

Диагностика, терапия и профилактика внебольничного бактериального менингита: обзор практических рекомендаций Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням и специализированных научных обществ Великобритании

Соловей Н.В.¹, Карпов И.А.¹, Давыдов А.В.¹, Щерба В.В.², Данилов Д.Е.¹, Анисько Л.А.^{1,2}, Решетник В.В.¹, Рогачева Т.А.^{1,2}, Жлобович И.Н.³

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

² УЗ «Городская инфекционная клиническая больница», Минск, Республика Беларусь

³ УО «Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова» БГУ, Минск, Республика Беларусь

Контактный адрес:

Игорь Александрович Карпов
Эл. почта: igorkarpov57@mail.ru

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

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. В статье приведен обзор современных принципов диагностики, терапии и профилактики внебольничного бактериального менингита, основанных на последних практических рекомендациях Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням и специализированных научных обществ Великобритании, а также личном опыте авторов.

Diagnosis treatment and prophylaxis of community-acquired bacterial meningitis: the review of the guidelines of European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Solovey N.V.¹, Karpov I.A.¹, Davydov A.V.¹, Scherba V.V.², Danilov D.E.¹, Anisko L.A.^{1,2}, Reshetnik V.V.¹, Rogacheva T.A.^{1,2}, Zhlobovich I.N.³

¹ Belorussian State Medical University, Minsk, Belarus

² City Infection Clinical Hospital, Minsk, Belarus

³ International Sakharov Environmental Institute of Belarusians State University, Minsk, Belarus

Contacts:

Igor A. Karpov
E-mail: igorkarpov57@mail.ru

Key words: community-acquired infections, bacterial meningitis, cerebrospinal fluid, antibiotic therapy, corticosteroids

Community-acquired bacterial meningitis is one of the most serious infectious lesions of the central nervous system that can quickly lead to death in even previously healthy patients with inadequate treatment. The article provides an overview of the modern principles of diagnostics, treatment and prevention of community-acquired bacterial meningitis, based on the recent practical recommendations of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases and the UK specialized scientific societies as well as the author's personal experience.

Внебольничный бактериальный 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 постоянно совершенствуемые подходы к диагностике, этиотропной и патогенетической терапии данного состояния, летальность при ВБМ остается неприемлемо высокой, находясь в пределах 10-20% в развитых странах и достигая 54-70% в странах с ограниченными ресурсами [1, 2]. До 5-40% пациентов, перенесших данное заболевание, могут иметь серьезные резидуальные последствия, существенно снижающие качество жизни [3]. Оптимизация ведения пациентов с ВБМ на основании быстрой клинической диагностики данного состояния, своевременного выполнения люмбальной пункции (ЛП) и правильного выбора микробиологических методов лабораторной расшифровки этиологии процесса, проведения адекватной

эмпирической антибактериальной терапии представляет единственную возможность, позволяющую помочь большинству пациентов с данным состоянием. В текущей публикации представлен обзор современных принципов диагностики, терапии и профилактики ВБМ, основанных на практических рекомендациях Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням, специализированных научных обществ Великобритании, опубликованных в 2015-2016 году [4, 5], а также личном опыте авторов.

Эпидемиология и этиология 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 [6, 7]. В Европе ежегодно ВБМ переносят до 22 тыс. пациентов [8]. 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 [6].

Эпидемиология ВБМ существенно изменилась за последние десятилетия в большинстве регионов мира, что в первую очередь связано с повсеместным внедрением эффективных программ вакцинации против основных возбудителей данного состояния, в частности, конъюгированных вакцин против *Haemophilus influenzae* типа В (*H. influenzae*), *Neisseria meningitidis* серогруппы С (*N. meningitidis*) и *S. pneumoniae* [9]. Результатом этого явилось существенное снижение числа случаев гнойного менингита, вызванных *H. influenzae* и *N. meningitidis* (в регионах, где превалировали менингококки серогруппы С), а также заболеваемости ВБМ у детей и возрастание удельного веса в структуре заболевания взрослых пациентов. Так, в США в 1986 году около половины случаев ВБМ вызывались гемофильной палочкой, однако повсеместное внедрение вакцины против *H. influenzae* типа В снизило частоту гемофильного менингита к 1995 году на 94% [10]. В 2003-2007 гг. среди возбудителей гнойного менингита в США уже превалировали *S. pneumoniae* (58,0%), стрептококки группы В (18,1%) и *N. meningitidis* (13,9%) [7].

Этиология ВБМ определяется возрастом пациента, а также наличием или отсутствием предрасполагающих факторов (табл. 1) [4].

В отсутствии значимой иммуносупрессии ключевыми возбудителями гнойного менингита у взрослых являются *S. pneumoniae* и *N. meningitidis*. Большинство случаев ВБМ у взрослых вызывается пневмококком, причем в странах, где широко используется пневмококковая вакцина, наблюдается уменьшение количества случаев менингитов, вызванных входящими в состав вакцин серотипами *S. pneumoniae*, и рост числа случаев, вызванных не вакцинными серотипами возбудителя. Менингококковый менингит встречается преимущественно у подростков и лиц молодого возраста и чаще вызывается *N. meningitidis* серогруппы В. Как и в детской популяции, частота менингококкового менингита у взрослых за последнее десятилетие уменьшилась [11]. Третий по частоте возбудитель ВБМ у взрослых – *L. monocytogenes* – как правило ассоциирован с пожилым возрастом и иммуносупрессией [12]. *H. influenzae* и *S. aureus* вызывают 1-2% ВБМ у взрослых и, как правило, связаны со специфическими состояниями, такими как острый средний отит и риносинусит (*H. influenzae*) или инфекционный эндокардит (*S. aureus*).

В то же время, спектр этиологически значимых агентов ВБМ может существенно различаться у лиц с иммуносупрессией и другими предрасполагающими факторами. Так, частота пневмококкового менингита повышена в группах пациентов после спленэктомии, с хроническими заболеваниями почек и печени, ВИЧ-инфекцией, хроническим злоупотреблением алкоголя, гипогаммаглобулинемией, сахарным диабетом, у лиц, получающих иммуносупрессивную терапию [13-16]. Дефицит

системы комплемента является хорошо распознанным фактором риска менингококкового менингита [17]. Факторы риска развития ВБМ, вызванного *H. influenzae*, у взрослых включают сахарный диабет, алкоголизм, спленэктомию или гипоспленизм, множественную миелому, гипогаммаглобулинемию [13]. *L. monocytogenes* вызывает поражения нервной системы преимущественно у лиц старше 60 лет либо имеющих приобретенную иммуносупрессию (сахарный диабет, онкозаболевания, прием иммуносупрессантов и т.д.) [12].

Схожее распределение этиологически значимых агентов ВБМ наблюдается и в стационарах Республики Беларусь. Так, среди пациентов, госпитализированных в Городскую клиническую инфекционную больницу г. Минска с 2011 по 2015 гг. с диагнозом ВБМ, этиологию удалось установить у 70% (27,5% – *S. pneumoniae*, 26,3% – *N. meningitidis*, 3,8% – *S. aureus*, по 2,5% – *L. monocytogenes* и *H. influenzae*). В единичных случаях из цереброспинальной жидкости пациентов с ВБМ выделялись другие возбудители: *K. pneumoniae*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Streptococcus pluraminalium*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus suis*, *Streptococcus porcinus* + *S. simulans*, однако, как правило, у всех таких пациентов имелись предрасполагающие факторы (профессиональный анамнез, ВИЧ-инфекция, медикаментозная иммуносупрессия, злоупотребление алкоголем).

Таким образом, ведущими возбудителями неонатального ВБМ являются *S. agalactiae* и *E. coli*, ВБМ у детей после 6 недель жизни – *N. meningitidis* и *S. pneumoniae*, а у взрослых пациентов – *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* и, при наличии предрасполагающих факторов, *L. monocytogenes*.

Клиническая диагностика внебольничного бактериального менингита. Многочисленные исследования оценивали клинические характеристики пациентов с ВБМ [18–22]. Данные работы показали, что головная боль, лихорадка, ригидность затылочных мышц и нарушение уровня сознания – частые клинические признаки на момент госпитализации пациента с ВБМ (табл. 2).

В то же время классическая триада (лихорадка, ригидность затылочных мышц и нарушение уровня сознания) регистрировалась лишь у 41-51% пациентов. Петехиальная сыпь, обнаруживаемая у 20-52% пациентов, в 90% случаев была ассоциирована с менингококковой этиологией ВБМ. Ни один из вышеперечисленных клинических симптомов не демонстрировал высокую чувствительность для диагностики ВБМ. Проведенный анализ всех случаев ВБМ у пациентов, госпитализированных в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска (далее – УЗ ГКИБ г. Минска) в 2011-2015 гг., показал, что до госпитализации головная боль отмечалась у 89,5%, тошнота – у 28,4%, рвота – у 58,1%, лихорадка выше 37,5°C – у 98,4% пациентов, сыпь – у 17,5% (у 85,7% она была геморрагической, у 14,3% – не геморрагической), при этом у всех пациентов геморрагический характер сыпи был ассоциирован с менингококковой этиологией процесса

Таблица 1. Этиология внебольничного бактериального менингита в зависимости от возраста пациентов

Фактор	Спектр наиболее вероятных возбудителей ВБМ
Дети до 6 недель жизни (новорожденные)	<i>Streptococcus agalactiae</i> (58%), <i>Escherichia coli</i> (21%), <i>Streptococcus pneumoniae</i> (4%), <i>Listeria monocytogenes</i> (2%), другие возбудители (16%)
Дети старше 6 недель жизни	<i>Neisseria meningitidis</i> (50%), <i>Streptococcus pneumoniae</i> (37%), <i>Haemophilus influenzae</i> (5%), другие возбудители (8%)
Взрослые (с наличием и без наличия предрасполагающих факторов)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (53%), <i>Neisseria meningitidis</i> (27%), <i>Listeria monocytogenes</i> (4%), <i>Haemophilus influenzae</i> (3%), другие возбудители (13%)

Таблица 2. Клинические характеристики взрослых пациентов с ВБМ на момент поступления в стационар

Страна	Нидерланды	Франция	Испания	Исландия	Дания
Период наблюдения	1998-2002	2001-2004	1996-2010	1975-1994	1989-2010
Число пациентов	696	60	295	119	172
Головная боль	87%	87%	–	–	58%
Тошнота/рвота	74%	–	45%	–	–
Ригидность затылочных мышц	83%	–	69%	82%	65%
Сыпь	26%	–	20%	52%	–
Лихорадка (>38°C)	77%	93%	95%	97%	87%
Нарушение уровня сознания	69%	30%	54%	66%	68%
Кома	14%	–	7%	13%	16%
Очаговый неврологический дефицит	34%	23%	15%	–	21%
Лихорадка + ригидность затылочных мышц + нарушение уровня сознания	44%	–	41%	51%	45%

($p=0,011$). На момент госпитализации головная боль отмечалась у 89,6%, тошнота – у 28,4%, рвота – у 32,5%, лихорадка выше 37,5°C – у 96,8% пациентов, сыпь – у 32,5% (у 80,8% – геморрагическая, у 19,2% – не геморрагическая).

