**Эпидемиология внебольничного бактериального менингита в Европе.**

Ключевой вопрос 1. Какие микроорганизмы являются причиной внебольничного бактериального менингита в конкретных группах (новорожденные, дети, взрослые, иммунокомпрометированные пациенты)?

Таблица 2.1. Причинные микроорганизмы менингита новорожденных ª

|  |
| --- |
| Страна Великобритания [[12]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark36) Франция [[13]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark37) Испания [[14]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark39) Нидерланды [[4]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark30) ВсегоПериод наблюдения 2010– 2011 2001– 2007 1997– 1998 2006– 2012 |
| *Streptococcus agalactiae* | 150 | 258 | 69 | 88 | 565 (58%) |
| *Escherichia coli* | 41 | 123 | 12 | 27 | 203 (21%) |
| *Listeria monocytogenes* | 11 | 7 | 0 | 1 | 19 (2%) |
| *Streptococcus pneumoniae* | 28 | 8 | 0 | 3 | 39 (4%) |
| Другие | 72 | 43 | 22 | 14 | 156 (16%) |
| Всего | 302 | 444 | 66 | 133 | 982 |
| ª Исследования проводились в разные временные периоды, с различными стратегиями вакцинации в странах |

Эпидемиология внебольничного бактериального менингита изменилась в последние десятилетия во всем мире в результате появления коньюгированных вакцин против H. influenzae типа B, N. meningitidis серогруппы C и 7-, 10- и 13-валентных коньюгированных пневмококковых вакцин [1]. Это привело к драматическому снижению заболеваемости бактериальным менингитом среди детей [4], и в настоящее время большинство пациентов – взрослые. Этиология бактериального менингита зависит от возраста пациента и наличия у него предрасполагающих факторов.

Бактериальный менингит новорожденных.

Бактериальный менингит неонатального периода считается ранним, если возникает в промежуток между второй и шестой неделями жизни [5]. Основным путем передачи инфекции при раннем неонатальном менингите является вертикальный (от матери к ребенку через родовые пути), тогда как при позднем неонатальном менингите основной путь передачи – горизонтальный или нозокомиальный (от человека к человеку). Наиболее распространенными возбудителями неонатального менингита являются Streptococcus agalactiae (стрептококк группы B, ГБС) и Escherichia coli, вызывающие две трети всех случаев (Таблица 2.1).

После получения положительных результатов в исследованиях и мета-анализах, стало осуществляться превентивное применение пенициллина у женщин-носителей S. agalactiae с целью снижения заболеваемости новорожденных ГБС-менингитом [6]. Первоначально в 1990-х годах сообщалось о сильном снижении заболеваемости ГБС-ассоциированными неонатальными заболеваниями [7,8]. Однако недавние исследования, проведенные в Великобритании и США, продемонстрировали повышение уровней заболеваемости в 2000-х годах [9,10]. Последнее нидерландское эпидемиологическое исследование показало, что уровни заболеваемости ГБС-менингитом на протяжении последних 25 лет оставались примерно одинаковыми [11].

Исторически Listeria monocytogenes рассматривалась в качестве важного возбудителя неонатального менингита [2], но последние когортные исследования установили, что L. monocytogenesявляется возбудителем лишь в небольшом числе случаев. Streptococcus pneumoniae, основной возбудитель бактериального менингита в других группах, у новорожденных встречается исключительно редко.

Внебольничный бактериальный менингит у детей старше неонатального возраста.

Исторически тремя главными возбудителями бактериального менингита у детей старше неонатального возраста являлись: H. influenzae типа B, N. meningitidis и S. pneumoniae. После введения вакцинации против H. influenzae типа B в 1990-х годах, этот микроорганизм фактически перестал быть причиной бактериального менингита у детей[2].

Менингит, вызванный H. influenza, в настоящее время иногда встречается у невакцинированных детей или в случаях, обусловленных серотипами, отличными от серотипа B [15]. После пика заболеваемости менингитом, вызванным N. meningitidis серогруппы C, в ранние 2000-е годы, некоторые страны включили вакцину MenC в свои программы вакцинации [16,17]. Это позволило резко снизить частоту случаев менингококкового менингита, вызванного бактериями серогруппы С, и обеспечило долгосрочный коллективный иммунитет [16,17]. В настоящее время причиной большинства менингококковых менингитов как у детей, так и у взрослых, является менингококк серогруппы B [18]. Заболеваемость менингококковым менингитом, обусловленным бактериями серогруппы B, снизилась в некоторых странах в течение последних 10 лет, что, вероятно, связано со стохастической вариацией [19]. В результате этого снижения частота встречаемости пневмококкового менингита среди детей старше неонатального возраста сравнялась с частотой встречаемости менингококкового. Показатели заболеваемости пневмококковым менингитом сократились после введения пневмококковых коньюгированных вакцин (ПКВ) против пневмококков серотипов 7, 11 или 13 [19].

Таблица 2.2. Возбудители бактериального менингита у детей старше неонатального возраста.

|  |
| --- |
| Страна Франция [[20]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark43) Дания [[21]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark44) Франция [[22]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark45) Нидерланды [[4]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark30) ВсегоПериод наблюдения 2001– 2007 1997– 2006 1995– 2004 2006– 2012 |
| *Neisseria meningitidis* | 1303 | 159 | 35 | 308 | 1805 (50%) |
| *Streptococcus pneumoniae* | 802 | 195 | 35 | 310 | 1342 (37%) |
| *Haemophilus inﬂuenzae* | 78 | 8 | 11 | 73 | 170 (5%) |
| Другие | 137 | 56 | 8 | 101 | 302 (8%) |
| Всего | 2320 | 418 | 89 | 792 | 3619 |
|  |  |  |  |  |  |

Таблица 2.3. Возбудители бактериального менингита у взрослых.

|  |
| --- |
| Страна Дания [[25]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark48) Турция [[26]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark49) Великобритания [[27]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark50) Чехия [[28]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark51) Нидерланды [[4]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark30) ВсегоПериод наблюдения 1998– 2012 1994– 2003 1997– 2002 1997– 2004 2006– 2012 |
| *Neisseria meningitidis* | 42 | 251 | 550 | 75 | 171 | 1089 (27%) |
| *Streptococcus pneumoniae* | 92 | 457 | 525 | 82 | 1001 | 2157 (53%) |
| *Haemophilus inﬂuenzae* | 3 | 2 | 48 | 3 | 56 | 112 (3%) |
| *Listeria monocytogenes* | 5 | 6 | 48 | 21 | 74 | 154 (4%) |
| Другие | 30 | 68 | 124 | 35 | 291 | 548 (13%) |
| Всего | 172 | 784 | 1295 | 216 | 1593 | 4060 |
|  |  |  |  |  |  |  |

Внебольничный бактериальный менингит взрослых.

Причиной большинства случаев бактериального менингита у взрослых является S. pneumoniae (Таблица 2.3). После введения вакцинации ПКВ наблюдалось сокращение частоты случаев менингита, вызванного вакцинными серотипами. Произошла замена серотипа возбудителя менингита среди взрослых, поэтому дальнейшее изучение и развитие вакцинации продолжает играть важную роль [23]. Менингококковый менингит у взрослых встречается преимущественно у лиц молодого возраста, и обычно бывает вызван N. meningitidis серогруппы B. Подобно заболеваемости в детской популяции, заболеваемость менингококковым менингитом взрослых снизилась за последние 10 лет [18]. L. monocytogenes является третьим по частоте возбудителем менингита у взрослых и обычно ассоциирована со старческим возрастом и иммунодефицитными состояниями [24]. Haemophilus influenzae и Staphylococcus aureus обнаруживаются в 1-2% случаев и ассоциированы со специфическими состояниями, лежащими в основе менингита взрослых, такими как отит и синусит (H. influenzae) или эндокардит (S. aureus).

Внебольничный бактериальный менингит у иммунокомпрометированных пациентов.

Спектр возможных возбудителей отличается у пациентов с определенными сопутствующими заболеваниями. Риск развития бактериального менингита увеличивается при наличии неполноценности иммунной системы, которая может быть ятрогенной (например, в результате применения иммуносупрессивных препаратов или спленэктомии), вторичной – в результате заболеваний, оказывающих влияние на иммунную систему (например, рак, сахарный диабет, алкоголизм, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)) или врожденной (например, гипогаммаглобулинемия, дефицит терминальных компонентов комплемента, общий вариабельный иммунодефицит)[2]. Заболеваемость пневмококковым менингитом выше среди пациентов после спленэктомии, у пациентов с гипоспленизмом [29], с хроническими заболеваниями почек или печени [30], зараженных ВИЧ инфекцией [31], больных алкоголизмом, гипогаммаглобулинемией, сахарным диабетом и у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию[2]. Установлено, что у пациентов с недостаточностью системы комплемента сильно повышен риск развития менингококкового менингита[32]. К предрасполагающим факторам, ассоциированным с H. influenzae, относятся: сахарный диабет, алкоголизм, спленэктомия и аспленизм, множественная миелома и иммунодефицитные состояния, такие как гипогаммаглобулинемия [2]. Менингит, вызванный L. monocytogenes, чаще встречается среди пожилых пациентов (>60 лет) и пациентов с приобретенной недостаточностью иммунной системы, причиной которой могут являться диабет, рак, применение иммуносупрессивных препаратов [24].

Заключение.

Уровень 2. Наиболее распространенные возбудители менингита новорожденных: Streptococcus agalactiae и Escherichia coli.

Уровень 2. Наиболее распространенные возбудители менингита у детей старше неонатального возраста: Neisseria meningitidis и Streptococcus pneumonia.

Уровень 2. Наиболее распространенные возбудители менингита у взрослых: Streptococcus pneumoniae и Neisseria meningitidis. Другим важным возбудителем является Listeria monocytogenes.

**Диагностика внебольничного бактериального менингита.**

Ключевой вопрос 2. Каковы клинические проявления внебольничного бактериального менингита, и какова их диагностическая точность?

Клиническая картина бактериального менингита у детей.

*Клиническая картина бактериального менингита новорожденных.* Бактериальный менингит новорожденных зачастую проявляется неспецифическими симптомами, такими как возбудимость, отказ от кормления, дыхательные нарушения, бледность или мраморность кожных покровов, мышечный гипер- или гипотонус [7,12,13,33]. Лихорадка присутствует в меньшинстве случаев (6-39%). Судороги описаны в 9-34% случаев и чаще ассоциированы с менингитом, вызванным стрептококком группы В (ГБС), в сравнении с менингитом, вызванным E. coli. Дыхательные нарушения или дыхательная недостаточность часто описываются как один из начальных симптомов неонатального менингита [7,12,13,33]. У новорожденных с ГБС-менингитом, развившимся в первые 24 часа после рождения, среди начальных симптомов преобладают симптомы поражения дыхательной (72%), сердечно-сосудистой (69%) и нервной (63%) систем [7]. Септический шок сопутствует неонатальному менингиту примерно в 25% случаев [13]. Неонатальный менингит не может быть исключен только на основании клинического обследования, поэтому у новорожденных с подозрением на бактериальный менингит люмбальная пункция должна проводиться при наличии минимальной симптоматики. Диагностическая точность клинической картины в оценке менингита новорожденных считается низкой, хотя систематическая оценка проводилась лишь в немногих исследованиях.

*Клиническая картина бактериального менингита у детей старше неонатального возраста*. Классические симптомы и признаки бактериального менингита, включающие лихорадку, нарушение сознания, ригидность мышц шеи, редко встречаются у детей младшего возраста, в сравнении с детьми старшего возраста и взрослыми. Типичный бактериальный менингит у детей начинается с лихорадки, озноба, рвоты, фотофобии и сильной головной боли (Таблица 3.1) [34–36]. В целом, чем моложе пациент с бактериальным менингитом, тем более атипичны и менее очевидны такие симптомы, как головная боль, фотофобия, рвота и ригидность мышц шеи [34,36]. Головная боль описана у 2-9% детей в возрасте до 1 года и у 75% детей старше 5 лет. Лихорадка является наиболее частым симптомом у детей с бактериальным менингитом (92-93%). Рвота описана у 55-67% детей с бактериальным менингитом [34–36].

