



УО «Белорусский государственный медицинский
университет»

УЗ «Городская клиническая инфекционная
больница» г. Минска

Обзор рекомендаций по диагностике и лечению внебольничного бактериального менингита у взрослых пациентов

Доцент кафедры Н.В.Соловей

Заведующий кафедрой, профессор И.А.Карпов

Заведующий отделением 4-1 УЗ ГКИБ В.В.Щерба

Международные практические руководства по диагностике и ведению внебольничного бактериального менингита

Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis

IDSA GUIDELINES

Allan R. Tunkel,
and Richard

В процессе пересмотра

Clinical Infectious Diseases 2004;39:1267–84

The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults[☆]

Journal of Infection (2016) xx, 1–34

F. McGill^{a,b,c,d,*,x}, R.S. Heyderman^{e,x}, B.D. Michael^{a,f,y},

ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis

Clin Microbiol Infect 2016; ■: 1.e1–1.e26

D. van de Beek¹, C. Cabellos², O. Dzunpova³, S. Esposito⁴, M. Klein⁵, A. T. Kloek¹, S. Leib⁶, B. Mourvillier⁷, C. Ostergaard⁸, P. Pagliano⁹, H. W. Pfister⁵, R. C. Read¹⁰, O. Resat Sipahi¹¹ and M. C. Brouwer¹, for the ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB)

Качества доказательств и сила рекомендаций ESCMID

Качество доказательств

Уровень	Заключение основано на:
 1	Доказательстве из по меньшей мере 1 адекватно спланированного РКИ
2	Доказательстве из по меньшей мере 1 адекватно спланированного клинического исследования без рандомизации; из когортных или случай-контроль исследований; из множественных серий случаев; или на основании драматических результатов неконтролируемых экспериментов
3	Доказательстве из мнений авторитетных сообществ, основанные на клиническом опыте, описательных клинических исследованиях

Сила рекомендаций

Класс	Рекомендация
 A	ESCMID строго поддерживает использование рекомендации
B	ESCMID умеренно поддерживает использование рекомендации
C	ESCMID в малой степени поддерживает использование рекомендации
D	ESCMID против использования рекомендации

АКТУАЛЬНОСТЬ

- Внебольничный бактериальный менингит (ВБМ)
 - распространенное инфекционное поражение ЦНС:
 - частота - 2-10 случаев на 100.000 населения
 - 22.000 пациентов в Европе ежегодно
- Поздняя диагностика и неадекватная тактика лечения сопровождаются:
 - высокой летальностью (10-25% в развитых странах, до 54-70% в странах с ограниченными ресурсами)
 - серьезными резидуальными неврологическими и психоорганическими последствиями вплоть до инвалидизации (5-40% пациентов)

Wall E. et al. PLoS ONE 2013; 8

Busl K. et al. Current Infectious Diseases Reports 2013; 15:612

Van de Beek D. et al. Lancet 2012; 380:1693

Эпидемиология внебольничного бактериального менингита в Европе

Эпидемиология ВБМ в Европе и США существенно изменилась за последние два десятилетия