Объединенные результаты исследований, изучавших диагностическую значимость объективно выявляемых менингеальных знаков (ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского), продемонстрировали их низкую чувствительность для распознавания ВБМ (чувствительность ригидности затылочных мышц – 31%, симптома Кернига – 11%, симптома Брудзинского – 9%), вследствие чего отсутствие у пациента выявляемых менингеальных знаков не позволяет исключить вероятность гнойного менингита [23]. При анализе данных пациентов в УЗ ГКИБ г. Минска на момент госпитализации ригидность затылочных мышц выявлена у 86,3%, симптом Кернига – у 63,7%, очаговая неврологическая симптоматика – у 15,0% пациентов с ВБМ. Ригидность затылочных мышц и положительный симптом Кернига одновременно определялись у 62,5% (50/80) пациентов, у 12,5% (10/80) пациентов с ВБМ оба менингеальных знака были отрицательными (из них у 5 пациентов этиология менингита не установлена, у 3 пациентов – *N. meningitidis*, у 2 пациентов – *S. pneumoniae*).

Таким образом, у взрослых пациентов с ВБМ классические клинические проявления могут отсутствовать (либо быть стертыми). Поэтому бактериальный менингит не должен исключаться только на основании отсутствия классических симптомов. 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.

Проведенный в УЗ ГКИБ г. Минска анализ всех случаев ВБМ за 2011-2015 гг. показал, что диагноз «Менингит» или «Менингококковая инфекция» без дифференциации ее клинической формы на догоспитальном этапе был выставлен лишь 73,8% пациентам (59/80), у остальных 26,2% (21/80) в качестве направительных диагнозов фигурировали «Острый гастроэнтерит» (3), «ОРВИ» (11), «Лакунарная ангина» (2), «Лихорадка неясной этиологии» (2), «Грипп» (2), «Рожа» (1). И лишь у 13,8% пациентов на догоспитальном этапе диагноз формулировался как «Гнойный менингит». Однако, несмотря на традиционно высокую настороженность в отношении данной патологии на уровне приемного отделения, ошибки отмечались и на этапе госпитализации пациентов в УЗ ГКИБ. Так, правильный диагноз на уровне приемного покоя был установ-

лен 86,3% пациентов (69/80), однако 13,7% (11/80) первоначально госпитализировались с диагнозами «Пневмония» (2), «Острый тонзиллит» (2), «ОРВИ» (4), «Острый гастроэнтерит» (2), «Пищевая токсикоинфекция» (1). Данные особенности указывают на разнообразный спектр клинических проявлений у пациентов с ВБМ, которые могут имитировать другие нозологии, поэтому от врачей первичного звена требуется постоянная настороженность и проведение дифференциальной диагностики, учитывающей вероятность инфекционного поражения ЦНС.

Многим пациентам с предполагаемым клинически бактериальным менингитом впоследствии (после дообследования) ставится альтернативный диагноз, чаще всего, асептический менингит [24]. С целью помочь клиницистам дифференцировать между бактериальным и асептическим менингитом были предложены многочисленные диагностические алгоритмы, как правило, включающие бальную оценку риска ВБМ на основании параметров ЦСЖ и клинических признаков заболевания [4]. В то же время ни один из опубликованных на сегодня диагностических алгоритмов не обладал 100% чувствительностью при валидации на независимой когорте, что указывает на то, что бактериальный менингит у пациентов может быть потенциально не диагностирован при использовании любого из них. Поэтому применение диагностических алгоритмов может быть полезным для определения тактики ведения у отдельных пациентов с предполагаемым острым ВБМ, но, когда рассматривается вопрос об инициации эмпирической антибиотикотерапии и назначении патогенетической терапии, ключевой остается клиническая оценка состояния пациента.

Лабораторная диагностика внебольничного бактериального менингита. Диагноз ВБМ не может быть верифицирован без выполнения люмбальной пункции и лабораторного исследования ЦСЖ. Характерные изменения в ЦСЖ и позитивный результат бактериологического посева позволяют подтвердить предполагаемый диагноз гнойного менингита, а также осуществить определение антибиотикоустойчивости выделенного возбудителя. Бактериоскопия ЦСЖ с окраской по Граму, реакция латекс-агглютинации, иммунохроматографические экспресс-тесты и полимеразная цепная реакция являются дополнительными методами этиологической расшифровки ВБМ, причем их ценность становится особенно значимой при отрицательном результате бактериологического исследования.

Классические отклонения в ЦСЖ при ВБМ у взрослых пациентов включают мутный, белесоватый или желтоватый вид ЦСЖ (оценивается макроскопически), повышенное давление

(250-500 мм вод.ст. при выполнении люмбальной пункции пациенту в горизонтальном положении), плеоцитоз (как правило, выше 1000×10^6 /л, превалирование нейтрофилов), повышенный белок (как правило, больше 1,0 г/л) и сниженный уровень глюкозы (соотношение глюкоза ликвора: глюкоза крови $\leq 0,4$) [3]. При анализе результатов первой ЛП пациентов, госпитализированных с ВБМ в УЗ КИБ г. Минска, в ЦСЖ были характерными следующие отклонения: медиана плеоцитоза 1724×10^6 кл/л (межквартильный размах – 365,5-4655,0 $\times 10^6$ кл/л, минимум 15×10^6 кл/л, максимум 35840×10^6 кл/л), медиана процентного содержания нейтрофилов 92,5% (межквартильный размах – 75,3-98,0%), медиана белка 1,64 г/л (межквартильный размах – 0,79-3,13 г/л), медиана глюкозы 2,5 ммоль/л (межквартильный размах – 1,05-3,80 ммоль/л).

В то же время вышеперечисленные изменения в ЦСЖ не обязательно встречаются у всех пациентов с ВБМ. Так, в одной из работ у 5% из 153 пациентов с культурально-верифицированным пневмококковым менингитом цитоз ЦСЖ был менее 10×10^6 кл/л, а у 17% – менее 100×10^6 кл/л [25]. В другом исследовании среди 258 пациентов с выделенной *N. meningitidis* из ЦСЖ 19% пациентов имели плеоцитоз менее 1000×10^6 кл/л, а у 5 пациентов (1,7%) состав ЦСЖ был абсолютно нормальным [26]. В проспективной когорте 62 пациентов с листериозным менингитом 26% также имели отклонения в ЦСЖ, не типичные для гнойного менингита [12]. Частое отсутствие характерных патологических изменений в ЦСЖ при выделении культуральным методом из нее возбудителя встречается при неонатальных менингитах. Так, среди 146 новорожденных с неонатальным менингитом, вызванным *S. agalactiae*, полностью нормальный состав ЦСЖ был отмечен у 6% пациентов [27]. Среди 95 новорожденных с бактериологически верифицированным менингитом цитоз ЦСЖ менее 3×10^6 кл/л отмечался у 10% пациентов, а медиана плеоцитоза в целом составила 6×10^6 кл/л (межквартильный размах – $2-15 \times 10^6$ кл/л) [28]. Таким образом, следует помнить, что при неонатальном менингите плеоцитоз ЦСЖ, уровень глюкозы и общий уровень белка часто находятся в пределах нормы или только слегка изменены, что диктует необходимость выполнения дополнительных микробиологических исследований для окончательного исключения вероятности гнойного менингита при соответствующей клинической симптоматике. Большинство работ демонстрирует как у детей, так и у взрослых наличие классических изменений ЦСЖ (высокий плеоцитоз, превалирование нейтрофилов, повышенный уровень белка, сниженный уровень глюкозы) у $\geq 90\%$ пациентов. Однако редко встречающийся полностью нормальный состав ЦСЖ при ВБМ требует дальнейшего дообследования пациентов альтернативными лабораторными методами.

Определение лактата в ЦСЖ является дешевым и быстро выполняемым тестом, обладающим хорошими диагностическими характеристиками для верификации ВБМ [23]. Согласно результатам двух опубликованных мета-анализов, включавших 25 исследований, 1692 пациента и 31 исследование, 1885 пациентов, чувствительность определения лактата в ЦСЖ для диагностики гнойного менингита составила 93% (95% ДИ 89-96%) и 97% (95% ДИ 95-98%), а специфичность 96% (95% ДИ 93-98%) и 94% (95% ДИ 93-96%), соответственно [29, 30]. В заключении данных мета-анализов подчеркивается, что определение лактата в ЦСЖ обладало большей диагностической точностью для выявления гнойного менингита по сравнению с определением плеоцитоза. В то же время у лиц, получавших до

выполнения ЛП системную антибактериальную терапию, определение лактата ЦСЖ обладало меньшей чувствительностью (49%) в сравнении с пациентами, которые не получали антибиотиков до исследования (98%) [30]. Следует помнить, что данный маркер не абсолютно специфичный. Например, описаны случаи повышения лактата ЦСЖ у лиц с герпетическим энцефалитом, а также при судорожном синдроме [31, 32]. Таким образом, концентрация лактата ЦСЖ обладает хорошей чувствительностью и специфичностью для дифференциации между бактериальным и асептическим менингитом. Значимость лактата ЦСЖ ограничена у пациентов, получавших перед исследованием антибактериальную терапию, а также при некоторых заболеваниях ЦНС.