Судороги при госпитализации были описаны у 10-56% детей. Нарушение сознания встречается в 13-56% случаев бактериального менингита у детей [22,34,38]. Некоторые симптомы и признаки ассоциированы со специфическими возбудителями менингита у детей. Петехиальная сыпь и пурпура – частые признаки менингококковой инфекции, хотя сыпь также описана и при пневмококковом менингите [35,37]. В крупном­ исследовании, проведенном в Греции, геморрагическая сыпь отмечалась у 511 (61%) из 838 пациентов с подтвержденным менингококковым менингитом, в сравнении с 17 (9%) из 186 пациентов с менингитом, вызванным S. pneumoniae [35].

Таблица 3.1 Клиническая картина менингита у детей старше неонатального возраста.

Страна

Греция США Косово Франция Исландия [[35]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark57) [[37]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark59) [[38]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark60) [[22]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark45) [[36]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark58)

Период наблюдения

 Кол-во пациентов

Лихорадка

Рвота

Нарушение сознания

 Головная боль

Ригидность шеи

 Судороги

Очаговые неврологические дефициты

Сыпь

74– 05

1331

93%

58%

—

78%

82%

19%

—

01– 07

231

93%

—

13%

—

40%

10%

—

97– 02 95– 04 95– 10

227 89 140

— — 92%

— — 67%

51% 25% —

— — —

— — 60%

22% 25%

16% 11% —

39%

4%

—

—

51%

Диагностическая точность клинической картины бактериального менингита у детей оценивалась в нескольких исследованиях, недавно вошедших в мета-анализ [39]. 7 из 10 включенных исследований были проведены в африканских странах, поэтому применимость этих данных для Европы может быть ограничена. Мета-анализ показал следующую чувствительность симптомов в диагностике бактериального менингита: 51% для ригидности мышц шеи, 53% для симптома Кернига и 66% для симптома Брудзинского, а также низкие показатели для других симптомов и признаков в диагностике менингита и дифференциальной диагностике бактериального и вирусного менингита[39]. Эти данные указывают на то, что диагноз бактериального менингита не может быть исключен только на основании клинической картины [40].

Заключение.

Уровень 2. Клиническая картина бактериального менингита новорожденных часто представлена неспецифическими симптомами.

Уровень 2. У детей старше неонатального возраста наиболее частыми симптомами бактериального менингита являются: лихорадка, головная боль, ригидность мышц шеи и рвота. Не существует клинического признака, который бы присутствовал у всех пациентов.

Рекомендации.

Класс А. Бактериальный менингит у детей может проявляться исключительно неспецифическими симптомами. Характерные клинические признаки могут отсутствовать. ESCMID настоятельно рекомендует проводить исследование цереброспинальной жидкости всем детям с подозрением на бактериальный менингит, если нет противопоказаний для люмбальной пункции (см. раздел Визуализация мозга до проведения люмбальной пункции).

Клиническая картина бактериального менингита у взрослых.

Существует множество исследований, изучающих клиническую картину бактериального менингита у взрослых [25,41–44]. Эти исследования показали, что головная боль, лихорадка, ригидность мышц шеи и нарушение сознания – частые симптомы, выявляемые при поступлении пациента. Классическая триада признаков (лихорадка, ригидность мышц шеи и нарушение сознания), однако, описана только у 41-51% пациентов (Таблица 3.2). Петехиальная сыпь обнаруживается у 20-52% пациентов и в 90% случаев указывает на менингококковую инфекцию [41].

Недавно были суммированы результаты исследований, в которых оценивалась значимость таких признаков, как ригидность мышц шеи, симптомы Кернига и Брудзинского в дифференциальной диагностике бактериального менингита взрослых [40]. Эти признаки имеют низкую диагностическую точность в прогнозировании наличия плеоцитоза цереброспинальной жидкости (ЦСЖ): чувствительность для ригидности мышц шеи – 31%, для симптома Кернига – 11% , Брудзинского – 9%, но отсутствие этих признаков не исключает бактериальный менингит.

Таблица 3.2. Клиническая картина бактериального менингита взрослых.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Страна | Нидерланды [[41]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark63) | Франция [[42]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark64) | Испания [[43]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark65) | Исландия [[44]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark66) | Дания [[25]](file:///C%3A%5CUsers%5CNatasha%5CDesktop%5CESCMID_guideline_2016_acute_bacterial_meningitis.docx#_bookmark48) |
| Период наблюдения | 1998– 2002 | 2001– 2004 | 1996– 2010 | 1975– 1994 | 1989– 2010 |
| Кол-во пациентов | 696 | 60 | 295 | 119 | 172 |
| Головная боль | 87% | 87% | — | — | 58% |
| Тошнота/рвота | 74% | — | 45% | — | — |
| Ригидность мышц шеи | 83% | — | 69% | 82% | 65% |
| Сыпь | 26% | — | 20% | 52% | — |
| Лихорадка (>38.0°C) | 77% | 93% | 95% | 97% | 87% |
| Нарушение сознания | 69% | 30% | 54% | 66% | 68% |
| Кома | 14% | — | 7% | 13% | 16% |
| Очаговый неврологический дефицит | 34% | 23% | 15% | — | 21% |
| Триада: лихорадка, ригидность мышц шеи, нарушение сознания | 44% | — | 41% | 51% | 45% |
|  |  |  |  |  |  |

Заключение.

Уровень 2. Наиболее частые симптомы бактериального менингита у взрослых: лихорадка, головная боль, ригидность мышц шеи, нарушение сознания. Характерные клинические признаки, такие как лихорадка, ригидность мышц шеи, головная боль и нарушение сознания могут отсутствовать.

Уровень 2. В силу низкой чувствительности и отрицательной прогностической ценности симптомы Кернига и Брудзинского не способствуют диагностике бактериального менингита.

Рекомендации.

Класс А. При бактериальном менингите у взрослых могут отсутствовать классические клинические симптомы, поэтому диагноз бактериального менингита не должен быть исключен только на основании клинической картины.

**Диагностические алгоритмы.**

Ключевой вопрос 3. Какова диагностическая точность алгоритмов в дифференциации бактериального и вирусного менингита?

В большинстве случаев плеоцитоза ЦСЖ подозрение на бактериальный менингит не подтверждается, и большая часть пациентов в конечном итоге получает диагноз вирусного (или асептического) менингита [45]. Разработаны некоторые диагностические алгоритмы с целью помочь клиницистам дифференцировать бактериальный и вирусный менингит. Это может быть особенно полезно для пациентов с отрицательными результатами бактериального исследования ЦСЖ и бактериоскопии ЦСЖ с окраской по Граму, так как в таких случаях подтвердить или исключить диагноз бактериального менингита бывает сложно.

При поиске литературы было определено 311 статей, из которых 29 было отобрано для прочтения на основании аннотации. Мы проанализировали 8 алгоритмов, которые были валидированы в независимой когорте (Таблица 3.3). Исследования, в большинстве случаев, проводились в популяции детей старше неонатального возраста. Алгоритмов для дифференциации неонатального менингита от других состояний обнаружено не было.

Ни один из опубликованных диагностических алгоритмов не имел 100% чувствительности при валидации в независимых когортах, что отражает возможность ошибок в диагностике бактериального менингита у определенной части больных при использовании этих алгоритмов. Важный недостаток описанных алгоритмов заключается в том, что они позволяют дифференцировать только вирусный и бактериальный менингит, тогда как в клинической практике бывает необходимо рассматривать множество других этиологических факторов. Кроме того, они применимы только в детской популяции, и не могут быть использованы в других группах (например, у новорожденных). Это еще сильнее ограничивает использование данных алгоритмов в клинической практике.

У отдельных пациентов с подозрением на острый бактериальный менингит использование алгоритмов может иметь значение, но клиническое обследование пациента должно по-прежнему оставаться ключевым в оценке риска бактериального менингита и необходимости назначения эмпирической антибактериальной и адьювантной терапии [40].

Заключение.

Уровень 2. Ни один из опубликованных диагностических алгоритмов не имел 100% чувствительности при валидации в независимых когортах, это означает, что, при использовании любого из алгоритмов, возможно получение ложноотрицательных результатов.

Рекомендации.

Класс С. Использование диагностических алгоритмов может быть полезно в отдельных случаях у пациентов с подозрением на острый бактериальный менингит, но когда рассматривается вопрос о начале эмпирической антибиотикотерапии и использовании адъювантных средств ключевой остается клиническая оценка состояния пациента.

Таблица 3.3. Обзор диагностических алгоритмов

Score

Population Items

Lowest Lowest Studies/level reported reported of evidence sensitivity speciﬁcity

Boyer [[46]](#_bookmark68)

Children

Oostenbrink [[47]](#_bookmark69) Children

Score including temperature, rash, neurologic impairment/seizures or altered mental status, CSF protein, glucose and CSF WBC count, PMN count. *If >5 points* = *bacterial meningitis, 3*– *4* = *unclear, <3* = *no bacterial meningitis*

Score including duration of complaints, vomiting, meningeal irritation, cyanosis, petechiae or ecchymosis, disturbed consciousness, CRP, CSF PMN count, CSF to blood glucose ratio.

5/2

89%

88%

5/2

79%

50%

CSF glucose concentration, CSF/serum glucose ratio, CSF protein concentration, and positive CSF Gram staining.

*If all items are absent low risk of meningitis*

De Cauwer

Children

Schmidt

All ages, except neonates

*If all items are absent low risk of meningitis*

Item list including CRP, CSF neutrophil count, CSF protein and CSF glucose concentration.

*If all items are absent low risk of meningitis*

Item list including CSF WBC, CSF protein and CSF lactate.

*If all items are absent low risk of meningitis*

2/2

99%

40%

2/2

59%

100%

CRP, C-reactive protein; CSF, cerebrospinal ﬂuid; PMN, polymorphonuclear cells; WBC, white blood cells.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  *If score is <8.5*: *low risk of bacterial meningitis* |  |
| Bacterial | Children | Item list including CSF Gram stain, CSF protein, peripheral absolute neutrophil count, seizures | 8/2 | 96% | 44% |
| Meningitis |  | before or at admission, CSF absolute neutrophil count. |  |  |  |
| Score [[48]](#_bookmark70) |  | *If all items are absent low risk of meningitis* |  |  |  |
| Bonsu [[49]](#_bookmark71) | Children | Formula including CSF WBC count, CSF protein concentration and age. | 4/2 | 92% | 28% |
|  |  | *If score is <0.1*: *low risk of bacterial meningitis* |  |  |  |
| Hoen [[50]](#_bookmark72) | All ages, | Formula including CSF PMN count, CSF protein, blood glucose and blood WBC count. | 6/2 | 77% | 70% |
|  | except | *If score is <0.1*: *low risk of bacterial meningitis* |  |  |  |
|  | neonates |  |  |  |  |
| Freedman | Children | Item list including patient’s age, blood WBC count, peripheral band count, | 3/2 | 98.7% | 12% |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Meningitest | All ages, | Item list including WBC, CSF WBC, CSF PMN, CSF protein, and glucose CSF/blood ratio. | 2/2 | 79% | 51% |
|  | except | *If all items are absent low risk of meningitis* |  |  |  |
|  | neonates |  |  |  |  |
| Spanos [[51]](#_bookmark73) | All ages, | Formula including age, time of year, glucose ratio, and total CSF PMN count. | 6/2 | 89% | 55% |
|  | except | *Probability of meningitis calculated by nomogram* |  |  |  |
|  | neonates |  |  |  |  |
| Tokuda | Adults | Item list including disturbed consciousness, CSF gram stain, neutrophil count and percentage. | 2/2 | 88% | 88% |

**Диагностическая точность лабораторных методов диагностики бактериального менингита.**

Диагноз бактериального менингита не может быть поставлен без исследования ЦСЖ. Положительная культура ЦСЖ – диагностический критерий бактериального менингита, она позволяет in vitro провести исследование антибактериальной чувствительности, после которого антибактериальная терапия может быть оптимизирована. Бактериоскопия ЦСЖ с окраской по Граму, реакция латекс-агглютинации, иммунохроматография и ПЦР могут предоставить дополнительную информацию, особенно когда культура ЦСЖ отрицательна. Если проведение исследования ЦСЖ невозможно, плазменные маркеры воспаления могут играть вспомогательную роль в диагностике бактериального менингита [2].

*Подсчет лейкоцитов в ЦСЖ, уровни глюкозы, общего белка и лактата.* Классическими изменениями ЦСЖ при бактериальном менингите являются: плеоцитоз с преобладанием полиморфноядерных лейкоцитов, низкая концентрация глюкозы, снижение соотношения глюкоза ЦСЖ/глюкоза крови, высокий уровень белка. У новорожденных, однако, эти изменения часто отсутствуют. Исследование, включавшее 146 новорожденных с менингитом, вызванным S. agalactiae, показало совершенно нормальный состав ЦСЖ в 6% случаев [52].

