Infection Society (2003), препаратами первого ряда для большин-

ства пациентов называются цефотаксим (Цефабол) и цефтриаксон (Цефтриабол); возможные комбинации: с ампициллином – для пожилых и больных с иммунодефицитом, ванкомицином (+рифампицин) – при высоком риске инфекции, вызванной резистентными пневмококками (47, 49).

Продолжительность антибактериальной терапии бактериального менингита определяется, прежде всего, исходя из клинического течения и этиологии. В табл. 5 представлена рекомендуемая продолжительность антимикробной химиотерапии.

Путь введения антибиотиков в настоящее время четко определен: это либо внутривенные инъекции, либо внутривенные инфузии. В некоторых ситуациях (посттравматический и послеоперационный менингиты, вторичные менингиты у больных с сепсисом и др.) возможно интратекальное или эндолюмбальное введение антибиотиков. Препаратами выбора в данных клинических ситуациях являются аминогликозиды (амикацин 4–20 мг 1 раз в сутки, гентамицин 4–8 мг 1 раз в сутки, тобрамицин 4–8 мг 1 раз в сутки), а также ванкомицин (5–10 мг 1 раз в сутки) (1, 18).

Таблица 5

Продолжительность антимикробной терапии у больных с бактериальным менингитом (без иммунодефицита) (43)

Возбудитель	Продолжительность лечения (дни)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10-14
<i>Neisseria meningitidis</i>	5-7
<i>Haemophilus influenzae</i>	7
<i>Listeria monocytogenes</i>	14-21
Стрептококки группы В, энтеробактерии	14-21

ЗНАЧЕНИЕ КОРТИКОСТЕРОИДОВ В ЛЕЧЕНИИ БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА

До настоящего времени вопрос о роли и месте кортикостероидов в лечении бактериального менингита окончательно не определен. Теоретически метилпреднизолон и дексаметазон – наиболее часто используемые кортикостероиды – ингибируют воспалительную реакцию, возникающую в ответ на быстрый лизис бактерий в спинно-мозговой жидкости после введения антибио-

тиков (21). Явная клиническая эффективность кортикостероидов прослеживается при лечении больных с менингитом, вызванным *H. influenzae* (тип b) (21, 37, 38). У детей, получавших дексаметазон, значительно снижалась частота неврологических осложнений, в том числе нарушений со стороны вестибулярного и слухового анализаторов. Было также определено, что наилучшее время для начала терапии дексаметазоном – это введение первой дозы антибиотика.

Интересно, что подобные исследования, проведенные у взрослых и у детей, вакцинированных против

Таблица 6

Антибиотикопрофилактика бактериального менингита (43)

Возбудитель	Антибиотик
<i>H. influenzae</i> (тип b)	Рифампицин 20 мг/кг (не превышать 600 мг) <i>per os</i> ежедневно (4 дня)
<i>Neisseria meningitidis</i>	Рифампицин 600 мг <i>per os</i> каждые 12 ч (4 дня) Дети старше 1 мес. – 10 мг/кг <i>per os</i> каждые 12 ч (4 дня) Дети младше 1 мес. – 5 мг/кг <i>per os</i> каждые 12 ч (4 дня) Ципрофлоксацин (взрослые) 500 мг однократно или цефтриаксон (Цефтриабол) 250 мг в/м однократно (дети младше 15 лет – 125 мг в/м однократно) Азитромицин 500 мг <i>per os</i> однократно Спирамицин 500 мг <i>per os</i> каждые 6 ч (5 дней); для детей – 10 мг/кг <i>per os</i> каждые 6 ч (5 дней)
У пациентов с нейтропенией	Рутинная АБ профилактика не показана Среди известных схем (прием препаратов <i>per os</i>): ко-тримоксазол 0,96 г каждые 12 ч норфлоксацин 400 мг каждые 12 ч офлоксацин 400 мг каждые 12 ч ципрофлоксацин 500 мг каждые 12 ч

H. influenzae (тип b), демонстрируют куда более низкую эффективность кортикостероидной терапии (19). В некоторых авторитетных руководствах дексаметазон все же указан в схемах лечения бактериального менингита: рекомендуемая дозировка – 0,4 мг/кг внутривенно каждые 12 ч в течение 2 дней или 0,15 мг/кг внутривенно каждые 6 ч в течение 4 дней (43).

АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА

В настоящее время разработаны рекомендации по антибиотикопрофилактике бактериального менингита для медицинских работников и лиц, ухаживающих за больными, а также для предупреждения заболевания среди бывших в контакте с пациентами. В табл. 6 представлен выбор антибиотика для химиопрофилактики в зависимости от вероятного возбудителя.

ИММУНИЗАЦИЯ

В настоящее время разработана и широко применяется активная иммунизация против бактериального менингита. Прежде всего, наглядным доказательством снижения заболеваемости является иммунизация *Neisseria meningitidis* b-конъюгированной вакциной (26, 40). Также предложена менингококковая вакцина (Menomune-A/C/Y/W-135, «Менинго А+С», отечественные менингококковые вакцины А и А+С), однако ее массовое использование не рекомендуется, хотя и оправдано у больных с высоким риском заболевания (например, у пациентов после спленэктомии, а также находящихся в эндемических районах) (41). Пневмококковая вакцина (Pneumovax 23, Pnu-Imune 23, «Пневмо-23») также показана лишь лицам с высоким риском, поскольку данные об эффективности препарата при массовой иммунизации ограничены (42).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на снижающуюся с каждым годом заболеваемость бактериальным менингитом, проблемы диагностики и рациональной терапии данного заболевания довольно актуальны, и не только потому что количество осложнений и летальных исходов остается на высоком уровне. Настораживает прогрессивный рост частоты встречаемости полирезистентных возбудителей менингококковых менингитов, лечение которых вследствие дороговизны доступных антибиотиков и ряда лечебных процедур представляет известные сложности. До конца не разработаны и эффективные методы профилактики менингитов.

Четкий алгоритм действий, включающий рациональный подход к эмпирическому выбору антибиотиков, знание специфики интенсивной терапии при менингите, адекватная продолжительность лечения и следование ряду положений по профилактике заболевания, на наш взгляд, оптимизируют лечение данной категории больных и сократят количество осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Практическое руководство по антимикробной химиотерапии: Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М.: Изд-во «Боргес». 2002. 384 с.
2. Яковлев С.В. Бактериальные менингиты в отделении интенсивной терапии *Consilium Medicum*. 2001. Т. 3. № 11.
3. Trijbels-Smeulders M., Gerards L.J., de Jong P., van Lingen R.A., Adriaanse A.H., de Jonge G.A., Kollee L.A. Epidemiology of neonatal group B streptococcal disease in The Netherlands

1997-98. Paediatr. Perinat. Epidemiol. 2002 Oct; 16(4): 334-41.

4. Ziglam H.M., Finch R.G. Penicillin-resistant pneumococci-implications for management of community-acquired pneumonia and meningitis. Int. J. Infect. Dis. 2002, Mar; 6 Suppl. 1: S14-20.

5. Kellner J.D., Scheifele D.W., Halperin S.A., Lebel M.H., Moore D., Le Saux N., Ford-Jones E.L., Law B., Vaudry W. Canadian Paediatric Society/Centre for Infectious Disease Prevention and Control Immunization Monitoring Program. Outcome of penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* meningitis: a nested case-control study. Pediatr. Infect. Dis. J. 2002, Oct; 21(10): 903-10.

6. Ferguson L.E., Hormann M.D., Parks D.K., Yetman R.J. *Neisseria meningitidis*: presentation, treatment, and prevention. J. Pediatr. Health Care. 2002, May-Jun; 16(3): 119-24.

7. Sigurdardottir B., Bjornsson O.M. et al. Acute bacterial meningitis in adults. A 20-year overview. Arch. Intern. Med. 1997; 157: 425-9.

8. Lu C.H., Chang W.N., Chang H.W. *Klebsiella* meningitis in adults: clinical features, prognostic factors and therapeutic outcomes. J. Clin. Neurosci. 2002, Sep; 9(5): 533-8.