Обязательными лабораторными исследованиями при подозрении на ВБМ, помимо изучения состава ЦСЖ, являются бактериоскопия ЦСЖ с окраской по Граму и бактериологический посев ЦСЖ. Бактериоскопия ЦСЖ с окраской по Граму – быстрый, дешевый и валидированный метод этиологической расшифровки ВБМ, обладающий высокой специфичностью и вариабельной, часто невысокой, чувствительностью в зависимости от выявляемого микроорганизма. Диагностическая точность данного метода лишь незначительно снижается у пациентов, получавших антибиотик до выполнения ЛП, что очень важно в клинических условиях, так как в этом случае результат культурального исследования ЦСЖ часто отрицательный [13]. Так, анализ данных обследования 481 ребенка с ВБМ в Дании продемонстрировал снижение диагностической точности бактериоскопии ЦСЖ с 56% лишь до 52% у детей, получавших и не получавших антибиотик до исследования, соответственно. Среди 245 детей в США диагностическая точность бактериоскопии ЦСЖ была практически сопоставимой у детей, получивших и не получивших антибиотик до выполнения ЛП, составляя 63% и 62%, соответственно [33]. Суммарная диагностическая мощность метода составляет 25-35% для листериозного менингита, 50% для гемофильного, 70-90% для менингококкового и до 90% для пневмококкового и может возрастать при увеличении количества бактерий в объеме образца ЦСЖ [13]. Качество и скорость выполнения бактериоскопии ЦСЖ с окраской по Граму зависит от логистики стационара и опыта исполнителя, достигая практически 100% специфичности при оптимальных условиях [34].

Бактериологический посев ЦСЖ является важнейшим исследованием, позволяющим не только выделить этиологически значимый микроорганизм, окончательно верифицировав таким образом диагноз, но и определить его чувствительность к антибиотикам, что особенно важно в регионах с растущей проблемой антибиотикорезистентности пневмококка и гемофильной палочки. В ретроспективном исследовании с участием 875 пациентов с плеоцитозом ЦСЖ >1000 /мкл и/или $>80\%$ нейтрофилов результат культурального исследования ЦСЖ был позитивным у 85% пациентов (у 96% с гемофильным, у 87% с пневмококковым, у 82% – с менингококковым менингитом), если до выполнения ЛП они не получали антибактериальную терапию [35]. В другом ретроспективном исследовании 231 ребенка с ВБМ, из 82% образцов ЦСЖ был выделен этиологически значимый возбудитель [33]. Крупный ретроспективный анализ, включающий 3973 пациента в Бразилии, продемонстрировал меньшую диагностическую мощность культурального исследования ЦСЖ: результат был позитивен лишь у 67% пациентов [36]. В случае, если пациент уже получал системную антибактериальную терапию до выполнения бактериологиче-

ского посева ЦСЖ, чувствительность метода существенно снижалась. Два больших когортных исследования продемонстрировали уменьшение частоты позитивной культуры ЦСЖ с 66% до 62% и с 88% до 70% в случаях, когда пациент получил хотя бы одну дозу антибиотика до выполнения ЛП [33, 35]. В работе Kapedaye J. et al. показано, что если ЛП выполнялась до назначения антибактериальной терапии, результат бактериологического исследования ЦСЖ был позитивен у 97% пациентов, после начала пероральной и парентеральной антибактериальной терапии снижался до 67% и 30%, соответственно, при этом ни у одного пациента не получен позитивный результат культурального исследования ЦСЖ через 3 ч и более от момента инициации парентеральной антибактериальной терапии [37]. Таким образом, бактериологический посев ЦСЖ может быть позитивен у 60-95% пациентов с ВБМ. Предшествующая терапия антибиотиками уменьшает продуктивность метода на 10-40%, особенно в случаях парентерального введения антибиотика. Однако при невозможности быстро выполнить ЛП (например, имеются противопоказания для ее выполнения, либо диагноз ВБМ предположен на догоспитальном этапе) приоритет отдается как можно более раннему назначению антибактериальной терапии несмотря на ожидаемое снижение диагностической точности микробиологических методов диагностики (прерогатива терапии перед диагностикой).

Помимо культурального исследования ЦСЖ у всех пациентов с ВБМ следует обязательно выполнять бактериологический посев крови. Данный метод является особенно ценным для тех пациентов, у которых результат культурального исследования ЦСЖ впоследствии окажется негативным или посев выполняется после инициации системной антибактериальной терапии (вследствие ее начала на догоспитальном этапе либо из-за наличия у пациента противопоказаний к выполнению ЛП на момент поступления в стационар). Результативность гемокультуры варьирует в зависимости от этиологического агента ВБМ, составляя около 75% для пневмококка, 50-90% для гемофильной палочки и 40-60% для менингококка [13]. Результативность бактериологического посева крови снижается в среднем на 20%, если перед забором образца пациенту уже вводился антибиотик [33].

Реакция латекс-агглютинации, до сих пор широко распространенная в ряде клинических лабораторий, является быстрым, легко осуществимым и весьма дорогостоящим методом диагностики и может быть полезной в условиях, где не в полной мере доступны традиционные методы расшифровки диагноза ВБМ [38]. В то же время чувствительность и специфичность данного метода часто являются субоптимальными. Так, в зависимости от этиологически значимого агента, чувствительность латекс-агглютинации в различных исследованиях варьировала в пределах 22-93% для *N. meningitidis*, 59-100% для *S. pneumoniae*, 78-100% для *H. influenzae* [13]. Данный метод не увеличивал результативность обследования по сравнению со стандартными диагностическими подходами, если перед выполнением ЛП проводилась антибактериальная терапия, а также обладал крайне низкой чувствительностью (около 7%) при культурально-негативном ВБМ [39, 40]. Кроме того, частота ложноположительных результатов при использовании латекс-агглютинации может достигать 54% [41]. Таким образом, латекс-агглютинация обладает малой дополнительной ценностью в диагностике гнойного менингита.

Гораздо большую диагностическую ценность может иметь использование иммунохроматографического выявления анти-

генов *S. pneumoniae* в ЦСЖ. Так, согласно результатам двух крупных исследований, включавших 450 и 1179 детей с предполагаемым ВБМ, использование данного метода продемонстрировало соответственно 100% и 98,6% чувствительность, а также 100% и 99,3% специфичность при диагностике пневмококкового менингита [42, 43]. Иммунохроматографическая детекция антигенов *S. pneumoniae* в ЦСЖ позволила верифицировать диагноз у 30% пациентов с отрицательным результатом бактериологического посева ЦСЖ, обладая лучшей чувствительностью по сравнению с культуральным исследованием и реакцией латекс-агглютинации.

Различные исследования оценивали роль молекулярно-генетических методов (прежде всего, полимеразной цепной реакции – ПЦР) в этиологической диагностике ВБМ. Чувствительность ПЦР ЦСЖ в них для *S. pneumoniae* составляла 79-100%, для *N. meningitidis* – 91-100%, для *H. influenzae* – 67-100%, а специфичность – 95-100% для всех микроорганизмов [23]. Данный метод уже прочно вошел в арсенал диагностических лабораторий крупных центров и позволяет в большей степени расшифровывать этиологию ВБМ по сравнению с культуральным исследованием ЦСЖ и бактериоскопией. Так, в исследовании 409 пациентов с ВБМ в Буркина-Фасо у 33% этиология верифицирована только с помощью ПЦР при отрицательных результатах остальных методов лабораторной диагностики [44]. Согласно результатам референс-центра по менингококковой инфекции в Великобритании, 57% (1099/1925) инвазивных менингококковых инфекций подтверждались только методом ПЦР [45]. Схожие результаты были получены в Испании, где 24,5% (46/188) случаев инвазивной менингококковой инфекции верифицировано только методом ПЦР [46]. Ценность ПЦР ЦСЖ и крови особенно значима для этиологической расшифровки диагноза у пациентов, начавших получать антибактериальную терапию до выполнения ЛП, так как и гемокультура и бактериологический посев ЦСЖ в этих случаях малорезультативны. Для получения положительного результата ПЦР не требуется сохранение жизнеспособного возбудителя в организме и биологическом образце, достаточно лишь его генетического материала, что позволяет использовать молекулярно-генетические методы для уточнения этиологии процесса даже у лиц, получавших антибактериальную терапию в течение нескольких дней до выполнения ЛП. В то же время данный метод диагностики имеет и свои ограничения. ПЦР может выявлять только заранее определенный спектр микроорганизмов, не позволяет в полной мере определять чувствительность к антибиотикам, а чувствительность и специфичность метода напрямую зависит от точности и актуальности генетических мишеней, используемых производителем диагностических тест-систем. Особенности сохранения генетических маркеров возбудителей ВБМ в биологических образцах позволяют осуществлять выполнение молекулярно-генетических исследований (или некоторых их этапов) на уровне национальных референс-центров, что дает возможность получать результаты субтипирования бактерий, а также за счет выявления детерминант резистентности прогнозировать чувствительность возбудителей к антибиотикам. Таким образом, у пациентов с отрицательным результатом культурального исследования ЦСЖ этиологически значимый микроорганизм может быть идентифицирован методом ПЦР и, возможно, иммунохроматографическим методом определения антигенов.

У пациентов УЗ ГКИБ г. Минска проведен сравнительный анализ применимости бактериологических исследований крови

и ЦСЖ, а также ПЦР крови и ЦСЖ для определения этиологии пневмококкового и менингококкового менингитов. Так, у 8 пациентов с ВБМ, вызванным *N. meningitidis*, которым выполнялись все четыре метода обследования одновременно, ПЦР ЦСЖ на ДНК *N. meningitidis* была положительной у 8/8, ПЦР крови – у 7/8, рост менингококка в ЦСЖ выявлен также у 7/8, в гемокультуре – у 5/8 пациентов. У 6 пациентов с пневмококковым менингитом, ПЦР ЦСЖ на ДНК *S. pneumoniae* являлась позитивной у 6/6, ПЦР крови – у 3/6, бактериологический посев ЦСЖ позволили выделить возбудитель только у половины пациентов (3/6), крови – у 2/6 пациентов. Данные результаты подтверждают необходимость доступности ПЦР ЦСЖ и крови как рутинного метода этиологической диагностики ВБМ для всех стационаров, особенно велика их роль в отношении трудно культивируемых патогенов, к представителям которых относятся основные возбудители ВБМ (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*).