В большой когорте, состоящей из 9111 новорожденных, которым была проведена люмбальная пункция, у 95 новорожденных менингит был подтвержден положительной культурой ЦСЖ, у 10% из этих 95 в ЦСЖ было менее 3 лейкоцитов/мм3 [5]. Медиана количества лейкоцитов в ЦСЖ была низкой (6 клеток/мм3; диапазон 0-90000/мм3, межквартильный диапазон 2-15/мм3). Для культурально подтвержденного менингита количество лейкоцитов в ЦСЖ (>21 кл/мм3) обладало чувствительностью 79% и специфичностью 81%. Значения глюкозы в ЦСЖ варьировали от 0 до 11 ммоль/л или от 0 до 198 мг/дл (медиана 1.1 ммоль/л или 20мг/дл), а концентрация белка колебалась от 0.4 до 19.6 г/л (медиана 2.7 г/л); уровни глюкозы и белка ЦСЖ не способствовали правильной диагностике бактериального менингита [2,5].

 Еще одно исследование ретроспективно оценивало значимость параметров состава ЦСЖ в дифференциальной диагностике бактериального и вирусного менингитов у детей старше неонатального возраста и у взрослых [51]. Было показано, что уровни глюкозы менее 1.9 ммоль/л, белка более 2.2 г/л и лейкоцитов более 2000 кл/мм3 – предикторы бактериального менингита [51]. Другие проспективные исследования показали, что как минимум один из этих предикторов присутствовал у 82-94% пациентов с внебольничным бактериальным менингитом [41,53]. Исследование, включавшее 198 детей, из которых 98 были больны бактериальным менингитом, показало, что более низкие пороговые значения уровня белка (>0.5 г/л) и количества лейкоцитов (>100 кл/мм3) также ассоциированы с бактериальным менингитом (отношение шансов 12 и 14) [54]. У пациентов с бактериальным менингитом количество лейкоцитов может быть умеренно повышено или в пределах нормы, особенно у пациентов с сопутствующим септическим шоком [55]. В проспективном исследовании, включавшем 258 пациентов с культурально подтвержденным менингококковым менингитом, 19% пациентов имели менее 1000 кл/мм3 ЦСЖ, а 5 пациентов (1.7%) имели абсолютно нормальный состав ЦСЖ [55]. У 3 из этих 5 пациентов возбудитель был обнаружен при окраске препарата ЦСЖ по Граму, что подтверждает диагноз бактериального менингита.

 Степень изменений состава ЦСЖ зависит от возбудителя [2]. При пневмококковом менингите, подтвержденном положительной культурой ЦСЖ, у 5% из 153 пациентов обнаружено количество лейкоцитов <10 кл/мм3, у 17% менее 100 кл/мм3 [56]. В проспективном когортном исследовании, включавшем 62 пациента с менингитом, вызванным L. monocytogenes, в 26% случаев были выявлены нехарактерные для бактериального менингита изменения ЦСЖ [24]. Принято считать, что терапия антибактериальными препаратами на догоспитальном этапе модифицирует плеоцитоз ЦСЖ, но одно ретроспективное исследование, включавшее 245 детей с бактериальным менингитом, показало, что количество лейкоцитов ЦСЖ у пациентов получавших и не получавших антибактериальные препараты перед проведением люмбальной пункции, существенно не различается [57].

 Определение уровня лактата в ЦСЖ является широко доступным, дешевым и быстрым диагностическим тестом. Опубликовано два мета-анализа, посвященных использованию уровня лактата ЦСЖ в дифференциальной диагностике бактериального и других видов менингита. Один из них включал 25 исследований с 1692 пациентами (взрослые и дети) [58], другой включал 31 исследование с 1885 пациентами (взрослые и дети) [59]. Эти мета-анализы заключили, что уровень лактата ЦСЖ имеет большую диагностическую точность, чем уровень лейкоцитов ЦСЖ. У пациентов, получавших антибактериальную терапию до люмбальной пункции, определение концентрации лактата ЦСЖ обладало меньшей чувствительностью (48%) по сравнению с пациентами, которые перед люмбальной пункцией не получали антибиотики (98%) [59]. Определение уровня лактата обладает меньшей точностью в дифференциации менингита от других заболеваний центральной нервной системы, таких как герпетический энцефалит или судорожное расстройство, так как при этих заболеваниях уровень лактата также может быть повышен [60,61]. Поэтому определение уровня лактата ЦСЖ у пациентов, ранее получавших антибактериальные препараты или у пациентов с другими заболеваниями центральной нервной системы, имеет ограниченное применение.

*Бактериологическое исследование ЦСЖ, ПЦР, ИФА, реакция латекс-агглютинации.* Ретроспективное исследование, включавшее 875 пациентов, у которых диагноз бактериального менингита был основан на плеоцитозе ЦСЖ >1000 кл/мм3 или содержании нейтрофилов более 80%, показало, что, при отсутствии предшествующей антибиотикотерапии, посев ЦСЖ был положительным у 85% пациентов [62]. Позитивность культурального исследования зависит от возбудителя: посев ЦСЖ был положительным в 96% случаев менингита, вызванного H. influenza, в 87% случаев пневмококкового менингита и в 82% случаев менингококкового менингита. В другом ретроспективном исследовании, включавшем 231 ребенка, положительными были 82% посевов ЦСЖ [57]. Бразильское ретроспективное исследование, включавшее 3973 пациента, показало более низкую значимость бактериологического метода: посев ЦСЖ был позитивным в 67% случаев [63]. Продуктивность метода снижается, если пациент получал антибактериальные препараты перед проведением люмбальной пункцией. Два крупных когортных исследования выявили снижение продуктивности культурального исследования ЦСЖ у пациентов, получавших антибиотики до люмбальной пункции с 66% до 62% и с 88% до 70% [57,62].

 Бактериоскопия ЦСЖ с окраской по Граму – быстрый метод идентификации возбудителя бактериального менингита [40]. Кроме того, он валидирован, и его стоимость невысока. Ценность бактериоскопии с окраской по Граму возрастает при отрицательном бактериологическом исследовании ЦСЖ, например, если пациент получал антибактериальные препараты до проведения люмбальной пункции [2]. В ретроспективном исследовании, включавшем 875 пациентов, у 4 % пациентов положительная бактериоскопия с окраской по Граму была единственной микробиологической находкой [62]. Чувствительность бактериоскопии ЦСЖ с окраской по Граму зависит от возбудителя. Суммарная диагностическая значимость бактериоскопии ЦСЖ с окраской по Граму составляет 25-35% при менингите, вызванном L. monocytogenes, 50% при менингите, вызванном H. influenza, 70-90% при менингококковом менингите и 90% при пневмококковом менингите [2]. Качество и скорость выполнения бактериоскопии ЦСЖ с окраской по Граму зависит от оснащения больницы и опыта персонала. При правильном выполнении, специфичность бактериоскопии ЦСЖ с окраской по Граму составляет 100% [64]. Диагностическая значимость метода может немного снижаться, если антибиотикотерапия была начата до проведения люмбальной пункции. Датское исследование, включавшее 481 ребенка, показало, что значимость метода снизилась с 56% до 52% [65]. В американском исследовании, включавшем 245 детей, показатели значимости были примерно одинаковыми (63% положительной бактериоскопии в группе с предшествующей антибиотикотерапией, 62% в группе без предшествующей антибиотикотерапии) [57].

 В нескольких исследованиях оценивалось применение метода ПЦР в диагностике бактериального менингита, и оказалось, что чувствительность метода в идентификации S. pneumoniae составляет 79-100%, N. meningitidis – 91-100%, H. influenza - 67-100% [40]. Специфичность – 95-100% для всех микроорганизмов. ПЦР обладает дополнительной диагностической ценностью, по сравнению с бактериологическим и бактериоскопическим исследованием ЦСЖ [40,66,67]. В исследовании, проведенном в Буркина Фасо и включавшем 409 пациентов, бактериальный менингит у 33% пациентов не мог быть диагностирован с помощью традиционных методов и был подтвержден только с помощью ПЦР [68]. Исследование, проведенное в менингококковой лаборатории в Великобритании, показало, что на данный момент 1099 (57%) из 1925 случаев инвазивной менингококковой инфекции подтверждены только с помощью ПЦР [69]. Похожие результаты показало испанское исследование, в котором 46 из 188 случаев менингококковой инфекции у детей подтверждены только методом ПЦР [70]. ПЦР была отрицательная в 5% культурально подтвержденных случаев в этом исследовании. Возможность быстрого анализа ЦСЖ методом ПЦР различается в разных странах. ПЦР особенно полезна в случаях применения внутривенной антибиотикотерапии до проведения люмбальной пункции, так как культура ЦСЖ и гемокультура у таких пациентов часто бывают отрицательными. Материалом для ПЦР может служить как ЦСЖ, так и кровь с ЭДТА. Недостатками ПЦР в сравнении с бактериологическим исследованием ЦСЖ является невозможность получения данных об антибактериальной чувствительности и подтипе микроорганизмов: при обнаружении менингококков можно определить только их серогруппу. У детей ПЦР с обнаружением пневмококковой ДНК в крови может быть положительной даже без бактериемии, но это зависит от характеристик используемого теста [71]. В конце концов, в 5-26% случаев бактериального менингита у детей и взрослых (Таблицы 2.2 и 2.3) возбудителем является нетипичный микроорганизм (отличный от S. pneumoniae, N. meningitidis и H. influenzae), которого можно обнаружить с помощью ПЦР. Таким образом, пока ПЦР не может полностью заменить бактериологическое исследование ЦСЖ в диагностике бактериального менингита, но является полезным дополнительным тестом, особенно в случаях отрицательной бактериоскопии с окраской по Граму. При подозрении на менингококковую инфекцию ПЦР считается необходимым методом диагностики, по мнению Европейской группы по контролю за менингококком (European Monitoring Group on Meningococci (EMGM)) [72]. Исследования, оценивающие особенности применения ПЦР при менингите, вызванном L. monocytogenes, показали, что культуропозитивные образцы ЦСЖ были также и ПЦР-положительными [73]. Однако в настоящее время неясно, существует ли дополнительная ценность ПЦР в сравнении с бактериологическим исследованием ЦСЖ при менингите, вызванном Listeria.

 Реакция латекс-агглютинации – это метод диагностики, который используется для быстрой идентификации возбудителя. Чувствительность метода латекс-агглютинации ЦСЖ зависит от возбудителя: описанная чувствительность для H. influenza – 78-100%, для S. pneumonia – 59-100%, для N. meningitides – 22-93% [2]. В клинической практике метод латекс-агглютинации обладает низкой дополнительной ценностью, в сравнении с другими методами. В ретроспективном исследовании, включавшем 176 детей с отрицательными культурами ЦСЖ, принимавших антибиотики до проведения люмбальной пункции, ни одна реакция латекс-агглютинации не была положительной [74]. Исследование, включавшее 27 пациентов с отрицательными культурами ЦСЖ, но с характерными для бактериального менингита клинической картиной и изменениями состава ЦСЖ, продемонстрировало, что чувствительность метода латекс-агглютинации составляет 7% [75]. Третье исследование продемонстрировало 7 положительных реакций латекс-агглютинации из 478 образцов ЦСЖ, во всех семи случаях возбудитель был также обнаружен методом бактериоскопии с окраской по Граму [76]. Чувствительность латекс-агглютинации снижается с 60% до 9%, если пациент принимал антибактериальные препараты до проведения люмбальной пункции. Из-за ограниченной ценности метода латекс-агглютинации она не рекомендуется для диагностики бактериального менингита, при доступности других методов, таких как бактериоскопия с окраской по Граму [2].

 В исследовании, включавшем 450 детей с подозрением на бактериальный менингит, проводилась оценка метода иммунохроматографии в обнаружении S. pneumonia в ЦСЖ [77]. Метод показал 100% чувствительность и специфичность в диагностике пневмококкового менингита, общая чувствительность этого метода составляла 95-100%. Другое исследование, включавшее 1179 образцов ЦСЖ детей из Бангладеша с подозрением на бактериальный менингит, также выявило высокую чувствительность (98.6%) и специфичность (99.3%). Иммунохроматография ЦСЖ показала лучшие результаты в этом исследовании, чем посев ЦСЖ и латекс-агглютинация, а сравнение с бактериоскопией с окраской по Граму не проводилось [78]. Ложноположительные результаты описаны у пациентов с менингитом, вызванным стрептококками других видов [79]. Необходимо дальнейшее изучение применения иммунохроматографии в случаях с отрицательной культурой и бактериоскопией ЦСЖ для определения ее ценности в качестве дополнительного метода диагностики.