9. Lu C.H., Huang C.R., Chang W.N., Chang C.J., Cheng B.C., Lee P.Y., Lin M.W., Chang H.W. Community-acquired bacterial meningitis in adults: the epidemiology, timing of appropriate antimicrobial therapy, and prognostic factors. Clin. Neurol. Neurosurg. 2002, Sep; 104(4): 352-8.

10. Breton J.R., Peset V., Morcillo F., Cano J., Sarrion A., Perez-Belles C., Gobernado M. Neonatal meningitis due to *Enterococcus* spp.: presentation of four cases. Intern. Infec. Microbiol. Clin. 2002, Nov; 20(9): 443-7.

11. Abuhammour W., Asmar B., Dajani A. Enterococcal meningitis in Children. In: Abstract book of 37 ICAAC. Toronto, 1997: p. 307.

12. De Bels D., Korinek A.M., Bismuth R., Trystram D., Coriat P., Puybasset L. Empirical treatment of adult postsurgical nosocomial meningitis. Acta Neurochir (Wien). 2002, Oct; 144(10): 989-95.

13. Medeiros E., Basso M., Sielfeld M. et al. Nosocomial *Acinetobacter baumannii* meningitis in neurosurgical patients: epidemiology and clinical features. In: Abstract book of 37 ICAAC. Toronto, 1997: p. 307.

14. Geyik M.F., Kokoglu O.F., Hosoglu S., Ayaz C. Acute bacterial meningitis as a complication of otitis media and related mortality factors. Yonsei Med. J. 2002, Oct; 43(5): 573-8.

15. Oostenbrink R., Moons K.G., Twijnstra M.J., Grobbee D.E., Moll H.A. Children with meningeal signs: predicting who needs empiric antibiotic treatment. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2002, Dec; 156(12): 1189-94.

16. Kaplan S.L. Management of pneumococcal meningitis. Pediatr. Infect. Dis. J. 2002, Jun; 21(6): 589-91; discussion 613-4.

17. Breton J.R., Peset V., Morcillo F., Cano J., Sarrion A., Perez-Belles C., Gobernado M. Neonatal meningitis due to *Enterococcus* spp.: presentation of four cases. Enferm. Infec. Microbiol. Clin. 2002, Nov; 20(9): 443-7.

18. Kawamoto H., Inagawa T., Ikawa F., Sakamoto S. Intrathecal administration of vancomycin for coagulase-negative staphylococcal meningitis in a patient with blunt head injury: case report. J. Trauma. 2002, Nov; 53(5): 1010-2.