Для диагностики ВБМ, а также дифференциации между бактериальным и небактериальным генезом внебольничного менингита могут использоваться провоспалительные биомаркеры крови, в первую очередь, С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин. Несколько ретроспективных исследований показывают, что уровни СРБ и прокальцитонина обладают высокой разрешающей способностью при дифференциации между бактериальным и вирусным менингитом у детей [47,48]. В исследовании 507 детей уровень СРБ >40 мг/л обладал 96% чувствительностью и 93% специфичностью для диагностики ВБМ [47]. Два недавно опубликованных мета-анализа, включавшие 9 (725 пациентов) и 22 (2058 пациентов) исследования, соответственно, показали высокую чувствительность (90% и 95%) и специфичность (98% и 97%) определения прокальцитонина сыворотки крови для дифференциации между бактериальным и вирусным менингитами, при этом диагностические характеристики прокальцитонина существенно превосходили аналогичные показатели для СРБ [49, 50]. Согласно рекомендациям Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням (ESCMID) у детей с менингитом повышенные уровни СРБ и прокальцитонина крови ассоциированы с бактериальными инфекциями, однако диагностика бактериального менингита не может осуществляться на основании данных тестов; касательно взрослых рекомендации по применению провоспалительных биомаркеров не приводятся [4]. Практические рекомендации Великобритании рекомендуют исследовать прокальцитонин у всех пациентов с предполагаемым менингитом, если данное исследование является доступным [5].

Пример алгоритма этиологической расшифровки внебольничных менингитов и менингоэнцефалитов, которым авторы руководствуются в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска, представлен в приложении 1.

Противопоказания для выполнения ЛП и роль нейровизуализации в диагностике ВБМ. Существенным моментом при определении тактики ведения пациента с ВБМ является исключение возможных противопоказаний к выполнению немедленной ЛП. С одной стороны, ЛП – неотъемлемый метод диагностики ВБМ, позволяющая подтвердить диагноз, установить этиологию процесса и определить чувствительность выделенного патогена к антибиотикам. С другой стороны, в очень редких случаях данная процедура может сопровождаться жизнеугрожающими осложнениями вплоть до вклинения головного мозга при наличии дислокации мозговых структур из-за объемных интракраниальных образований или выраженного

синдрома отека-набухания. Согласно данным литературы в 19 исследованиях сообщается о 74 пациентах с гнойным менингитом, у которых вклинение головного мозга имело временную ассоциацию с выполнением люмбальной пункции [4]. Однако точную причинную взаимосвязь между этими двумя состояниями установить крайне сложно, так как вклинение головного мозга может случаться также при естественном течении ВБМ, независимо от выполнения (невыполнения) ЛП. Риск осложненный при выполнении ЛП может быть уменьшен при своевременной диагностике состояний, сопровождающихся дислокацией структур головного мозга (абсцесс мозга, субдуральная эмпиема, массивные инфаркты мозга) с помощью нейровизуализации [23, 51]. В то же время выполнение нейровизуализации, особенно без показаний, по данным ряда работ часто приводит к задержке инициации антимикробной терапии, что в свою очередь ассоциировано с неблагоприятными исходами заболевания [52, 53]. Исследование 235 взрослых с предполагаемым ВБМ показало, что наличие интракраниальных объемных образований головного мозга сопровождается характерными клиническими признаками [51]. На основании этого экспертами ESCMID разработан ряд клинических критериев, которые служат показанием для выполнения компьютерной томографии головного мозга до выполнения ЛП. Настоятельно рекомендуется выполнять нейровизуализационное исследование перед выполнением ЛП у пациентов с:

- очаговым неврологическим дефицитом (исключая парезы черепных нервов);
- впервые возникшими судорогами;
- выраженным нарушением уровня сознания (ШКГ < 10);
- тяжелым иммунодефицитным состоянием.

У пациентов, не имеющих вышеперечисленных признаков, рутинное выполнение нейровизуализации перед ЛП не рекомендуется.

Другими противопоказаниями для выполнения ЛП являются нарушения коагуляции, инфекции кожи и мягких тканей в месте выполнения ЛП, нестабильность гемодинамики (ЛП выполняется после стабилизации жизненно-важных параметров пациента).

В практических рекомендациях Великобритании впервые даны рекомендации, касающиеся особенностей выполнения ЛП у пациентов с ВБМ и сопутствующей гипокоагуляцией [5]. Если пациент находится на профилактической дозе низкомолекулярных гепаринов (НМГ) – ЛП должна проводиться не ранее 12 ч после введения последней дозы НМГ. Инициация НМГ в профилактической дозе возможна не ранее 4 ч от момента осуществления ЛП. Если пациент получает терапевтическую дозу НМГ – ЛП должна проводиться не ранее 24 ч после введения последней дозы НМГ. Нефракционированный гепарин в терапевтической дозе внутривенно может быть введен уже через 1 ч после ЛП. У пациентов на варфарине ЛП не должна осуществляться, пока МНО не станет ≤ 1,4. У пациентов, получающих аспирин, нет противопоказаний к ЛП.

У пациентов, получающих клопидогрель, ЛП должна быть отсрочена на 7 дней или пока не введен десмопрессин или не осуществлена трансфузия тромбоцитов. У пациентов с тромбоцитопенией ЛП не должна выполняться при уровне тромбоцитов < 40 × 10⁹/л или при их стремительном падении.

Результаты 2 проспективных и 6 ретроспективных исследований, оценивающих эффект времени первого введения антибиотика на клинические исходы при ВБМ, продемонстрировали, что задержка с назначением антимикробной терапии

у пациентов с гнойным менингитом строго коррелирует с вероятностью неблагоприятного исхода [52, 53]. Анализ когорты пациентов с ВБМ в Швеции показал, что задержка назначения адекватной антибактериальной терапии была ассоциирована с увеличением летальности на 12,6% за каждый час отсрочки введения антибиотика, что даже превосходит аналогичные показатели для пациентов с септическим шоком, где каждый час отсрочки адекватной антибиотикотерапии сопровождается ростом летальности в среднем на 8% [54]. Таким образом, настоятельно рекомендуется начинать антибактериальную терапию как можно раньше у всех пациентов с острым бактериальным менингитом. Время до введения антибиотика не должно превышать 1 часа. В случаях, когда осуществление ЛП задерживается, например, вследствие выполнения нейровизуализации, эмпирическая терапия должна быть инициирована немедленно на основании клинического предположения, даже если окончательный диагноз не установлен.

Магнитно-резонансная томография и компьютерная томография головного мозга не позволяют убедительно подтвердить или исключить менингит, поэтому их роль для диагностики ВБМ является крайне ограниченной. Данные методы показаны лишь для исключения возможных противопоказаний к ЛП, 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.

Антибактериальная терапия ВБМ. Эмпирический выбор антибактериальной терапии определяется, прежде всего, возрастом пациента, эпидемиологией антибиотикорезистентности ключевых возбудителей ВБМ в конкретном регионе, а также наличием у пациента факторов риска, сопутствующей патологии либо инвазивных лечебно-диагностических вмешательств в ближайшем анамнезе, ассоциированных с более редкими возбудителями ВБМ (табл. 3) [4].

После получения результатов дообследования пациента с

ВБМ, в том числе выделения этиологически значимого агента и определения его чувствительности к антибиотикам, при необходимости проводится коррекция антибактериальной терапии (табл. 4).

S. pneumoniae на сегодняшний день – самый распространенный возбудитель ВБМ у взрослых и второй по частоте возбудитель ВБМ у детей после неонатального возраста. Сниженная чувствительность *S. pneumoniae* к пенициллину и цефалоспорином III поколения является растущей проблемой в мире, хотя частоты резистентности существенно варьируют между странами [8]. Например, распространенность сниженной чувствительности инвазивных изолятов пневмококка к бензилпенициллину Бельгии, в Нидерландах, Великобритании, Дании и Германии составляет 1-6%, в то время как в Испании, Франции, Румынии, Хорватии и Польши данный показатель может достигать 20-50% (данные ECDC из отчета EARS-Net за 2014 г.). Поэтому до получения результатов определения антибиотикочувствительности *S. pneumoniae* антибактериальная терапия ВБМ должна основываться на локальных данных о резистентности микроорганизма в регионе. Согласно результатам многоцентрового исследования ПеГАС-III, проведенного в Российской Федерации и включавшего штаммы *S. pneumoniae* из Республики Беларусь в 2006-2009 гг., резистентность пневмококка 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 [55]. Однако за последние годы в Республике Беларусь среди пациентов с ВБМ зафиксированы случаи *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к бензилпенициллину и даже резистентностью к цефтриаксону (неопубликованные данные). Вероятно, на сегодняшний день проблема инвазивных цефтриаксон-резистентных пневмококков в регионе не является чрезмерной, однако в каждом конкретном случае лечения ВБМ до получения результатов

Таблица 3. Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничного бактериального менингита

Группа пациентов	Стандартная терапия		Режимы дозирования
	<i>S. pneumoniae</i> со сниженной чувствительностью к пенициллину	<i>S. pneumoniae</i> с природной чувствительностью к пенициллину	
Новорожденные до 1 месяца жизни	Амоксициллин*/ампициллин/пенициллин + цефотаксим ИЛИ амоксициллин/ампициллин + аминогликозид		Возраст <1 недели: цефотаксим 50 мг/кг каждые 8 ч; ампициллин/амоксициллин 50 мг/кг каждые 8 ч; гентамицин 2,5 мг/кг каждые 12 ч Возраст 1-4 недели: ампициллин 50 мг/кг каждые 6 ч; цефотаксим 50 мг/кг каждые 6-8 ч; гентамицин 2,5 мг/кг каждые 8 ч; тобрамицин 2,5 мг/кг каждые 8 ч; амикацин 10 мг/кг каждые 8 ч
Дети от 1 месяца до 18 лет	Цефотаксим или цефтриаксон + ванкомицин или рифампицин	Цефотаксим или цефтриаксон	Ванкомицин 10-15 мг/кг каждые 6 ч до достижения остаточной сывороточной концентрации 15-20 мкг/мл; рифампицин 10 мг/кг каждые 12 ч (до 600 мг/сут); цефотаксим 75 мг/кг каждые 6-8 ч; цефтриаксон 50 мг/кг каждые 12 ч (максимум 2 г каждые 12 ч)
Взрослые от 18 до 50 лет	Цефотаксим или цефтриаксон + ванкомицин или рифампицин	Цефотаксим или цефтриаксон	Цефтриаксон 2 г каждые 12 ч или 4 г каждые 24 ч; цефотаксим 2,0 г каждые 4-6 ч; ванкомицин 10-20 мг/кг каждые 8-12 ч до достижения остаточной сывороточной концентрации 15-20 мкг/мл; рифампицин 300 мг каждые 12 ч
Взрослые старше 50 лет или от 18 до 50 лет + факторы риска <i>L. monocytogenes</i> **	Цефотаксим или цефтриаксон + ванкомицин или рифампицин + амоксициллин* или ампициллин или пенициллин	Цефотаксим или цефтриаксон + амоксициллин* или ампициллин или пенициллин	Цефтриаксон 2 г каждые 12 ч или 4 г каждые 24 ч; цефотаксим 2,0 г каждые 4-6 ч; ванкомицин 10-20 мг/кг каждые 8-12 ч до достижения остаточной сывороточной концентрации 15-20 мкг/мл; рифампицин 300 мг каждые 12 ч; амоксициллин или ампициллин 2 г каждые 4 ч

*В некоторых странах (например, в Великобритании) зарегистрированы инъекционные формы амоксициллина. Данная лекарственная форма отсутствует в Республике Беларусь.