*Плазменные маркеры воспаления.* Плазменные маркеры воспаления могут быть полезными в дифференциальной диагностике вирусного и бактериального менингитов. Несколько ретроспективных исследований показали, что плазменные концентрации С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина сильно различаются при вирусном и бактериальном менингите у детей [54,80]. В исследовании, включавшем 507 детей, чувствительность СРБ (>40мг/л) составляла 93%, специфичность – 100% [80]. Мета-анализ нескольких небольших исследований, включавших в сумме 198 детей, показал, что повышенные концентрации прокальцитонина и СРБ в плазме крови ассоциированы с острым бактериальным менингитом [54]. Хорошую чувствительность и специфичность прокальцитонина показало исследование, включавшее 105 взрослых пациентов с бактериальным менингитом, вирусным менингитом или без менингита [81]. В клинической практике бывает необходимо дифференцировать бактериальный менингит от других бактериальных инфекций, таких как сепсис и пневмония, и в этих случаях СРБ и прокальцитонин обладают низкой диагностической ценностью.

*Бактериологическое исследование крови.* Гемокультура может быть использована для идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам в тех случаях, когда результаты бактериологического исследования ЦСЖ отрицательны или его проведение невозможно, например при наличии противопоказаний к люмбальной пункции [2]. Позитивность гемокультур различается в зависимости от возбудителя и составляет 75% для пациентов с пневмококковым менингитом, 50-90% для пациентов с менингитом, вызванным H. influenzae, 40-60% для пациентов с менингококковым менингитом [2]. Диагностическая значимость гемокультур снижается на 20% при начале антибиотикотерапии до взятия материала [57].

*Другие методы в диагностике бактериального менингита.* В огромном множестве исследований оценивалось, насколько полезными для диагностики бактериального менингита могут быть такие методы, как определение уровня хемокинов, цитокинов, компонентов комплемента и уровня метаболитов ЦСЖ, количественная ЭЭГ, МРТ головного мозга или термография. Некоторые методы включались в исследования на независимых когортах, их характеристики сравнивались с характеристиками стандартных тестов. Эти исследования могут быть полезны в изучении патофизиологии, но пока не получили применения в клинической практике.

Заключение.

Уровень 2. При неонатальном менингите плейоцитоз ЦСЖ, уровни глюкозы и общего белка часто находятся в пределах нормы или только слегка изменены.

Уровень 2. Показано, что как у детей, так и у взрослых, классические признаки бактериального менингита (повышенный уровень белка, сниженный уровень глюкозы, плеоцитоз ЦСЖ) присутствуют у ≥ 90% пациентов. Полностью нормальный состав ЦСЖ встречается, но очень редко.

Уровень 2. Концентрация лактата ЦСЖ обладает хорошей чувствительностью и специфичностью в дифференциальной диагностике бактериального и асептического менингитов. Значимость лактата ЦСЖ ограничена у пациентов, получавших перед исследованием антибактериальную терапию, а также при некоторых других заболеваниях ЦНС.

Уровень 2. Культуральное исследование ЦСЖ положительно у 60-90% пациентов с бактериальным менингитом в зависимости от возбудителя. Предшествующая терапия антибиотиками снижает продуктивность метода на 10-20%.

Уровень 2. Бактериоскопия ЦСЖ с окраской по Граму обладает отличной специфичностью и вариабельной чувствительностью в зависимости от возбудителя. Продуктивность метода незначительно снижается, если пациент получал антибактериальную терапию до выполнения люмбальной пункции.

Уровень 2. У пациентов с отрицательным результатом бактериологического исследования ЦСЖ и бактериоскопии с окраской по Граму, ПЦР обладает дополнительной диагностической ценностью для идентификации возбудителя.

Уровень 2. Латекс агглютинация обладает малой дополнительной ценностью в диагностике бактериального менингита.

Уровень 2. Остается неясным, может ли иммунохроматография ЦСЖ обладать дополнительной ценностью в диагностике бактериального менингита.

Уровень 2. У детей с менингитом повышенные уровни СРБ и прокальцитонина в крови ассоциированы с бактериальными инфекциями. Однако диагностика бактериального менингита не может осуществляться на основании данных тестов.

Уровень 2. У детей и взрослых с бактериальным менингитом исследование гемокультуры является полезным для идентификации возбудителя. Продуктивность гемокультуры снижается, если пациент получал предшествующую антибактериальную терапию.

Рекомендации.

Класс А. У пациентов с подозрением на бактериальный менингит настоятельно рекомендуется определять число лейкоцитов ЦСЖ, концентрацию белка и глюкозы, а также выполнить бактериологический посев ЦСЖ и бактериоскопию с окраской по Граму.

Класс А. У пациентов с отрицательным результатом бактериологического исследования ЦСЖ возбудитель может быть идентифицирован методом ПЦР и, возможно, иммунохроматографическим методом.

Класс А. У пациентов с подозрением на бактериальный менингит настоятельно рекомендуется выполнение исследования гемокультуры до назначения первой дозы антибиотика.

**Визуализация мозга до проведения люмбальной пункции.**

Ключевой вопрос 4. Возможно ли использование клинических признаков для выявления пациентов с вероятным наличием внутричерепных объемных образований, ассоциированных с повышенным риском люмбальной пункции?

*Показания для визуализации мозга до проведения люмбальной пункции*. Люмбальная пункция – это ключевой метод диагностики бактериального менингита, необходимый для подтверждения диагноза, идентификации возбудителя, определения антибиотикорезистентности возбудителя с целью рационализации антибиотикотерапии. Перед проведением люмбальной пункции врач должен убедиться в отсутствии противопоказаний. Люмбальная пункция может быть опасной при наличии смещения вещества мозга в результате сдавления объемным образованием [40]. Забор ЦСЖ на поясничном уровне может увеличить смещение и привести к влинению головного мозга в большое затылочное отверстие. При поиске литературы обнаружено 19 исследований, описывающих 74 пациента с бактериальным менингитом, у которых вклинение головного мозга ассоциировано по времени с люмбальной пункцией. Однако установить причинно-следственную связь сложно, так как вклинение может также произойти в рамках течения бактериального менингита, независимо от проведения люмбальной пункции. Риск вклинения в результате люмбальной пункции можно снизить путем применения методов визуализации головного мозга (обычно компьютерной томографии, КТ) с целью выявления состояний, ассоциированных со смещением вещества мозга, таких как абсцесс мозга, субдуральная эмпиема или большой церебральный инфаркт [40,82]. Применение методов визуализации головного мозга, однако, приводит к значительной задержке начала антибиотикотерапии, что ассоциировано с плохим результатом [83,84]. Исследование, включавшее 235 взрослых с подозрением на бактериальный менингит, показало, что внутримозговые объемные образования ассоциированы с определенными клиническими признаками [82]. Поэтому, для выявления пациентов с риском образований, вызывающих смещение вещества мозга, у которых оправдано проведение КТ до люмбальной пункции, может применяться клинический осмотр. На основании вышеупомянутого исследования предложены критерии отбора пациентов для проведения визуализации головного мозга [40,85]: очаговые неврологические дефициты (кроме параличей черепных нервов), впервые возникшие судороги, тяжелое нарушение сознания (<10 по шкале комы Глазго) и тяжелое иммуносупрессивное состояние (например, реципиенты донорских органов и ВИЧ-инфицированные пациенты).

 При отсутствии вышеупомянутых признаков проведение КТ перед люмбальной пункцией у пациентов с подозрением на бактериальный менингит не рекомендовано, так как маловероятно предоставит новую информацию о риске вклинения, ассоциированного с проведением люмбальной пункции у данной категории больных. Визуализация головного мозга у данных пациентов для других диагностический целей, таких как мастоидит или синусит, может быть проведена после люмбальной пункции.

 Все описанные выше исследования были проведены во взрослой популяции. Исследований, посвященных этому вопросу в детской популяции, нами найдено не было. Рекомендательный комитет пришел к заключению, что для детей старше неонатального возраста возможно использование тех же показаний к проведению КТ до люмбальной пункции, что и для взрослых. В неонатальной практике отсутствует доступная информация об использовании дополнительных методов обследования перед проведением люмбальной пункции.

 К другим противопоказаниям к люмбальной пункции, помимо объемных образований, относятся: заболевания свертывающей системы, локальные кожные инфекции и необходимость гемодинамической стабилизации перед дальнейшими диагностическими процедурами.

Подвопрос 4.1. Следует ли начинать лечение, если люмбальная пункция откладывается?

*Лечение до или после люмбальной пункции.* Литературный поиск позволил обнаружить два проспективных и шесть ретроспективных исследований, оценивающих влияние времени назначения антибактериальной терапии на исходы бактериального менингита [83,84]. Данные исследования показали, что отсроченное назначение антибиотиков при бактериальном менингите в значительной степени ассоциировано со смертельным или неблагоприятным исходом. Задержка в лечении часто была обусловлена проведением нейровизуализации перед осуществлением люмбальной пункции. Следовательно, антибактериальная терапия у пациентов с острым бактериальным менингитом должна быть начата как можно раньше, а временной промежуток с момента поступления в стационар до введения антибиотика не должно превышать 1 час. Всякий раз когда люмбальная пункция откладывается, например, из-за проведения КТ, эмпирическое лечение должно быть начато немедленно при подозрении на бактериальный менингит даже если диагноз окончательно не установлен. У таких пациентов кровь на посев должна быть взята до начала антибиотикотерапии с целью увеличить шансы идентификации этиологического возбудителя.

Выводы:

Уровень 2 Риск возникновения вклинения мозга после проведения люмбальной пункции у пациентов с предполагаемым бактериальным менингитом выше по сравнению со здоровыми лицами.

Уровень 3 Выявление пациентов с вероятным наличием внутричерепных объемных образований, при которых повышен риск вклинения головного мозга во время выполнении ЛП, возможно на основании клинических признаков

Уровень 2 Задержка в назначении антибактериальной терапии ассоциирована с неблагоприятным исходом и должна избегаться

Рекомендации:

Класс А Настоятельно рекомендуется проводить нейровизуализацию до осуществления люмбальной пункции у пациентов с:

* Очаговыми неврологическими дефицитами (за исключением параличей черепных нервов)
* Впервые возникшими судорогами
* Тяжелыми нарушениями уровня сознания (Оценка по шкале комы Глазго < 10)
* Тяжелым иммунодефицитом

Пациентам, не относящимся к данным категориям, проведение визуализации мозга до выполнения люмбальной пункции не рекомендуется.

Класс А Настоятельно рекомендуется начинать антибактериальную терапию у пациентов с бактериальным менингитом как можно раньше. Временной промежуток до введения антибиотика не должен превышать 1 час. Всякий раз когда люмбальная пункция откладывается, например, из-за проведения КТ, эмпирическое лечение должно быть начато немедленно при подозрении на бактериальный менингит, даже если диагноз окончательно не установлен.

Ключевой вопрос 5. Каковы оптимальные вид, продолжительность и путь введения антибиотиков при их эмпирическом применении после идентификации возбудителя, а также у пациентов с отсутствием роста культур.

**Антибактериальная терапия**

*Эмпирическая терапия.* Эмпирический выбор антибиотика обусловливается возрастом пациента, а также наличием пониженной восприимчивости к пенициллину и цефалоспоринам III поколения у S.pneumoniae в данном географическом регионе (табл. 4.1). Спектр возбудителей у новорожденных значительно отличается от такового у детей старше неонатального возраста и у взрослых, что находит свое отражение в эмпирическом лечении антибиотиками в данной возрастной группе. При наличии риска пониженной восприимчивости у S.pneumoniae, эмпирическая терапия должна включать ванкомицин или рифампицин. Однако в случаях, когда не ожидается наличие у возбудителя истинной резистентности к цефалоспоринам III поколения (минимальная подавляющая концентрация (МПК) > 2 мг/л), некоторые эксперты рекомендуют использование цефтриаксона или цефотаксима вместо ванкомицина или рифампицина. При наличии факторов риска инфекции L.monocytogenes у взрослых моложе 50 лет (напр. Сахарный диабет, применение иммуносупрессоров, онкологические заболевания), а также у взрослых старше 50 лет, эмпирическая терапия должна включать амоксициллин или ампициллин с целью охватить L. monocytogenes. Недавнее общенациональное исследование, проведенное в Нидерландах, выявило, что за период длительностью 6 лет имело место 4 случая менингита, вызванного L.monocytogenes у взрослых < 50 лет без наличия специфических факторов риска (из 259 пациентов < 50 лет без иммунодефицита (1.5%)) [[24]](#_bookmark47). Если врач желает учесть такую редкую вероятность обусловленного L.monocytogenes менингита, то эмпирическая терапия должна включать амоксициллин или ампициллин для всех взрослых пациентов с бактериальным менингитом.