19. De Gans J., van de Beek D.; European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study

- Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med.* 2002, Nov. 14; 347(20): 1549-56.
20. Singhi P., Kaushal M., Singhi S., Ray P. Seven days vs. 10 days ceftriaxone therapy in bacterial meningitis. *J. Trop. Pediatr.* 2002, Oct; 48(5): 273-9.
21. Quagliarello V., Scheld W.M. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology, and progress. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327(12): 864-72.
22. Tunkel A.R., Scheld W.M. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. *Clin. Microbiol. Rev.* 1993; 6 (2): 118-36.
23. Schuchat A., Robinson K., Wenger J.D. et al. (for the Active Surveillance Team). Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337(14): 970-6.
24. Wenger J.D., Hightower A.W., Facklam R.R. et al. (for the Bacterial Meningitis Study Group). Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. *J. Infect. Dis.* 1990; 162(6): 1316-23.
25. Schlech W.F. 3d, Ward J.I., Band J.D. et al. Bacterial meningitis in the United States, 1978 through 1981: the National Bacterial Meningitis Surveillance Study. *JAMA* 1985; 253(12): 1749-54.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b disease among infants and children—United States, 1987-1993. *MMWR* 1994; 43(8): 144-8.
27. Zangwill K.M., Vadheim C.M., Vannier A.M. et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in southern California: implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate vaccine efficacy trial. *J. Infect. Dis.* 1996; 174(4): 752-9.
28. Laboratory Centre for Disease Control, Health Canada. Notifiable diseases annual summary 1994. *Canada Commun. Dis. Rep.* 1997; 23S9: 28-30.
29. Butler J.C., Hofmann J., Cetron M.S. et al. The continued emergence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States: an update from the Centers for Disease Control and Prevention's Pneumococcal Sentinel Surveillance System. *J. Infect. Dis.* 1996; 174(5): 986-93.
30. Jackson L.A., Wenger J.D. Laboratory-based surveillance for meningococcal disease in selected areas, United States, 1989-1991. *MMWR CDC Surveill Summ.* 1993; 42(2): 21-30.
31. Geiseler P.J., Nelson K.E., Levin S. et al. Community-acquired purulent meningitis: a review of 1,316 cases during the antibiotic era, 1954-1976. *Rev. Infect. Dis.* 1980; 2(5): 725-45.
32. Pomeroy S.L., Holmes S.J., Dodge P.R. et al. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323(24): 1651-7.
33. Gray L.D., Fedorko D.P. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin. Microbiol. Rev.* 1992; 5(2): 130-45.
34. Spanos A., Harrell F.E. Jr., Durack D.T. Differential diagnosis of acute meningitis: an analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA.* 1989; 262(19): 2700-7.
35. Quagliarello V.J., Scheld W.M. Treatment of bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336(10): 708-16.
36. John C.C. Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis: case report and review. *Clin. Infect. Dis.* 1994; 18(2): 188-93.
37. Meningitis Study Group. Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. *Pediatrics.* 1995; 95(1): 21-8.
38. Townsend G.C., Scheld W.M.

The use of corticosteroids in the management of bacterial meningitis in adults. *J. Antimicrob. Chemother.* 1996; 37(6): 1051–61.

39. 1997 Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village, Ill: American Academy of Pediatrics, 1997: 220–4, 357–61.

40. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for use of *Haemophilus b* conjugate vaccines and a combined diphtheria, tetanus, pertussis, and *Haemophilus b* vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1993; 42(RR-13): 1–15.

41. Centers for Disease Control and Prevention. Control and prevention of serogroup C meningococcal disease: evaluation and management of suspected outbreaks. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46(RR-5): 13–21.

42. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46(RR-8): 1–24.

43. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy / Thirty-fifth edition. Ed by O. Gilbert, R. Moellering, M. Sande. – Antimicrob Therapy Inc. –

2005.

44. Saez-Lorens X., McCracken G.Jh. Bacterial meningitis in children. *Lancet.* 2003; 361: 2139–2148.

45. Kaplan S.L. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 1999; 13: 579–594.

46. Seehusen D.A., Reeves M.M., Fomin D.A. Cerebrospinal fluid analysis. *Am. Fam. Physician.* 2003; 68: 1103–1108.

47. British Infection Society. Early management of suspected bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in adults. London: BIS, 2003. www.britishinfectionsociety.org/meningitis.html. (Accessed 3 Mar. 2003).

48. Сорокина М.Н., Иванова В.В., Скрипченко Н.В. Бактериальные менингиты у детей. М.: Медицина, 2003. – 320 с.

49. Management of bacterial meningitis in adults: Algorithm from the British Infection Society represents current standard of care. *BMJ* 2003; 326: 996–7.

50. Begg N., Cartwright K.A., Cohen J., Kaczmarek E.B., Innes J.A., Leen C.L., et al. Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. British Infection Society Working Party. *J Infect* 1999;39:1-15.

**БАКТЕРИАЛЬНЫЙ МЕНИНГИТ:
ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ В ЦЕЛОМ И СОВРЕМЕННЫЕ
ПОДХОДЫ К РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ**

Авторы: К.В. Гайдуль
В.Л. Лимонов
А.А. Муконин
Корректор: Г.Д. Головина
Верстка: А.Г. Манохин

Формат 84x108¹/₃₂. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Печ.л. 1,25. Тираж 5000 экз. Заказ № 2008/46757.

Отп. в ООО «Типография Михайлова»
г. Смоленск, ул. Коммунистическая, 5.
Тел. (4812) 356 000, 356 111.