**Сахарный диабет, прием иммуносупрессивных лекарственных средств, онкопатология и другие состояния, сопровождающиеся иммуносупрессией.

Таблица 4. Этиотропная антибактериальная терапия внебольничного бактериального менингита^а

Микроорганизм	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Длительность терапии
<i>S. pneumoniae</i>			
Чувствительный к пенициллину (МПК <0,1 мкг/мл)	Пенициллин или амоксициллин/ ампициллин	Цефтриаксон, цефотаксим, хлорамфеникол	10-14 дней
Резистентный к пенициллину (МПК >0,1 мкг/мл), чувствительный к цефалоспорином III поколения (МПК <2 мкг/мл)	Цефтриаксон или цефотаксим	Цефепим, меропенем, моксифлоксацин ^б	
Резистентный к цефалоспорином III поколения (МПК ≥2 мкг/мл)	Ванкомицин + рифампицин, или ванкомицин + цефтриаксон или цефотаксим, или рифампицин + цефтриаксон или цефотаксим ^с	Ванкомицин + моксифлоксацин ^б , линезолид	
<i>N. meningitidis</i>			
Чувствительная к пенициллину (МПК <0,1 мкг/мл)	Пенициллин или амоксициллин/ ампициллин	Цефтриаксон, цефотаксим, хлорамфеникол	7 дней
Резистентная к пенициллину (МПК ≥0,1 мкг/мл)	Цефтриаксон или цефотаксим	Цефепим, меропенем, цiproфлоксацин или хлорамфеникол	
<i>L. monocytogenes</i>			
	Амоксициллин или ампициллин, пенициллин G ^д	Триметоприм/ сульфаметоксазол, моксифлоксацин ^б , меропенем, линезолид	Минимум 21 день
<i>H. influenzae</i>			
Не продуцирующая бета-лактамазу	Амоксициллин или ампициллин	Цефтриаксон, цефотаксим или хлорамфеникол	7-10 дней
Продуцирующая бета-лактамазу	Цефтриаксон или цефотаксим	Цефепим, цiproфлоксацин, хлорамфеникол	
Не продуцирующая бета-лактамазу, резистентная к ампициллину	Цефтриаксон или цефотаксим + меропенем	Цiproфлоксацин	
<i>S. aureus</i>			
Метициллин-чувствительный (MSSA)	Флуклоксациллин, нафциллин, оксациллин	Ванкомицин, линезолид, рифампицин ^е , фосфомицин ^е , даптомицин ^б	Минимум 14 дней
Метициллин-резистентный (MRSA)	Ванкомицин ^г	Триметоприм/ сульфаметоксазол, линезолид, рифампицин ^е , фосфомицин ^е , даптомицин	
Ванкомицин-резистентный (МПК >2,0 мкг/мл)	Линезолид ^г	Рифампицин ^е , фосфомицин ^е , даптомицин ^б	

^а Режим терапии выбирается на основании результатов определения антибиотикочувствительности выделенного возбудителя ВБМ.

^б Основан на результатах описания случаев / серии случаев.

^с Доза цефтриаксона 2 г каждые 12 ч и цефотаксима 2-3 г каждые 6 ч.

^д Может быть рассмотрена целесообразность добавления аминогликозида.

^е Не должны использоваться в монотерапии.

^г Может быть рассмотрена целесообразность добавления рифампицина.

антибиотикочувствительности должна быть клиническая настороженность, позволяющая своевременно скорректировать неэффективную антибиотикотерапию.

В последние десятилетия наблюдается пропорциональное увеличение сниженной чувствительности к бензилпенициллину у *N. meningitidis*, варьирующее в Европейских странах от <10% (Польша, Чехия) до более 50% (Испания) [56]. 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 [57, 58]. Однако результаты одного из исследований детей с менингококковым менингитом показали более высокую летальность и более высокий риск резидуальных последствий в случаях, когда заболевание было вызвано штаммами *N. meningitidis* со сниженной чувствительностью к бензилпенициллину [59]. Поэтому пациенты с подозреваемым менингококковым менингитом в регионах, где распространены штаммы со сниженной чувствительностью к бензилпенициллину, в качестве эмпирической терапии выбора должны получать цефалоспорин III поколения до получения результатов определения антибиотикочувствительности.

При подтвержденной чувствительности выделенного штамма *N. meningitidis* к пенициллинам терапия может быть изменена на бензилпенициллин или ампициллин.

Добавление антибиотика с антилистериозной активностью к цефалоспорином III поколения необходимо для эмпирической терапии листериозных поражений ЦНС, так как *L. monocytogenes* обладает природной резистентностью ко всем цефалоспорином. Данные *in vitro* свидетельствуют о потенциальной активности в отношении листерий бензилпенициллина, ампициллина, гентамицина, линезолида, фторхинолонов, меропенема, хлорамфеникола, ко-тримоксазола и ванкомицина. Однако клинические данные по большинству из вышеперечисленных антибиотиков при листериозных менингитах крайне ограничены. Стандартом терапии поражений ЦНС, вызванных *L. monocytogenes*, является ампициллин, амоксициллин или бензилпенициллин [60]. Длительность терапии должна составлять не менее 3 недель при листериозных менингитах и менингоэнцефалитах и не менее 6 недель при листериозных абсцессах мозга и ромбэнцефалитах.

Длительность эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с неуточненной этиологией ВБМ должна составлять минимум 2 недели, определяясь в большей степени динамикой клинического состояния пациента и результатами контрольно-

го исследования ЦСЖ (в пользу санации ЦСЖ и купирования воспалительного процесса в ЦНС свидетельствует стойкое снижение уровня плеоцитоза, превалирование лимфоцитов, нормализация уровней глюкозы и белка).

В практических рекомендациях ESCMID рассматривается вопрос о целесообразности использования коротких курсов антибиотиков при лечении ВБМ. Опубликованный в 2009 году мета-анализ, включивший 5 рандомизированных клинических исследования детей от 3 недель до 16 лет с ВБМ, исследовал эффективность коротких курсов антибиотиков (4-7 дней) против более длительных курсов (7-14 дней). Вывод авторов мета-анализа, что несмотря на отсутствие разницы между клиническими исходами и частотой неблагоприятных событий в двух изучаемых группах, на сегодняшний день недостаточно данных, чтобы использовать короткие курсы АБТ при ВБМ – нужны дополнительные исследования [61]. Поэтому на сегодняшний день группа экспертов ESCMID не рекомендует короткие курсы антибиотиков у детей и взрослых с бактериальным менингитом [4].

Практически значимым вопросом при лечении пациентов с ВБМ является и оптимальный способ введения антибиотика, который может назначаться либо в виде внутривенной инфузии (в том числе продленной), либо внутривенно болюсно. Использование продленных инфузий антибиотиков теоретически может иметь преимущества при лечении тяжелых форм ВБМ по аналогии с другими состояниями (фармакокинетически и фармакодинамически оптимизированные режимы дозирования). Литературный поиск, проведенный экспертами ESCMID, выявил 98 публикаций по данному вопросу; релевантными оказались 6 публикаций – 3 исследования на животных, 2 обзора и 1 рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) [4, 62]. Данное РКИ не показало статистически значимой разницы между продленным и болюсным введением цефотаксима у детей с ВБМ. Поэтому группа экспертов ESCMID вследствие недостатка доказательств не дает рекомендаций по использованию продленного или болюсного назначения антибиотиков у пациентов с гнойным менингитом.

Адьювантная терапия ВБМ. Экспериментальные исследования на животных показывают связь между неблагоприятными исходами при бактериальном менингите с выраженностью воспаления в субарахноидальном пространстве [63]. Иммуномодуляция воспалительного ответа глюкокортикостероидами (ГКС) при ВБМ была изучена во множестве РКИ. В Кокрановском систематическом обзоре и мета-анализе, опубликованном в 2015 году, и включавшем 25 РКИ (4121 пациент, 2511 детей, 1517 взрослых), исследовалась роль дексаметазона против плацебо при лечении пациентов с ВБМ [64]. 9 исследований проведены в странах с низким уровнем дохода, 16 работ были представлены из стран с высоким уровнем дохода. Согласно результатам данного мета-анализа, использование ГКС у пациентов с ВБМ в целом статистически значимо уменьшало вероятность потери слуха (ОР 0,74, 95% ДИ 0,63-0,87) и неврологические последствия (ОР 0,83, 95% ДИ 0,69-1,00), но не влияло на летальность. Проведенный подгрупповой анализ выявил статистически значимое снижение летальности в группе дексаметазона у пациентов с пневмококковым ВБМ, в то время как у пациентов с ВБМ иной этиологии данный эффект нивелировался. При анализе только исследований из стран с низким уровнем дохода каких-либо позитивных эффектов ГКС на течение ВБМ выявлено не было. Поэтому авторы практических рекомендаций ESCMID настоятельно рекомендуют терапию дексаметазоном для всех взрослых (по 10 мг каждые

6 ч в течение 4 дней) и детей (по 0,15 мг/кг каждые 6 ч в течение 4 дней) с острым бактериальным менингитом в странах с высоким уровнем дохода. Только одно опубликованное РКИ изучало использование ГКС при неонатальном менингите [65]. Данное РКИ продемонстрировало позитивный эффект ГКС, однако маленькая выборка пациентов, недостаточная сбалансированность по возрасту пациента, частоте позитивных культур ЦСЖ и этиологически значимым микроорганизмам в двух группах сравнения не позволяют делать окончательных заключений. Таким образом, роль ГКС при неонатальных менингитах должна быть уточнена в РКИ высокого качества, в настоящее время рутинное использование дексаметазона при гнойном менингите у новорожденных не рекомендуется.