Standard treatment

Группа пациентов

*Streptococcus pneumoniae*

С пониженной чувствительностью

Доза при внутривенном введении[a](#_bookmark17)

Новорожденные <1 месяца

Amoxicillin/ampicillin/penicillin plus cefotaxime, or amoxicillin/ampicillin plus an aminoglycoside

В возрасте от 1 месяца до 18 лет

Cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin or rifampicin

Cefotaxime or ceftriaxone

В возрасте >18 и <50 лет

Возраст >50 лет, или

Возраст >18 и <50 лет плюс факторы риска инфекции *Listeria monocytogenes*[a](#_bookmark17)

Cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin or rifampicin

Cefotaxime or ceftriaxone plus vancomycin or rifampicin plus amoxicillin/ampicillin/penicillin G

Cefotaxime or ceftriaxone

Cefotaxime or ceftriaxone плюс amoxicillin/ampicillin/ penicillin G

Age <1 week: cefotaxime 50 mg/kg q8h; ampicillin/amoxicillin 50 mg/kg q8h; gentamicin 2.5 mg/kg q12h

Age 1– 4 weeks: ampicillin 50 mg/kg q6h; cefotaxime 50mg/kg q6– 8h; gentamicin 2.5 mg/kg q8h; tobramycin

2.5 mg/kg q8h; amikacin 10 mg/kg q8h

Vancomycin 10– 15 mg/kg q6h to achieve serum trough concentrations of 15– 20 μg/mL; rifampicin 10 mg/kg q12h up to 600 mg/day; cefotaxime 75 mg/kg q6– 8h; ceftriaxone 50 mg/kg q12h (maximum 2 g q12h)

Ceftriaxone 2 g q12h or 4 g q24h; cefotaxime 2 g q4– 6 h; vancomycin 10– 20 mg/kg q8– 12h to achieve serum trough concentrations of 15– 20 μg/mL; rifampicin 300 mg q12h

Ceftriaxone 2 g q12h or 4 g q24h; cefotaxime 2 g q4– 6h; vancomycin 10– 20 mg/kg q8– 12h to achieve serum trough concentrations of 15– 20 μg/mL; rifampicin

300 mg q12h, amoxicillin or ampicillin 2 g q4h

aСахарный диабет, использование иммуносупрессоров, онкологические заболевания и др. причины

ТАБЛИЦА 4.1. Эмпирическая антибактриальная терапия внебольничного бактериального менингита [[3]](#_bookmark29)

*S.pneumoniae* чувствительный к пенициллинам

*Специфическая антибактериальная терапия после идентификации этиологического микроорганизма*. Антибактериальная терапия может быть оптимизирована после идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам.

*Streptococcus pneumoniae* - Streptococcus pneumoniae в настоящее время наиболее частый возбудитель бактериального менингита у взрослых и второй по частоте у детей старше неонатального возраста. Пониженная чувствительность S.pneunoniae к пенициллину и цефалоспоринам III поколения является растущей проблемой в Европе, хотя доля устойчивых микроорганизмов существенно разнится в различных странах[[3]](#_bookmark29). К примеру, в Нидерландах, Англии, Дании и Германии доля S.Pneumoniae со сниженной чувствительностью составляет < 1%, в то время как в Испании, Франции и Румынии 20 – 50% (данные опубликованных наблюдений Европейского Центра по Контролю и Профилактике заболеваний от 2011 года). Если S.Pneumoniae был выделен, а результаты исследований на чувствительность к антибиотикам еще не готовы или такое исследование недоступно, то лечение должно быть основано на данных об устойчивости микроорганизма в данном регионе (табл.4.2).

TABLE 4.2. Speciﬁc antibiotic in-hospital treatment for community-acquired bacterial meningitis[a](#_bookmark19)

Microorganism

Standard treatment

Alternatives

Duration

*Streptococcus pneumoniae*

Penicillin susceptible (MIC <0.1 μg/mL) Penicillin resistant (MIC >0.1 μg/mL), third-generation cephalosporin susceptible (MIC <2 μg/mL)

Cephalosporin resistant (MIC 2:2 μg/mL)

Penicillin or amoxicillin/ampicillin Ceftriaxone or cefotaxime

Ceftriaxone, cefotaxime, chloramphenicol Cefepime, meropenem, moxiﬂoxacin[b](#_bookmark20)

10– 14 days

10– 14 days

Vancomycin *plus* rifampicin, or vancomycin *plus* ceftriaxone or cefotaxime, or rifampicin *plus* ceftriaxone or cefotaxime[c](#_bookmark21)

Penicillin or amoxicillin/ampicillin

Vancomycin *plus* moxiﬂoxacin,[b](#_bookmark20) linezolid

10– 14 days

*Neisseria meningitidis*

Penicillin susceptible (MIC <0.1 μg/mL)

Penicillin resistant (MIC 2:0.1 μg/mL) Ceftriaxone or cefotaxime

*Listeria monocytogenes* Amoxicillin or ampicillin, penicillin G[d](#_bookmark22)

Ceftriaxone, cefotaxime, chloramphenicol

Ceﬁpime, meropenem, ciproﬂoxacin or chloramphenicol

trimethoprim-sulfamethoxazole, moxiﬂoxacin,[b](#_bookmark20) meropenem, linezolid

Ceftriaxone, cefotaxime or chloramphenicol Cefepime, ciproﬂoxacin, chloramphenicol Ciproﬂoxacin

7 days

7 days

At least 21 days

*Haemophilus inﬂuenzae* β-Lactamase negative β-Lactamase positive

β-Lactamase negative ampicillin resistant

Amoxicillin or ampicillin Ceftriaxone or cefotaxim Ceftriaxone or cefotaxime

*plus* meropenem

7– 10 days

7– 10 days

7– 10 days

*Staphylococcus aureus*

Methicillin sensitive Flucloxacillin, nafcillin, oxacillin Vancomycin, linezolid, rifampicin,[e](#_bookmark23) At least 14 days

fosfomycin,[e](#_bookmark23) daptomycin[b](#_bookmark20)

Methicillin resistant Vancomycin[f](#_bookmark24) Trimethoprim/sulfamethoxazole, linezolid, At least 14 days rifampicin,[e](#_bookmark23) fosfomycin,[e](#_bookmark23) daptomycin

Vancomycin resistant (MIC >2.0 μg/mL) Linezolid[f](#_bookmark24) Rifampicin,[e](#_bookmark23) fosfomycin,[e](#_bookmark23) daptomycin[b](#_bookmark20) At least 14 days

aRecommendations must be in accordance with the results of the susceptibility testing.

bBased on case reports.

cCeftriaxone dose 2 g q12h and cefotaxime 2– 3g q6h.

dAdding an aminoglycoside can be considered.

eMust not be used in monotherapy.

fAddition of rifampicin can be considered.

Подвопрос 5.1. Способствует ли добавление ванкомицина или рифампицина к цефалоспоринам III поколения более благоприятным исходам пневмококкового менингита в условиях высокой степени резистентности пневмококков?

Существует неопределенность относительно пользы добавления ванкомицина или рифампицина к цефалоспоринам III поколения у пациентов с пневмококковым менингитом в условиях пониженной чувствительности пневмококков к антибиотикам. Мы систематически проводили оценку литературных источников на предмет исследований по эффективности ванкомицина и рифампицина при инфекциях, вызванных пневмококками, резистентными к цефалоспоринам III поколения, но удалось обнаружить только исследования проведенные на животных [[86– 88]](#_bookmark103). Данные исследования показали, что использование цефтриаксона в комбинации либо с ванкомицином либо с рифампицином характеризовалось более высокой степенью стерилизации цереброспинальной жидкости по прошествии 24 часов по сравнению с монотерапией цефтриаксоном. Другое исследование на животных показало преимущество комбинации цефтриаксона с рифампицином или с рифампицином и ванкомицином, в сравнении с комбинацией цефтриаксон и ванкомицин. Хотя не существует клинических доказательств необходимости добавления ванкомицина или рифампицина в условиях сниженной антибиотикочувствительности пневмококков, комитет все же рекомендует добавлять к терапии цефалоспоринами III поколения ванкомицин или рифампицин, основываясь на паттернах чувствительности, полученных в экспериментах in vitro[[89]](#_bookmark104). Рекомендованная длительность терапии – 10-14 дней [[3,40,90]](#_bookmark29).

*Neisseria meningitidis* – В последние десятилетия у пациентов с менингококковым менингитом наблюдается увеличение числа штаммов со сниженной чувствительностью к пенициллину[[91]](#_bookmark105). Исследование проведенное в Испании показало, что сниженной чувствительностью к пенициллину обладают до 80% штаммов менингококков. В большинстве описанных в литературе случаях менингита, обусловленного штаммами N.meningitidis с умеренной чувствительностью к пенициллину, пациенты хорошо отвечали на терапию пенициллинами. Тем не менее, исследование с участием детей продемонстрировало более высокие риски летального исхода и осложнений при низкочувствительном к пенициллинам возбудителе[[92]](#_bookmark106).

Следовательно, при подозрении на менингококковый менингит, обусловленный штаммами, которые на основании локальных эпидемиологических данных склонны иметь пенициллинорезистентность, пациенты должны получать цефалоспорины III поколения до определения чувствительности к антибиотикам у возбудителя. Рекомендованная продолжительность терапии – 7 дней[[2,3,40]](#_bookmark28).

*Listeria monocytogenes* – Линезолид, пенициллин, ампициллин, гентамицин, хинолоны, меропенем, хлорамфеникол и ванкомицин показали свою эффективность против листерий в исследованиях in vitro. Однако клинических данных недостаточно, чтобы дать рекомендации по применению какого-либо препарата из списка при менингите, вызванном L.monocytogenes. До настоящего времени стандартом терапии L.monocytogenes менингита были амоксициллин, ампициллин или пенициллин G[[93]](#_bookmark107). Существуют противоречия по поводу добавления аминогликозидов к основному лечению, так как два ретроспективных анализа показали связь добавления аминогликозидов с развитием почечной недостаточности. Однако в данных исследованиях определенная необъективность создала определенные трудности для прямого сравнения групп лечения. Добавление аминогликозидов (гентамицин) может рассматриваться в качестве терапии для менингита, вызванного L.monocytogenes. Лечащие врачи должны быть осторожны при назначении гентамицина, с точки зрения возможного возникновения почечной недостаточности. Отсутствуют исследования, оценивающие оптимальную продолжительность лечения при менингите, вызванном L.monocytogenes; комитет рекомендует терапию длительностью 21 день или более.

*Staphylococcus aureus* – Для лечения стафилкоккового менингита рекомендуется использование флуклоксациллина, нафциллина, оксациллина или комбинированная терапия, включающая использование фосфомицина или рифампицина[[2]](#_bookmark28). При менингите, вызванном метициллин-резистентным стафилококком рекомендовано использование ванкомицина. В случаях устойчивости стафилококка к ванкомицину (МПК > 2 μg/mL) или при наличии противопоказаний к применению ванкомицина может быть использован линезолид. Рифампицин также может рассматриваться в качестве дополнения к терапии ванкомицином или линезолидом. Триметоприм/сульфаметоксазол или даптомицин могут применяться в качестве вариантов для «спасительной терапии», хотя использование этих препаратов при стафилококковом менигите находит поддержку лишь в отдельных опубликованных клинических случаях. Во избежание развития резистентности, рифампицин и фосфомицин не должны применяться в качестве монотерапии. Несмотря на отсутствие исследований, сравнивающих длительность терапии при стафилококковом менингите, эксперты рекомендуют по меньшей мере 14-дневный курс антибиотикотерапии. При выделении у больного бактериальным менингитом стафилококка в качестве возбудителя, должны быть приняты во внимание другие возможные локализации инфекции, такие как эндокардит или спинальный эпидуральный абсцесс, что может потребовать хирургического вмешательства и пролонгированного курса антибиотикотерапии[[94]](#_bookmark108).

*Пациенты с отрицательными результатами культурального исследования.* У пациентов с цереброспинальной жидкостью, характерной для бактериального менингита, у которых посев и другие исследования (напр. ПЦР) остаются отрицательными, а также не удалось выделить возбудитель из других источников (напр. кровь, петехиальная сыпь), комитет рекомендует продолжать эмпирическую терапию как минимум в течение 2 недель. Однако этот срок может увеличиваться в зависимости от состояния пациента.

*Продолжительность терапии*. Оптимальная продолжительность антибиотикотерапии бактериального менингита изучалась в 6 рандомизированных клинических исследованиях с участием детей. Мета-анализ данных исследований выявил недостаточность доказательств для рекомендации коротких курсов антибиотикотерапии [[95]](#_bookmark109). Крупное РКИ продемонстрировало сопоставимую эффективность 10-дневного и 5-дневного курсов антибиотикотерапии у детей с бактериальным менингитом, которые находились в стабильном состоянии после 3 дней терапии [[96]](#_bookmark110). Большинство детей были резидентами в Малави или Пакистане и значительная часть из них имела менингит, вызванный H.influenzae типа B. Хотя короткий и длительный курсы антибиотикотерапии продемонстрировали свою эквивалентность, подгруппы пациентов по возбудителям менингита были слишком малочисленны, чтобы доказать это. В силу существенных различий в эпидемиологии, клинической характеристике и сопутствующих заболеваниях между исследованной популяцией и детьми европейских регионов, результаты данного исследования не могут быть экстраполированы на Европейский регион, и как следствие, длительность рекомендуемой терапии остается такой, как было указано в табл. 4.2. Рекомендованная продолжительность терапии основана на данных, полученных эмпирическим путем.

*Метод введения антибактериальных препаратов*. Антибактериальные препараты могут вводиться с помощью продолжительных инфузий или болюсно (напр. каждые 4 часа). Предполагается, что продолжительная внутривенная инфузия антибактериальных препаратов с постоянной скоростью имеет преимущества в лечении бактериального менингита. Литературный поиск позволил обнаружить 98 статей; 6 статей оказались релевантны, из них 3 исследования на животных, два обзора и одно РКИ [[97]](#_bookmark111). Это исследование продемонстрировало отсутствие существенных различий между продолжительными инфузиями и болюсным введением цефотаксима у детей с бактериальным менингитом. Из-за результатов этого исследования, а также других важных аспектов, как то фармакокинетические/фармакодинамические свойства ЦСЖ (напр. длительный период полувыведения антибактериальных препаратов, низкая степень бактериального роста) и использование дексаметазона, на настоящий момент не может быть дано рекомендаций относительно продолжительного или болюсного введения лекарств.

Выводы

Уровень 3 Эмпирическая антибактериальная терапия при бактериальном менингите основана на мнении экспертов и различается в зависимости от демографических/эпидемиологических факторов (возраст и степень устойчивости возбудителей к антибиотикам).

Уровень 3 Этиотропная терапия у пациентов с бактериальным менингитом основывается на определении чувствительности возбудителя к антибиотикам.

Уровень 2 Нет достаточных доказательств в поддержку коротких курсов антибиотикотерапии у детей и взрослых с бактериальным менингитом в Европейском регионе.

Уровень 1 Нет доказательств касаемо преимущества продленного или болюсного введения антибиотиков у пациентов с бактериальным менингитом.

Рекомендации

Класс А Рекомендуемая эмпирическая терапия для пациентов с бактериальным менингитом должна основываться на возрасте пациента и локальных данных об антибиотикорезистентности возбудителей, как показано в табл. 4.1

Класс А Рекомендуемая этиотропная терапия для пациентов с бактериальным менингитом должна определяться паттернами чувствительности возбудителя к антибиотикам, как показано в табл. 4.2

Класс А Рекомендуемая терапия бактериального менингита для пациентов, у которых не удалось выделить возбудитель, должна проводиться эмпирически в течение минимум 2 недель

Класс D Группа экспертов не рекомендует короткие курсы антибиотикотерапии у детей и взрослых с бактериальным менингитом

Класс C Вследствие недостатка доказательств, группа экспертов не дает рекомендаций по использованию продленного или болюсного введения антибиотиков у пациентов с бактериальным менингитом

Ключевой вопрос 6. Оказывает ли дексаметазон благотворное влияние на следующие показатели у взрослых и детей с бактериальным менингитом: риск смерти, функциональный исход заболевания, потеря слуха?

**Адъювантная терапия дексаметазоном**

*Доказательная база*. Экспериментальные исследования на животных показали, что исход бактериального менингита связан со степенью тяжести воспаления в субарахноидальном пространстве [[98]](#_bookmark112). Иммуномодуляция воспалительного ответа с помощью глюкокортикостероидов (ГКС) оценивалась в качестве тактики лечения во множестве РКИ. В Кокрановский мета-анализ 2013 года вошло 25 РКИ, включающих в себя 4121 пациента с бактериальным менингитом [[99]](#_bookmark113). Литературный поиск не выявил новых РКИ с момента публикации этого мета-анализа.

В кокрановском мета-анализе ГКС снижали вероятность потери слуха и неврологических последствий, но не снижали летальность [[99]](#_bookmark113). Не было отмечено дексаметазон-ассоциированных побочных эффектов в сравнении с группой плацебо. Анализ подгрупп показал, что ГКС снижали летальность при пневмококковом менингите, но не при менингитах другой этиологии. Дальнейший анализ подгрупп продемонстрировал, что использование ГКС имело положительный эффект в исследованиях, проведенных в странах с высоким уровнем дохода и медицинской помощи, но не имело такового эффекта в исследованиях, проведенных в странах с низким уровнем доходов.

Только в одном опубликованном РКИ изучалось применение адъювантной терапии глюкокортикоидами у новорожденных с менингитом [[99,100]](#_bookmark113). Данное исследование продемонстрировало положительный эффект терапии ГКС, но само исследование было маленьким по объему, а группы пациентов, получавших терапию, не были хорошо сбалансированы по возрасту, результатам культурального исследования и этиологическому возбудителю. Поэтому необходимо проведение дополнительных РКИ, прежде чем появится возможность дать однозначные заключения касаемо роли терапии дексаметазоном у новорожденных с менингитом. В настоящее время применение дексаметазона у новорожденных не рекомендуется.

В большинстве исследований, вошедших в мета-анализ, применялся дексаметазон; это наиболее широко используемый при бактериальном менингите глюкокортикоид. Рекомендуемая дозировка дексаметазона для детей – 0.15 мг/кг каждые 6 часов; для взрослых – 10 мг каждые 6 часов. Продолжительность лечения – 4 дня.

Подвопрос 6.1 До какого момента времени может быть начата терапия дексаметазоном, если пациент уже получает антибиотики?

*Выбор времени терапии дексаметазоном*. В наиболее крупных РКИ дексаметазон вводился до первого введения антибиотиков или одновременно с первой дозой последних, с целью предотвратить воспалительную реакцию, возникающую в результате распада бактерий под действием антибиотиков [[101,102]](#_bookmark114). Таким образом, рекомендовано начинать терапию дексаметазоном одновременно с первой дозой антибиотиков [[3]](#_bookmark29). Если же дексаметазон не был начат одновременно с антибиотиками – остается неясным в какой момент времени добавление дексаметазона перестает иметь благоприятный эффект. Отсутствуют РКИ направленные на изучение времени начала использования ГКС терапии [[99]](#_bookmark113). В экспериментальных моделях пневмококкового менингита концентрация бактерий в ЦСЖ к моменту начала терапии представлялась более значимым фактором, влияющим на воспалительную реакцию в ответ на антибактериальные препараты, нежели время начала терапии дексаметазоном [[98]](#_bookmark112). Мета-анализ индивидуальных данных пациентов показал, что дексаметазон снижал риски потери слуха, независимо от того, был ли начат препарат до или после антибиотиков [[103]](#_bookmark115).

В связи с тем что отсутствуют доказательства относительно конкретного времени введения, комитет пришел к соглашению (основанному на мнении экспертов), что терапия дексаметазоном может быть начата вплоть до 4 часов после начала антибиотикотерапии.

Подвопрос 6.2. Необходимо ли отменять дексаметазон при выделении возбудителя отличного от S.pneumoniae?

*Отмена дексаметазона после идентификации возбудителя*. Кокрановский мета-анализ показал, что добавление дексаметазона снижает риски потери слуха и неврологических последствий при бактериальном менингите независимо от вида возбудителя [[99]](#_bookmark113). При анализе подгрупп было показано, что наиболее явный эффект дексаметазона наблюдался при пневмококковом менингите, также в этой группе дексаметазон снижал и летальность. Кроме того, было обнаружено значительное положительное влияние на риск потери слуха в подгруппе менингита, вызванного H. Influenza. Касаемо N.meningitidis, анализ на уровне подгрупп не показал никакого эффекта на какие бы то ни было критерии оценки. Однако так как частота нежелательных событий (летальный исход, потеря слуха) при менингококковом менингите значительно ниже, чем при пневмококковом, нельзя сделать выводы об эффективности дексаметазона по причине малого количества пациентов с менингококковым менингитом, включенных в мета-анализ. An implementation study показало, что использование дексаметазона у пациентов с менингококковым менингитом безопасно, но не приводит к значимому снижению неблагоприятных исходов, таких как потеря слуха или смерть [[53]](#_bookmark75).

Комитет пришел к выводу, что дексаметазон следует отменять у пациентов с менингитом небактериальной этиологии, а также если менингит вызван возбудителем отличным от видов H.influenzae или S.pneumoniae, хотя некоторые эксперты рекомендуют продолжать адъювантную терапию дексаметазоном вне зависимости от этиологически значимого микроорганизма.

Выводы.

Уровень 1 Глюкокортикостероиды значимо уменьшают риск потери слуха и неврологические последствия, но не снижают общую летальность. Данные поддерживают использование ГКС у пациентов с бактериальным менингитом, за исключением неонатального возраста, в странах с высоким уровнем медицинской помощи. Не обнаружено полезных эффектов адъювантного назначения ГКС в исследованиях, проводимых в странах с низким уровнем дохода. Использование дексаметазона для новорожденных на настоящий момент не рекомендовано.

Уровень 3 В отсутствие научных доказательств, комитет пришел к соглашению, что если антибиотикотерапия уже проводится, адъювантная терапия дексаметазоном все еще может быть начата вплоть до 4 часов с момента первого введения антибиотиков.

Уровень 3 В отсутствие научных доказательств, комитет пришел к выводу, что дексаметазон следует отменять у пациентов с менингитом небактериальной этиологии, а также если менингит вызван возбудителем отличным от видов H.influenzae или S.pneumoniae, хотя некоторые эксперты рекомендуют продолжать адъювантную терапию дексаметазоном вне зависимости от этиологически значимого микроорганизма.

Рекомендации

Класс А Эмпирическая терапия с дексаметазоном настоятельно рекомендуется для всех взрослых (10 мг каждые 6 ч в течение 4 дней) и детей (0,15 мг/кг каждые 6 ч в течение 4 дней) с острым бактериальным менингитом в условиях стран с высоким уровнем дохода.

Класс А Настоятельно рекомендуется начинать терапию дексаметазоном одновременно с первой дозой антибиотиков

Класс С Если внутривенная антибактериальная терапия уже инициирована, дексаметазон все еще может быть назначен вплоть до 4 часов с момента введения первой дозы антибиотика

Класс B Рекомендуется прекратить терапию дексаметазоном, если установлено, что пациент имеет менингит небактериальной этиологии, а также если менингит вызван возбудителем отличным от видов H.influenzae или S.pneumoniae, хотя некоторые эксперты рекомендуют продолжать адъювантную терапию дексаметазоном вне зависимости от этиологически значимого микроорганизма.

Ключевой вопрос 7. Оказывают ли положительное влияние глицерол, маннитол, ацетаминофен/парацетамол, гипотермия, антиконвульсанты или гипертонический солевой раствор на такие показатели как летальность, функциональный исход и потеря слуха у взрослых и детей с бактериальным менингитом?

**Другая адъювантная терапия**

В этом разделе рассматривается порядок использования стратегий адъювантной терапии у всех пациентов с бактериальным менингитом. Отдельным пациентам может быть показана терапия одним из описанных далее средств, например антиконвульсанты для пациентов с судорогами. В разделе «Осложнения бактериального менингита во время госпитализации» более подробно описаны подобные случаи.