В крупнейших РКИ дексаметазон у пациентов с ВБМ назначался до или вместе с первой дозой антибиотика с целью уменьшения выраженности воспалительного ответа, потенцируемого бактериолизисом, вызываемым антибактериальным средством [66, 67]. Вследствие этого традиционно рекомендовалось инициировать терапию ГКС до или вместе с введением первой дозы антибиотика. В тоже время остается неясным польза ГКС после их введения уже на фоне начатой антибиотикотерапии, при этом РКИ, способные ответить на данный вопрос, отсутствуют. В экспериментальных моделях пневмококкового менингита концентрация микроорганизмов в субарахноидальном пространстве оказывала большее влияние на выраженность воспалительной реакции в ответ на введение антибиотика по сравнению с временем инициации терапии ГКС [63]. Мета-анализ, опубликованный в 2010 году, также продемонстрировал снижение частоты потери слуха при применении ГКС независимо от того, вводились они до или после инициации антимикробной терапии [68]. Практические рекомендации ESCMID настоятельно рекомендуют начать терапию дексаметазоном вместе с первой дозой антибиотика. В то же время эксперты пришли к единому мнению, что если внутривенная антибактериальная терапия уже инициирована, дексаметазон все еще может быть назначен вплоть до 4 часов с момента введения первой дозы антибиотика [4].

Практически важным вопросом является и то, стоит ли продолжать терапию дексаметазоном, если установленная этиология ВБМ отличается от пневмококковой или гемофильной, так как в систематических обзорах и мета-анализах польза дексаметазона показана лишь при данных возбудителях ВБМ. На сегодняшний день ряд исследований не показывают каких-либо негативных эффектов при продолжении терапии дексаметазоном против плацебо у лиц с ВБМ иной этиологии [69]. Поэтому рекомендация ESCMID звучит следующим образом: рекомендуется прекратить терапию дексаметазоном, если установлено, что пациент имеет менингит, не вызванный *S. pneumoniae* или *H. influenzae*, хотя некоторые эксперты считают, что адьювантная терапия должна быть продолжена вне зависимости от выделенного микроорганизма.

Другие методы адьювантной терапии ВБМ, эффективность которых изучена в ряде исследований, не показали существенной пользы при ВБМ. В частности, не рекомендуется рутинная терапия маннитолом, ацетаминофеном, противозипеллетическими средствами или гипертоническим натрия хлоридом, гепарином, активированным протеином С, внутривенным или интратекальным иммуноглобулином человека, а использование гипотермии и глицерола при гнойном менингите противопоказаны [4].

Интенсивная терапия ВБМ. В практических рекомендациях специалистов Великобритании отдельный раздел посвящен

вопросам интенсивной терапии пациентов с ВБМ [5]. В частности, подчеркивается, что специалисты по интенсивной терапии как можно раньше должны быть привлечены к оказанию помощи пациентам со стремительно прогрессирующей сыпью, признаками ишемии конечностей, нестабильной гемодинамикой, нарушениями кислотно-основного состояния, дыхательной недостаточностью, частыми судорожными пароксизмами. Обязательно нахождение в ОРИТ пациентов со стремительно прогрессирующей сыпью, с баллом по шкале комы Глазго ≤ 12 (или со снижением от предыдущего значения более, чем на 2 балла, при динамическом наблюдении за пациентом), требующие постоянного мониторинга или специфической поддержки функции внутренних органов и систем, с неконтролируемым судорожным синдромом, с признаками сепсиса. Пациенты с баллом по шкале комы Глазго <12 должны быть обязательно интубированы.

Осложнения ВБМ во время госпитализации. У пациентов с ВБМ во время госпитализации могут развиваться как неврологические, так и системные осложнения. Так, среди взрослых пациентов с гнойным менингитом в острую стадию заболевания до 50% могут иметь признаки очагового неврологического дефицита и до 1/3 – признаки гемодинамической и/или дыхательной недостаточности [19]. Врачи должны быть особенно насторожены для распознавания возможных осложнений ВБМ у пациентов с повторным ухудшением неврологического статуса, ранее демонстрировавших клиническое улучшение на фоне проводимой терапии, своевременно выполнять дополнительные обследования и по показаниям начинать специфическую терапию. В этих случаях особенно часто показано выполнение нейровизуализации (МРТ или КТ), ЭЭГ и повторных ЛП. Наиболее частые осложнения ВБМ у взрослых приведены в таблице 5.

Профилактика ВБМ. Риск менингококковой инфекции увеличивается в 400-800 раз у индивидуумов с тесными контактами с пациентом, страдающим менингококковой инфекцией, с максимальным риском среди внутрисемейных контактов [70]. Тесный контакт в данном случае определяется как домочадцы, лица, посещающие детские дошкольные учреждения вместе с заболевшим пациентом, лица, экспонированные секретом ротовой полости пациента с менингококковой инфекцией. Практическими рекомендациями ESCMID настоятельно рекомендуется проводить антибактериальную профилактику (цефтриаксон, ципрофлоксацин или рифампицин) во всех случаях при внутрисемейных и других тесных контактах с паци-

ентами с менингококковым менингитом. Традиционно используемые режимы дозирования антибиотиков в этом случае: пероральный рифампицин: дети <3 месяцев 5 мг/кг дважды в день, дети от 3 месяцев до 12 лет – 10 мг/кг дважды в день (максимальная доза 600 мг), дети старше 12 лет и взрослые – по 600 мг два раза в день, длительность курса 2 дня; ципрофлоксацин – только для взрослых 500 мг перорально однократно; цефтриаксон: у детей до 16 лет 125 внутримышечно однократно, у детей старше 16 лет, взрослых (включая беременных женщин) – 250 мг внутримышечно однократно. Следует обратить внимание, что пациенты с менингококковой инфекцией, получавшие лечение только бензилпенициллином, перед выпиской также должны получить антибиотик, эффективно эрадицирующий носительство *N. meningitidis* на слизистой носоглотки [4].

У пациентов, перенесших пневмококковый ВБМ, риск повторного эпизода менингита, вызванного *S. pneumoniae*, достигает 5% [71, 72]. В случае рецидивирующего пневмококкового менингита большинство пациентов имеют хорошо идентифицированные факторы риска (посттравматическую или постоперационную ликворею или иммунодефицитное состояние – спленэктомию, гипогаммаглобулинемию и т.д.). В то же время у четверти пациентов с рецидивирующими пневмококковыми менингитами не удается установить ни один из возможных факторов риска. Вследствие этого практические рекомендации ESCMID советуют вакцинировать пневмококковой конъюгированной вакциной всех пациентов после эпизода пневмококкового менингита и лиц с наличием ликвореи наряду с выполнением восстановления целостности твердой мозговой оболочки [4]. У пациентов с ликвореей может быть также рассмотрена дополнительная вакцинация против *H. influenzae* типа В и *N. meningitidis*.

В практических рекомендациях Великобритании отдельный акцент сделан на целесообразности обязательного скрининга всех пациентов с ВБМ на ВИЧ-инфекцию, о чем хорошо знают специалисты, занимающиеся лечением нейроинфекций. Анализ случаев инвазивной менингококковой инфекции, проведенный в Великобритании в 2011-2013 гг., показал, что частота данного состояния среди пациентов с ВИЧ регистрировалась в 4,5 раза чаще по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции, а риск заболеть генерализованной формой менингококковой инфекции среди взрослых ВИЧ-позитивных пациентов был в 22,7 раза выше по сравнению с ВИЧ-негативными взрослыми [73]. Таким образом, все пациенты с менингитом (в том числе

Таблица 5. Основные осложнения у взрослых пациентов с ВБМ.

Осложнение	Частота	Рекомендуемые дополнительные обследования	Лечение
Судороги	17%	КТ или МРТ ГМ; ЭЭГ, если судороги субклинические	Противоэпилептические средства
Гидроцефалия	3-5%	КТ или МРТ ГМ	Наружный вентрикулярный дренаж по показаниям
Ишемический инсульт	14-25%	КТ или МРТ ГМ	Специфической терапии нет
Геморрагический инсульт	3%	КТ или МРТ ГМ	Рассмотреть возможность нейрохирургического вмешательства
Субдуральная эмпиема	3%	КТ или МРТ ГМ	Рассмотреть возможность нейрохирургического вмешательства
Абсцесс мозга	2%	КТ или МРТ ГМ	Рассмотреть возможность нейрохирургического вмешательства
Тромбоз синусов	1%	КТ или МРТ ГМ	Доказанной терапии нет
Тяжелый сепсис	15%	Поиск других источников инфекции (пневмонии, ИЭ и т.д.)	Согласно рекомендациям по терапии сепсиса
Потеря слуха	17-22%	Отоакустическая эмиссия/ оценка слуха	Кохлеарный имплант

асептическим) должны быть обследованы на ВИЧ. Все пациенты с двумя и более эпизодами пневмококкового или менингококкового менингита, а также лица, у которых в семейном анамнезе более одного случая менингококковой инфекции, должны дополнительно обследоваться иммунологически для подтверждения возможных первичных иммунодефицитных состояний [5].