*Терапия осмотически-активными препаратами*. Терапия осмотически-активными препаратами традиционно использовалась при отдельных неврологических заболеваниях с целью снизить внутричерепное давление. Наиболее изученным осмотически-активным средством в лечении бактериального менингита является глицерол. Литературный поиск по использованию глицерола при бактериальном менингите позволил обнаружить 73 статьи, 8 из которых были релевантны. Было обнаружено пять РКИ, четыре из которых вошли в Кокрановский мета-анализ 2013 года [[104]](#_bookmark116). Одно РКИ с участием взрослых было прекращено вследствие более высокой летальности в группе лечения, другое РКИ с участием детей продемонстрировало эффективность глицерола, остальные три РКИ не показали различий между глицеролом и плацебо. Между исследованиями было существенное различие в части географии (Южная Америка, Европа или Африка), возраста пациентов (взрослые или дети), а также в дозировке лекарственного средства (максимум 100мл/день или 300мл/день), и в продолжительности лечения (2 или 4 дня). Исследование проведенное в Европе не показало эффекта глицерола. Ни одно исследование не было проведено с участием новорожденных с бактериальным менингитом. В связи с отсутствием очевидного положительного эффекта глицерола, данный препарат не должен использоваться ни у взрослых ни у детей с бактериальным менингитом.

Другие осмотически-активные средства, такие как маннитол или гипертонический солевой раствор не были изучены в РКИ или сравнительных исследованиях у пациентов с бактериальным менингитом, и, как следствие, такая терапия не может быть рекомендована в силу недостаточности доказательств.

*Парацетамол (ацетаминофен).* Парацетамол (ацетаминофен) рассматривался в качестве средства улучшающего исход заболевания вследствие снижения воспалительного ответа и уменьшения лихорадки. Данные наблюдений у пациентов с бактериемией показали связь терапии парацетамолом с улучшением прогноза [[105]](#_bookmark117). Проведенные нами литературный поиск позволил обнаружить 19 релевантных исследований, два из которых оказались РКИ [[97,106]](#_bookmark111). Оба исследования являлись полными факторными экспериментами, где парацетамол был одним из двух исследуемых препаратов. Положительного эффекта парацетамола отмечено не было.

*Терапевтическая гипотермия*. Терапевтическая гипотермия была предложена с целью нейропротекции и широко изучалась при тяжелых неврологических травмах, а также при постаноксической энцефалопатии, в результате чего были получены различные результаты. Поиск литературы позволил обнаружить 1 РКИ и два обсервационных исследования. РКИ было прекращено преждевременно вследствие более высокой летальности в группе гипотермии [[107]](#_bookmark118). Таким образом, гипотермия не рекомендована у пациентов с бактериальным менингитом.

*Антиконвульсанты*. Поиск литературы позволил обнаружить 320 публикаций, но ни одной релевантной. Не было проведено ни одного РКИ с целью оценки использования антиконвульсантов при бактериальном менингите в отсутствие судорог.

*Гипертонический солевой раствор*. Поиск литературы позволил обнаружить 21 публикацию, ни одна из которых не была релевантной. Не было проведено ни одного РКИ с целью оценки использования гипертонического солевого раствора при бактериальном менингите.

*Терапия, основанная на показателях внутричерепного давления*. При бактериальном менингите внутричерепное давление повышается в результате нескольких факторов (напр. отек мозга или гидроцефалия). В обсервационных исследованиях [[108– 110]](#_bookmark119), где были описаны несколько подходов к многоступенчатой терапии, снижающей внутричерепное давление, было показано улучшение исходов заболевания. Однако не было проведено ни одного РКИ, а результаты обсервационных исследований существенно различаются между собой. Так как описанные в исследованиях вмешательства могут повлечь за собой вред здоровью, необходимы дополнительные исследования, прежде чем данные методы могут быть рекомендованы в качестве рутинного лечения у пациентов с бактериальным менингитом.

*Другая адъювантная терапия.* Некоторые другие адъювантные методы лечения также оценивались у пациентов с бактериальным менингитом.

* РКИ по интенсивной терапии, в которые были включены пациенты с бактериальным менингитом, получавшие активированный протеин С, продемонстрировали повышенную частоту мозговых кровоизлияний в группе лечения, в связи с чем такое лечение не может быть рекомендовано (и в сущности более недоступно) [[111]](#_bookmark120).
* Интратекальное и внутривенное введение иммуноглобулинов оценивалось в сравнительном (нерандомизированном) исследовании у детей с бактериальным менингитом. Существенных различий в исходах или летальности получено не было, хотя группы были малыми.
* Адъювантное введение гепарина оценивалось в исследовании с участием 15 пациентов с бактериальным менингитом. Было обнаружено, что в группе лечения выше риски кровотечения и летального исхода, и поэтому гепарин не рекомендован пациентам с бактериальным менингитом [[112]](#_bookmark121).

Выводы

Уровень 1 Текущие данные не поддерживают использование глицерола у взрослых с острым внебольничным бактериальным менингитом. Хотя потенциальный полезный эффект существует у детей, не возможно сделать убедительное заключение из-за ограниченности доказательств.

Уровень 1 Терапевтическая гипотермия ассоциирована с более высокой летальностью у пациентов с бактериальным менингитом.

Уровень 1 Использование парацетамола (ацетаминофена) у пациентов с бактериальным менингитом не улучшает исход заболевания.

Уровень 3 Использование маннитола, противоэпилептических средств и гипертонического солевого раствора нуждается в дальнейшем изучении, чтобы сделать окончательное заключение об их рутинном использовании у пациентов с бактериальным менингитом.

Уровень 2 Использование мониторинга интракраниального давления / церебрального перфузионного давления нуждается в дальнейшем изучении для того, чтобы сделать окончательное заключение о его использовании у пациентов с бактериальным менингитом

Рекомендации

Класс D Рутинная адъювантная терапия маннитолом, ацетаминофеном, противоэпилептическими средствами или гипертоническим солевым раствором не рекомендуется. Гипотермия и глицерол противопоказаны при бактериальном менингите

Класс C Использование мониторинга интракраниального давления / церебрального перфузионного давления и лечение, направленное на снижение ВЧД, может быть жизнеспасающим у определенных пациентов, однако не может быть рекомендовано в качестве рутинной меры, в силу отсутствия прочных доказательств и возможности возникновения осложнений.

Класс D Адъювантная терапия иммуноглобулинами, гепарином и активированным протеином C не рекомендуется.

**Профилактика**

Ключевой вопрос 8. Влияет ли антибиотикопрофилактика, проводимая при бытовых контактах с пациентом, страдающим бактериальным менингитом, на носительство или количество вторичных случаев заражения?

*Профилактическое лечение людей, контактировавших с пациентом, страдающим менингококковым менингитом.* Риск менингококковых заболеваний для людей, находящихся в тесном контакте с заболевшим, повышается в 400-800 раз, с наиболее высоким риском при семейных контактах [[113]](#_bookmark122). Этот риск может быть снижен путем назначения профилактической антибиотикотерапии. Было проведено множество исследований с целью определения эффективности антибиотикопрофилактики. Проведенный нами поиск литературы позволил обнаружить 258 публикаций, восемь из которых оказались релевантны, включая Кокрановский мета-анализ, состоящий из 24 РКИ. В данный мета-анализ вошли 19 РКИ, включивших 2531 участников, а также пять кластерных РКИ, включивших 4354 участников [[113]](#_bookmark122). Наиболее эффективными препаратами для предотвращения вторичных случаев инфицирования и для достижения эрадикации N.meningitidis из носоглотки оказались цефтриаксон, рифампицин и ципрофлоксацин. Таким образом, антибиотикопрофилактика должна применяться во всех случаях близких контактов с пациентом с инвазивной формой менингококковой инфекции с целью предотвращения вторичного инфицирования и эрадикации носительства. К тесным контактам относятся: члены семьи, лица, посещающие детские дошкольные учреждения, а также лица экспонированные секретом ротовой полости пациента с менингококковой инфекцией.

Препаратами выбора являются: ципрофлоксацин перорально однократно, цефтриаксон в виде однократной внутримышечной инъекции или рифампицин перорально в течение 2 дней. Начать профилактику необходимо в течение 24 часов с момента постановки диагноза. Пациенты c менингококковой инфекцией, получавшие лечение пенициллином, перед выпиской также должны получить антибиотики, эрадицирующие носительство N.meningitidis; пациенты, получавшие в качестве терапии менингита цефтриаксон внутривенно, не нуждаются в дополнительной профилактике.

Подвопрос 8.1. Показана ли вакцинация после перенесенного внебольничного менингита?

*Вакцинация пациентов с пневмококковым менингитом.* Риск повторного заболевания пневмококковым менингитом составляет приблизительно 5% [[114,115]](#_bookmark123). В большинстве случаев рецидивов менингита пациенты имели факторы риска, такие как ликворея вследствие травмы или предшествующего хирургического вмешательства, либо иммунодефицитные состояния, как то спленэктомия или гипогаммаглобулинемия. У одной четверти пациентов с повторным менингитом (1% от общего числа случаев) не удается обнаружить какие-либо факторы риска для рецидива менингита [[114,115]](#_bookmark123). На основании данных о вероятности рецидива у пациентов с пневмококковым менингитом, данная популяция по прежнему относится к группе высокого риска, и следовательно вакцинация у данных пациентов может быть оправдана.

При поиске литературы нам не удалось обнаружить РКИ или исследований типа случай-контроль, изучавших вакцинирование пациентов с менингитом и повторные случаи заболевания, вызванного пневмококком. На основе экспертного мнения комитет рекомендует вакцинацию для всех пациентов с пневмококковым менингитом. Наряду с реконструкцией твердой мозговой оболочки, пациенты с ликвореей должны получать противопневмококковую вакцинацию, а также могут рассматриваться вакцины против менингококка и H.influenzae. Для пациентов с другими факторами риска, такими как спленэктомия, гипоспленизм или гипогаммаглобулинемия применимы другие существующие рекомендации.

Antibiotic

Dose

Duration

Rifampicin

Child <3 months of age: 5 mg/kg twice a day orally

2 days

Child 2:3 months to 12 years of

Ciproﬂoxacin

Ceftriaxone

age: 10 mg/kg twice a day orally (max 600 mg)

Child >12 years of age: 600 mg twice a day

Adult: 600 mg twice a day Pregnancy: 600 mg twice a day—only after ﬁrst 3 months of pregnancy

Adult >16 years: 500 mg oral Pregnancy: Do not use

Child <16 years: 125 mg intramuscular

Once

Once

Pregnancy: 250 mg intramuscular (ﬁrst choice during pregnancy)

Adult 2:16 years: 250 mg intramuscular

TABLE 4.3. Рекомендованная дозировка антибиотикопрофилактики для семейных и других тесных контактов с пациентом с бактериальным менингитом.

Выводы

Уровень 1 Антибиотикопрофилактика при тесных контактах с пациентами с менингококковым менингитом предотвращает вторичные случаи инфекции и эрадицирует N.meningitidis при носительстве.

Уровень 3

* Основываясь на риске рецидивов пневмококкового менингита, которые составляют 1-5%, комитет видит значительные преимущества в вакцинации пневмококковой вакциной пациентов, перенесших пневмококковый менингит.
* Пневмококковая вакцинация с целью уменьшения вероятности рецидива представляется эффективной при бактериальном менингите у пациентов с бактериальным менингитом и ликвореей.
* Вакцинация против H.influenzae типа b, а также против менингококка (серогруппы C или B, или четырехвалентная A/C/Y/W135, в зависимости от локальной эпидемиологии) может быть рассмотрена у пациентов с бактериальным менингитом и ликвореей.

Рекомендации

Класс А Настоятельно рекомендуется проводить антибактериальную профилактику (цефтриаксон, ципрофлоксацин или рифампицин) при внутрисемейных и других тесных контактах с пациентами с менингококковым менингитом

Класс B Рекомендовано вакцинировать пневмококковой вакциной пациентов после эпизода пневмококкового менингита и лиц с наличием ликвореи наряду с реконструкцией твердой мозговой оболочки. У пациентов с ликвореей может быть рассмотрена дополнительная вакцинация против H.influenzae типа В и N.meningitidis.

Ключевой вопрос 9. Какие осложнения возникают при внебольничном бактериальном менингите, какие дополнительные исследования оправданы при появлении осложнений и какова тактика их лечения?