Наблюдение за пациентами, перенесшими ВБМ. По различным оценкам до 1/3 пациентов, перенесших ВБМ, могут иметь отдаленные последствия. В проспективном исследовании детей после гнойного менингита наиболее частыми последствиями являлись потеря слуха (51,8%, 29/56), когнитивный дефицит (40,0%, 26/65), судороги (21,2%, 14/66) и нарушения двигательной функции (21,2%, 14/66) [74]. У взрослых в качестве отдаленных последствий чаще встречаются потери слуха, неврологический дефицит вследствие инфарктов мозга как осложнения ВБМ, когнитивные нарушения. Поэтому с целью оптимизации помощи пациентам с ВБМ важно по показаниям проводить их дополнительное обследование на этапе реконвалесценции и при последующем амбулаторном наблюдении.

Бактериальный менингит является наиболее частой причиной приобретенной потери слуха у детей; данное осложнение также регистрируется у взрослых пациентов [75, 76]. До 5-35% пациентов с бактериальным менингитом развивают нейросенсорную тугоухость, у 4% происходит двусторонняя потеря слуха. При обследовании пациентов, перенесших пневмококковый менингит, включая пациентов, у которых не подозревали проблем со слухом, 54% пациентов имели аудиометрические свидетельства нарушения слуха [77]. Нарушения слуха при ВБМ могут выявляться на момент госпитализации пациента, появляться в течение заболевания либо через 6-12 месяцев после эпизода перенесенного менингита. Данное осложнение может длительно не диагностироваться, особенно у маленьких детей, что приводит к нарушению их развития и ограничивает в дальнейшем возможность коррекции с помощью кохлеарных имплантов вследствие постепенного развития кохлеарного фиброза и кальцификации. На сегодняшний день в качестве методов диагностики потери слуха используются речевая аудиометрия, а также такие современные методы, как отоакустическая эмиссия и аудиометрия вызванными потенциалами

ствола мозга. Таким образом, у детей с бактериальным менингитом исследование нарушений слуха должно быть выполнено во время госпитализации с помощью отоакустической эмиссии. У взрослых с бактериальным менингитом исследование нарушений слуха также должно быть выполнено во время госпитализации, и в случае потери слуха пациенты должны быть направлены к оториноларингологу в медицинское учреждение, осуществляющее постановку кохлеарных имплантов [4].

Нейропсихологические последствия после перенесенного ВБМ также часто регистрируются как у детей, так и взрослых. Исследование в Дании, включавшее 155 пациентов после гнойного менингита и 72 пациента контрольной группы, показало наличие когнитивного дефицита (наиболее часто – когнитивного снижения) у 32% пациентов против 6% в контрольной группе [78]. В другой работе у 37% взрослых пациентов после ВБМ имелись нарушения кратковременной памяти [79]. Рутинное нейропсихологическое обследование всем пациентам, перенесшим гнойный менингит, не рекомендуется. Однако при выявлении когнитивных нарушений должно быть выполнено нейропсихологическое обследование, после чего пациент может быть направлен к нейрореабилитологу для определения дальнейшей терапевтической тактики [4].

Таким образом, рекомендации двух практических руководств, опубликованных в 2015-2016 гг., по диагностике и ведению пациентов с внебольничным бактериальным менингитом, позволяют уточнить отдельные моменты в тактике диагностики и ведения лиц с данным состоянием, оптимизировать диагностические и терапевтические стратегии и, таким образом, снизить частоту осложнений, неблагоприятных отдаленных последствий и летальность. Акцент практикующих врачей должен быть сделан на быстроту клинической диагностики ВБМ, понимание возможностей микробиологической диагностики для ранней расшифровки этиологии процесса, скорость инициации и правильный выбор антибактериальной и патогенетической терапии, раннюю диагностику осложнений в острый и отдаленный периоды заболевания, а также профилактические меры, предупреждающие развитие повторных гнойных менингитов у групп риска, включая более широкое использование возможностей иммунопрофилактики.

Литература

1. Viallon A., Botelho-Nevers E., Zeni F. Clinical decision rules for acute bacterial meningitis: current insights. *Open access emergency medicine: OAEM*. 2016;8:7-16.
2. Wall E., Cartwright K., Scarborough M., et al. High Mortality amongst Adolescents and Adults with Bacterial Meningitis in Sub-Saharan Africa: An Analysis of 715 Cases from Malawi. *PLoS One*. 2013;8(7):e69783.
3. Busl K., Bleck T. Bacterial infections of the central nervous system. *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15(6):612-630.
4. van de Beek D., Cabellos C., Dzupova O., et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(Suppl 3):S37-62.
5. McGill F., Heyderman R., Michael B., et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect*. 2016;72(4):405-438.
6. Mace S. Acute bacterial meningitis. *Emerg Med Clin North Am*. 2008;26(2):281-317.
7. Thigpen M., Whitney C., Messonnier N., et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med*. 2011;364(21):2016-2025.
8. van de Beek D., Brouwer M., Thwaites G., Tunkel A. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. 2012;380(9854):1693-1702.
9. McIntyre P., O'Brien K., Greenwood B., van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet*. 2012;380(9854):1703-1711.
10. Schuchat A., Robinson K., Wenger J., et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *Active Surveillance Team*. *N Engl J Med*. 1997;337(14):970-976.
11. Bijlsma M., Bekker V., Brouwer M., et al. Epidemiology of invasive meningococcal disease in the Netherlands, 1960-2012: an analysis of national surveillance data. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(9):805-812.
12. Koopmans M., Brouwer M., Bijlsma M., et al. *Listeria monocytogenes* sequence type 6 and increased rate of unfavorable outcome in meningitis: epidemiologic cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013;57(2):247-253.
13. Brouwer M., Tunkel A., van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:467-492.
14. Adriani K., Brouwer M., van der Ende A., van de Beek D. Bacterial meningitis in adults after splenectomy and hyposplenic states *Mayo Clin Proc*. 2013;88(6):571-578.

15. Cabellos C., Viladrich P., Ariza J., et al. Community-acquired bacterial meningitis in cirrhotic patients. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(1):35-40.
16. Domingo P., Suarez-Lozano I., Torres F., et al. Bacterial meningitis in HIV-1-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51(5):582-587.
17. Brouwer M., de Gans J., Heckenberg S., et al. Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(1):31-44.
18. Bodilsen J., Dalager-Pedersen M., Schönheyder H., Nielsen H. Dexamethasone treatment and prognostic factors in community-acquired bacterial meningitis: a Danish retrospective population-based cohort study. *Scand J Infect Dis.* 2014;46(6):418-425.
19. van de Beek D., de Gans J., Spanjaard L., et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004;351(18):1849-1859.
20. Dauchy F., Gruson D., Chêne G., et al. Prognostic factors in adult community-acquired bacterial meningitis: a 4-year retrospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(10):743-746.
21. Domingo P., Pomar V., Benito N., Coll P. The changing pattern of bacterial meningitis in adult patients at a large tertiary university hospital in Barcelona, Spain (1982-2010). *J Infect.* 2013;66(2):147-154.
22. Sigurdardóttir B., Björnsson O., Jónsdóttir K., Erlendsdóttir H., Gudmundsson S. Acute bacterial meningitis in adults. A 20-year overview. *Arch Intern Med.* 1997;157(4):425-430.
23. Brouwer M., Thwaites G., Tunkel A., van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet.* 2012;380(9854):1684-1692.
24. Hasbun R., Bijlsma M., Brouwer M., et al. Risk score for identifying adults with CSF pleocytosis and negative CSF Gram stain at low risk for an urgent treatable cause. *J Infect.* 2013;67(2):102-110.
25. Østergaard C., Konradsen H., Samuelsson S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect Dis.* 2005;5:93.
26. Heckenberg S., de Gans J., Brouwer M., et al. Clinical features, outcome, and meningococcal genotype in 258 adults with meningococcal meningitis: a prospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(4):185-192.
27. Georget-Bouquinet E., Bingen E., Aujard Y., et al. [Group B streptococcal meningitis: clinical, biological and evolutive features in children]. *Arch Pediatr.* 2008;15(Suppl 3):S126-132.
28. Garges H., Moody M., Cotten C., et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics.* 2006;117(4):1094-1100.
29. Huy N., Thao N., Diep D., et al. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2010;14(6):R240.
30. Sakushima K., Hayashino Y., Kawaguchi T., Jackson J., Fukuhara S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. *J Infect.* 2011;62(4):255-262.
31. Büttner T., Dorndorf W. [Viral encephalitis. Experiences with 53 patients in Middle Hessian]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1988;56(10):315-325.
32. Chow S., Rooney Z., Cleary M., Clayton P., Leonard J. The significance of elevated CSF lactate. *Arch Dis Child.* 2005;90(11):1188-1189.
33. Nigrovic L., Malley R., Macias C., et al. Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatrics.* 2008;122(4):726-730.
34. Dunbar S., Eason R., Musher D., Clarridge J. 3rd. Microscopic examination and broth culture of cerebrospinal fluid in diagnosis of meningitis. *J Clin Microbiol.* 1998;36(6):1617-1620.
35. Bohr V., Rasmussen N., Hansen B., et al. 875 cases of bacterial meningitis: diagnostic procedures and the impact of preadmission antibiotic therapy. Part III of a three-part series. *J Infect.* 1983;7(3):193-202.
36. Bryan J., de Silva H., Tavares A., Rocha H., Scheld W. Etiology and mortality of bacterial meningitis in northeastern Brazil. *Rev Infect Dis.* 1990;12(1):128-135.
37. Kanegaye J., Solimanzadeh P., Bradley J. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatrics.* 2001;108(5):1169-1174.
38. Kaplan S. Antigen detection in cerebrospinal fluid--pros and cons. *Am J Med.* 1983;75(1B):109-118.
39. Nigrovic L., Kuppermann N., McAdam A., Malley R. Cerebrospinal latex agglutination fails to contribute to the microbiologic diagnosis of pretreated children with meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(8):786-788.
40. Tarafdar K., Rao S., Recco R., Zaman M. Lack of sensitivity of the latex agglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluid of patients with culture-negative meningitis. *Clin Infect Dis.* 2001;33(3):406-408.
41. Perkins M., Mirrett S., Reller L. Rapid bacterial antigen detection is not clinically useful. *J Clin Microbiol.* 1995;33(6):1486-1491.
42. Saha S., Darmstadt G., Yamanaka N., et al. Rapid diagnosis of pneumococcal meningitis: implications for treatment and measuring disease burden. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(12):1093-1098.
43. Moisi J., Saha S., Falade A., et al. Enhanced diagnosis of pneumococcal meningitis with use of the Binax NOW immunochromatographic test of *Streptococcus pneumoniae* antigen: a multisite study. *Clin Infect Dis.* 2009;48(Suppl 2):S49-56.
44. Parent du Châtelet I., Traore Y., Gessner BD., et al. Bacterial meningitis in Burkina Faso: surveillance using field-based polymerase chain reaction testing. *Clin Infect Dis.* 2005;40(1):17-25.
45. Heinsbroek E., Ladhani S., Gray S., et al. Added value of PCR-testing for confirmation of invasive meningococcal disease in England. *J Infect.* 2013;67(5):385-390.
46. Munoz-Almagro C., Rodriguez-Plata M., Marin S., et al. Polymerase chain reaction for diagnosis and serotyping of meningococcal disease in children. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;63(2):148-154.
47. Sormunen P., Kallio M., Kilpi T., Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatr.* 1999;134(6):725-729.
48. Dubos F., Korczowski B., Aygun D., et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162(12):1157-1163.
49. Vikse J., Henry B., Roy J., et al. The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2015;38:68-76.
50. Wei T., Hu Z., Qin B., et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin in Bacterial Meningitis Versus Nonbacterial Meningitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(11):e3079.
51. Hasbun R., Abrahams J., Jekel J., Quagliarello V. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med.* 2001;345(24):1727-1733.
52. Aronin S., Peduzzi P., Quagliarello V. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. *Ann Intern Med.* 1998;129(11):862-869.
53. Proulx N., Fréchette D., Toye B., Chan J., Kravcik S. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from adult acute bacterial meningitis. *QJM.* 2005;98(4):291-298.
54. Glimåker M., Johansson B., Grindborg Ö., et al. Adult bacterial meningitis: earlier treatment and improved outcome following guideline revision promoting prompt lumbar puncture. *Clin Infect Dis.* 2015;60(8):1162-1169.
55. Kozlov R.S., Sivaja O.V., Krechikova O.I., Ivanchik N.V. Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Russia over the 1999-2009: Results of Multicenter Prospective Study PEHASus. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2010;12(4):329-341. Russian. (Козлов Р.С., Сивая О.В., Кречикова О.И., Иванчик Н.В. Динамика антибиотикорезистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999-2009 гг. (результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* 2010;12(4):329-341.)
56. Vázquez J., Enriquez R., Abad R., et al. Antibiotic resistant meningococci in Europe: any need to act? *FEMS Microbiol Rev.* 2007;31(1):64-70.
57. Fangio P., Desbouchages L., Lachérade J., et al. *Neisseria meningitidis* C:2b:P1.2,5 with decreased susceptibility to penicillin isolated from a patient with meningitis and purpura fulminans. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24(2):140-141.
58. Wall R. Meningococcal disease - some issues in treatment. *J Infect.* 2001;42(2):87-99.
59. Luaces Cubells C., García García J., Roca Martínez J., Latorre Otín C. Clinical data in children with meningococcal meningitis in a Spanish hospital. *Acta Paediatr.* 1997;86(1):26-29.
60. Tunkel A., Hartman B., Kaplan S., et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39(9):1267-1284.

61. Karageorgopoulos D., Valkimadi P., Kapaskelis A., Rafailidis P., Falagas M. Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children. *Arch Dis Child*. 2009;94(8):607-614.
62. Pelkonen T., Roine I., Cruzeiro M., et al. Slow initial β -lactam infusion and oral paracetamol to treat childhood bacterial meningitis: a randomised, controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(8):613-621.
63. Mook-Kanamori B., Geldhoff M., van der Poll T., van de Beek D. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(3):557-591.
64. Brouwer M., McIntyre P., Prasad K., van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(9):CD004405.
65. Mathur N., Garg A., Mishra T. Role of dexamethasone in neonatal meningitis: a randomized controlled trial. *Indian J Pediatr*. 2013;80(2):102-107.
66. de Gans J., van de Beek D. and European Dexamethasone in Adulthood Bacterial Meningitis Study Investigators. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1549-1556.
67. Nguyen T., Tran T., Thwaites G., et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med*. 2007;357(24):2431-2440.
68. van de Beek D., Farrar J., de Gans J., et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol*. 2010;9(3):254-263.
69. Heckenberg S., Brouwer M., van der Ende A., van de Beek D. Adjunctive dexamethasone in adults with meningococcal meningitis. *Neurology*. 2012;79(15):1563-1569.
70. Zalmanovici Trestioreanu A., Fraser A., Gafter-Gvili A., Paul M., Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD004785.
71. Adriani K., van de Beek D., Brouwer M., Spanjaard L., de Gans J. Community-acquired recurrent bacterial meningitis in adults. *Clin Infect Dis*. 2007;45(5):e46-51.
72. Tebruegge M., Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(3):519-537.
73. Simmons R., Kirwan P., Beebejaun K., et al. Risk of invasive meningococcal disease in children and adults with HIV in England: a population-based cohort study. *BMC Med*. 2015;13:297.
74. Edmond K., Dieye Y., Griffiths U., et al. Prospective cohort study of disabling sequelae and quality of life in children with bacterial meningitis in urban Senegal. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(11):1023-1029.
75. Fortnum H., Davis A. Hearing impairment in children after bacterial meningitis: incidence and resource implications. *Br J Audiol*. 1993;27(1):43-52.
76. Heckenberg S., Brouwer M., van der Ende A., Hensen E., van de Beek D. Hearing loss in adults surviving pneumococcal meningitis is associated with otitis and pneumococcal serotype. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(9):849-855.
77. Worsøe L., Cayé-Thomasen P., Brandt C., Thomsen J., Østergaard C. Factors associated with the occurrence of hearing loss after pneumococcal meningitis. *Clin Infect Dis*. 2010;51(8):917-924.
78. Hoogman M., van de Beek D., Weisfelt M., de Gans J., Schmand B. Cognitive outcome in adults after bacterial meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(10):1092-1096.
79. Schmand B., de Bruin E., de Gans J., van de Beek D. Cognitive functioning and quality of life nine years after bacterial meningitis. *J Infect*. 2010;61(4):330-334.

Приложение 1. Алгоритм этиологической расшифровки инфекционных поражений ЦНС в УЗ «Городская инфекционная клиническая больница» г. Минска**А. Показания для проведения люмбальной пункции:**

- Клинически обоснованное подозрение на инфекцию ЦНС:
 - остро возникшая головная боль ± лихорадка ± 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
- С дифференциально-диагностической целью при невозможности исключить инфекционное поражение ЦНС в случае стертой клинической картины заболевания.
- С диагностической целью при хронических поражениях ЦНС неясной этиологии (демиелинизирующие поражения ЦНС, очаговые поражения головного и спинного мозга по данным нейровизуализации и т.д.).

**В. Оценить противопоказания для немедленной люмбальной пункции:**

- Впервые возникшая очаговая неврологическая симптоматика (исключая парезы черепных нервов);
- Впервые возникшие судороги (особенно рефрактерные);
- Выраженное нарушение уровня сознания (оценка по шкале комы Глазго <10 баллов);
- Тяжелое иммунодефицитное состояние (ВИЧ-инфекция в стадии СПИД, длительный прием глюкокортикостероидов, цитостатиков, трансплантация внутренних органов и т.д.) при наличии клинических признаков объемных интракраниальных образований;
- Клинические признаки шока.
- Выраженная гипокоагуляция.
- Инфекционный процесс в области проведения ЛП.



С. При наличии п.1-4 – Неотложная терапия синдрома ОНГМ, инициация этиотропной терапии, при стабилизации состояния – КТ головного мозга. При отсутствии противопоказаний к ЛП на КТ – выполнение ЛП. Допускается выполнение ЛП без КТ исследования при разрешении симптомов, являвшихся противопоказаниями для немедленной ЛП (очаговый дефицит, рефрактерные судороги, кома и т.д.)

При наличии п. 5-7 – ЛП проводится только после стабилизации состояния пациента и купирования осложнений.



Д. Взять ОАК с лейкоцитарной формулой и определением глюкозы (**обязательно!**) в интервале времени 0-30 мин до выполнения ЛП. Получить информированное согласие пациента или его ближайших родственников, если пациент без сознания (заполняется рукой пациента или родственника).

**Е. Выполнить процедуру ЛП с забором ЦСЖ в следующие пробирки:**

- 1-ая пробирка (стеклянная) – 2,0 мл – цитоз, уровень белка, глюкозы;
- 2-ая пробирка (стеклянная СТЕРИЛЬНАЯ) – 0,5 мл – бактериоскопия + реакция латекс-агглютинации / ИХА на АГ *S. pneumoniae*;
- 3-ая пробирка (эппендорф) – 1,0 мл – полимеразная цепная реакция (обязательно с направлением – см. примечание 4);
- 4-ая 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) – на 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 указывается в направлении к последней пробирке.**

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

- 5-ая пробирка (эппендорф) – 1,0 мл – GeneXpert на *M. tuberculosis*;
- 6-ая пробирка (стеклянная стерильная) – 0,5 мл – бактериологический посев на грибы (*Cryptococcus* spp. и др.).

Примечания:

- Во всех случаях первичной ЛП материал в **обязательном порядке** забирается в первые 3 пробирки.
- Бактериологическое исследование (4-ая пробирка) осуществляется в **обязательном порядке** в случае: подозрения на наличие у пациента бактериальной инфекции ЦНС (выраженный менингеальный симптомокомплекс, лихорадка свыше 38,5°).

**Ф. Обязательный перечень исследований, которые должны выполняться пациенту с инфекционным поражением ЦНС**

- Клинический анализ крови (с лейкоцитарной формулой).
 - Биохимический анализ крови (СРБ, глюкоза, мочевины, креатинин, Na, K, Cl, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ).
 - ИФА ВИЧ.
 - Уровень прокальцитонина сыворотки крови (при наличии технической возможности).
 - Р-графия органов грудной клетки и придаточных пазух носа
 - При наличии изменений в ликворе, характерных для гнойного менингита:
 - гемокультура (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*.
 - 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. burgdorferi* s.l., анаплазме, РНИФ на IgM, IgG к *B. burgdorferi* s.l.;
 - ПЦР ЦСЖ на РНК вируса клещевого энцефалита, ДНК *B. burgdorferi* s.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.