*Осложнения бактериального менингита во время госпитализации*. В клиническом течении бактериального менингита могут иметь место как неврологические, так и системные осложнения. У пациентов могут возникать снижение уровня сознания, очаговые неврологические дефициты, гемодинамическая нестабильность или дыхательная недостаточность. Для установления причины ухудшения состояния необходимо провести физикальный и неврологический осмотр, а также могут понадобится дополнительные исследования, такие как лабораторные анализы, нейровизуализация и ЭЭГ. Частота возникновения осложнений различается у пациентов разных возрастных групп и с разными возбудителями менингита. При неонатальном менингите распространенными осложнениями являются шок, судороги и гидроцефалия (табл. 4.4).

У половины всех взрослых пациентов с бактериальным менингитом развиваются очаговые неврологические дефициты, а у одной трети гемодинамическая нестабильность или дыхательная недостаточность [[41]](#_bookmark63). Обследование у данных пациентов может состоять из КТ или МРТ головного мозга при подозрении на внутричерепную патологию (при этом МРТ предпочтительнее в силу большей разрешающей способности, хотя доступность и скорость выполнения КТ часто имеют большее значение), повторной люмбальной пункции и ЭЭГ. Однако так как диагностическая ценность люмбальной пункции вероятно ограничена, ее рутинное повторение не показано [[116]](#_bookmark124). Если при нейровизуализации обнаружены гидроцефалия, объемные образования, такие как субдуральная эмпиема, абсцесс мозга или внутримозговое кровоизлияние, нейрохирургическое вмешательство может быть оправдано с целью предотвращения вклинения мозга и, иногда, с целью удаления образования. Большинству пациентов с обструктивной гидроцефалией показана постановка наружного желудочкового дренажа. У пациентов с открытой гидроцефалией, кто находится в сознании и чье состояние может контролироваться клинически, такие инвазивные процедуры как повторные люмбальные пункции или установка наружного люмбального дренажа могут быть рассмотрены, но возможно не являются необходимыми.

Цереброваскулярные осложнения часто возникают при бактериальном менингите и могут включать в себя инфаркты головного мозга, субарахноидальное кровоизлияние, внутричерепное кровоизлияние и тромбоз венозных синусов. Развитие мозгового кровоизлияния было ассоциировано с применением антикоагулянтных препаратов, и следовательно у пациентов с бактериальным менингитом необходимо рассмотреть возможность приостановки данных препаратов. У пациентов с бактериальным менингитом и тромбозом венозных синусов, по мнению комитета, риски внутримозгового кровоизлияния выше, чем польза от антикоагулянтных препаратов, по крайней мере в острую фазу менингита.

Complication

Frequency

Ancillary investigations

Treatment

Seizures Hydrocephalus Sepsis

15– 34%

5– 6%

24%

EEG (if not clinically evident) Transcranial ultrasound or cranial MRI Evaluation of other foci of infection (e.g. pneumonia, endocarditis)

Antiepileptic drugs External ventricular drain According to guidelines for management of sepsis

TABLE 4.4. Наиболее частые осложнения бактериального менингита у новорожденных [[12,13,33]](#_bookmark36)

Выводы

Уровень 2 Неврологические и системные осложнения встречаются у значительной доли детей и взрослых с бактериальным менингитом. У пациентов с ухудшением неврологического статуса часто показано выполнение нейровизуализации (МРТ или КТ), в определенных случаях могут быть показаны повторная люмбальная пункция и ЭЭГ.

Уровень 3 Бактериальные менингиты, осложненные гидроцефалией, субдуральной эмпиемой и абсцессом мозга могут потребовать нейрохирургического вмешательства.

Рекомендации

Класс А Так как неврологические и системные осложнения часто встречаются при бактериальном менингите, врачи должны быть насторожены для распознавания данных осложнений, выполнять дополнительные обследования при наличии ухудшения и начинать специфическую терапию по показаниям

**Наблюдение за пациентами после перенесенного бактериального менингита**

Ключевой вопрос 10. Каково должно быть наблюдение за пациентами, перенесшими внебольничный бактериальный менингит (напр. проверка сохранности слуха, нейропсихологическое исследование)?

По оценкам, треть больных, переживших эпизод бактериального менингита, будут иметь пожизненные жалобы. Был проведен систематический обзор по последствиям бактериального менингита, включивший 132 исследования и 18 183 пациентов, переживших бактериальный менингит [[125]](#_bookmark126). В данном обзоре наиболее частым возбудителем менингита являлись H.influenzae, затем S.pneumoniae (20%) и N.meningitidis (16%); у 12% пациентов возбудителем являлись другие бактерии. Медиана наблюдения составила 24 месяца. Наиболее распространенными тяжелыми последствиями менингита были потеря слуха (34%), судороги (13%), двигательные нарушения (12%), когнитивные нарушения (9%), гидроцефалия (7%) и потеря зрения (6%) [[125]](#_bookmark126). Каждый пятый ребенок имел сразу несколько осложнений.

Наиболее распространенные последствия менингита у взрослых – неврологические дефициты вследствие инфарктов мозга, потеря слуха и когнитивные дефекты. Важно распознать пациентов, кому необходимо проведение нейропсихологического исследования до момента выписки из стационара. Пациенты, члены семьи и лица, ухаживающие за пациентом, должны быть проинформированы о потенциально возможных последствиях менингита и о случаях, когда им следует связаться с врачом.

**Потеря слуха**

Бактериальный менингит является наиболее частой причиной приобретенной потери слуха у детей [[126]](#_bookmark128). Потеря слуха также имеет место у новорожденных и взрослых, перенесших бактериальный менигит [[127]](#_bookmark129). По оценкам, 5 - 35% пациентов с бактериальным менингитом развивают нейросенсорную тугоухость, а 4% пациентов имеют тяжелую билатеральную потерю слуха. В исследовании по поводу слуховых нарушений у пациентов, перенесших пневмококковый менингит, включая пациентов с отсутствием клинических подозрений на какие-либо нарушения слуха, 54 % пациентов имели аудиометрические свидетельства нарушений слуха [[128]](#_bookmark130). Потеря слуха может выявляться уже при госпитализации пациента или развиваться в течение болезни. Потеря слуха может оставаться незамеченной какой-то период времени, в особенности у маленьких детей. Это может негативно сказаться на развитии речи у таких детей. Этого можно избежать, если своевременно провести кохлеарную имплантациию. Если кохлеарная имплантация откладывается, возможно возникновение кохлеарного фиброза и кальцификации, что ограничит функциональные возможности импланта.

Вследствие необходимости быстро идентифицировать нарушения слуха как у взрослых, так и у детей с бактериальным менингитом, исследование слуха должно проводиться во время госпитализации. У детей в качестве скрининга может быть использован тест отоакустической эмиссии. Если отоакустическая эмиссия отсутствует, такие дети должны быть направлены в специализированный центр, где может быть проведено дальнейшее исследование слуха с использованием метода акустических стволовых вызванных потенциалов или речевой и тональной аудиометрии, в зависимости от возраста пациента. У взрослых необходимо проводить речевую и тональную аудиометрию во время госпитализации. У пациентов с сохранным слухом во время госпитализации показано наблюдение за состоянием слуха, так как нарушения могут проявить себя спустя 6 – 12 месяцев после перенесенного менингита. Пациентам со снижением слуха более 30 дБ или прогрессирующим снижением слуха показаны МРТ с контрастированием, повторное исследование слуха, а также консультация со специалистом в области кохлеарной имплантации.

**Нейропсихологические последствия.**

Нейропсихологические последствия у детей часто проявляются в виде проблем с обучением в школе, а также низким когнитивным развитием для своего возраста. Проспективное исследование краткосрочных и долгосрочных воздействий пневмококкового менингита, проведенное с участием 102 детей из Бангладеша в возрасте от 2 до 59 месяцев, продемонстрировало высокие показатели задержки когнитивного развития, которая влияла на способности детей к обучению, языковому развитию и к социальным взаимоотношениям [[129]](#_bookmark131). Половина пациентов находились под наблюдением в течение 30-40 дней после выписки, а вторая половина в течение 6-24 месяцев; в обеих группах 41% пациентов имели значительный дефицит когнитивного развития. В двух других исследованиях сообщалось, что когнитивные нарушения при выписке присутствовали у 13% детей, перенесших пневомококковый менингит [[130,131]](#_bookmark132). Также сообщалось о более низких значениях IQ у молодых пациентов, перенесших бактериальный менингит, в сравнении с группой контроля. Уровень IQ < 85 наблюдался у 10 – 36% пациентов после перенесенного пневмококкового менингита. По результатам нидерландского исследования детей, перенесших пневмококковый менингит, проблемы в обучении обнаруживались у 10 – 20% детей, а 12 – 33% детей были вынуждены оставаться в школе на второй год или требовали направления в специализированные школы [[132]](#_bookmark133).

В нидерландском исследовании, включавшем 155 взрослых пациентов, перенесших бактериальный менингит, и 72 здоровых взрослых в качестве группы контроля, нейропсихологическое обследование выявило, что 32% имеют когнитивные дефекты в сравнении с 6% в группе контроля. Наиболее явным дефектом была когнитивная заторможенность [[133]](#_bookmark134). Проспективное исследование той же популяции спустя 9 лет после бактериального менингита выявило, что психологические функции и качество жизни на групповом уровне вернулись к нормальным, однако некоторая когнитивная заторможенность сохранялась на индивидуальном уровне [[134]](#_bookmark135). Немецкое исследование, в котором сравнивались 59 пациентов с бактериальным менингитом и 30 человек в качестве группы контроля, показало, что 37% пациентов с бактериальным менингитом имеют проблемы с кратковременной и рабочей памятью.

Рутинное нейропсихологическое исследование не показано пациентам с бактериальным менингитом. Пациенты должны быть проинформированы о сущности и частоте когнитивных нарушений после перенесенного бактериального менингита (трудности с концентрацией внимания, замедленность мышления, дефицит памяти). В случае подозрения на когнитивные нарушения, пациенту следует провести нейропсихологическое исследование, а также может быть показана консультация нейропсихолога/реабилитолога. При наличии опыта у специалиста, для скрининга когнитивных нарушений может быть достаточно использования простых нейропсихиологических тестов (напр. Монреальская шкала оценки когнитивных функций, MoCA).

Complication

Frequency

Ancillary investigations

Treatment

Seizures Hydrocephalus Ischaemic stroke Haemorrhagic stroke Subdural empyema Brain abscess

Sinus thrombosis Severe sepsis

17%

3– 5%

14– 25%

3%

3%

2%

1%

15%

Hearing loss 17– 22%

Cranial CT or MRI; EEG if not clinically evident Cranial CT or MRI

Cranial CT or MRI Cranial CT or MRI Cranial CT or MRI Cranial CT or MRI Cranial CT or MRI

Evaluation of other foci of infection (e.g. pneumonia, endocarditis)

Otoacoustic emission/hearing evaluation

Antiepileptic drugs

External ventricular drain if clinically relevant No speciﬁc treatment

Consider neurosurgical intervention Consider neurosurgical intervention Consider neurosurgical intervention No proven therapy

According to guidelines for the management of sepsis [[124]](#_bookmark127) including ﬂuid replacement, ICU admission and monitoring

Cochlear implant

CT, computed tomography; ICU, intensive care unit; MRI, magnetic resonance imaging.

TABLE 4.5. Наиболее частые осложнения бактериального менингита у взрослых пациентов [[117–123]](#_bookmark125)

Выводы

Уровень 2 Последствия могут быть у значительной доли детей и взрослых с бактериальным менингитом и наиболее часто состоят из потери слуха, нейропсихологических дефектов и очагового неврологического дефицита

Уровень 2 Необходимо как можно раньше во время заболевания выявлять потерю слуха для облегчения выполнения эффективной кохлеарной имплантации в случаях с тяжелыми нарушениями слуха

Рекомендации

Класс А У детей с бактериальным менингитом исследование нарушений слуха должно быть выполнено во время госпитализации (отоакустическая эмиссия). У взрослых с бактериальным менингитом исследование нарушений слуха должно быть выполнено во время госпитализации. В случаях потери слуха пациенты должны быть направлены к оториноларингологу в медицинский центр, осуществляющий постановку кохлеарных имплантов.

Класс B Рутинное нейропсихологическое обследование не рекомендуется. При появлении когнитивных дефектов должно быть выполнено нейропсихологическое обследование, после чего пациент может быть направлен к нейропсихологу / реабилитологу.