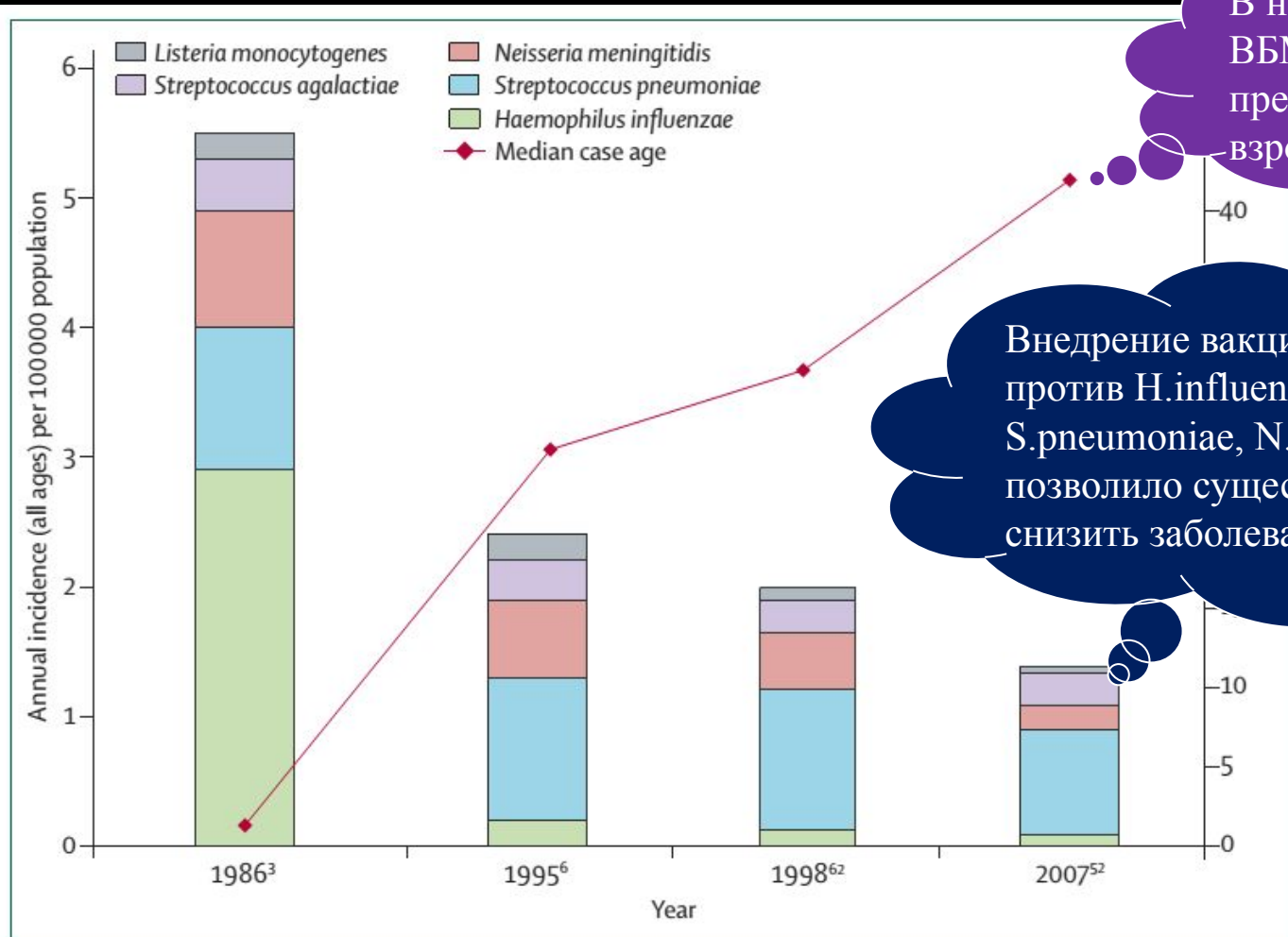


Figure 2: Prevalence of bacterial meningitis in the USA attributable to *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus agalactiae*, and *Listeria monocytogenes*, 1986–2007^{3,6,52}

В настоящее время ВБМ – заболевание преимущественно взрослых, а не детей

Внедрение вакцинации против *H.influenzae*, *S.pneumoniae*, *N.meningitidis* позволило существенно снизить заболеваемость ВБМ

Ключевые возбудители внебольничного бактериального менингита у взрослых

TABLE 2.3. Causative organisms of adult bacterial meningitis

Country	Denmark [25]	Turkey [26]	United Kingdom [27]	Czech Republic [28]	Netherlands [4]	Total
Observation period	1998–2012	1994–2003	1997–2002	1997–2004	2006–2012	
<i>Neisseria meningitidis</i>	42	251	550	75	171	1089 (27%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	92	457	525	82	1001	2157 (53%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	2	48	3	56	112 (3%)
<i>Listeria monocytogenes</i>	5	6	48	21	74	154 (4%)
Other	30	68	124	35	291	548 (13%)
Total	172	784	1295	216	1593	4060

- У иммунокомпетентных лиц ведущими возбудителями ВБМ остаются *S.pneumoniae* и *N.meningitidis*
- Внедрение антипневмококковой вакцинации $\Rightarrow$ $\downarrow$ частота ВБМ, вызванных вакцинными серотипами, $\uparrow$ частота ВБМ, вызванных серотипами, не входящими в состав вакцин
- Менингококковый менингит преимущественно встречается у лиц молодого возраста и вызван *N.meningitidis* серогруппы В
- *L.monocytogenes* – третий по частоте возбудитель ВБМ, ассоциированный с пожилым возрастом и/или иммуносупрессией

ЭТИОЛОГИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА В УЗ «ГКИБ», г. Минск (2011-2015 г.г.)



Прочие возбудители (по 1 случаю): *K.pneumoniae*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Streptococcus pluraminalium*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus suis*, *Streptococcus porcinus* + *S.simulans*.

Этиология бактериального менингита в отсутствие значимой иммуносупрессии определяется **возрастом пациента**

- 0-1 месяц жизни

- Streptococcus agalactiae (стрептококк гр. В)
- Listeria monocytogenes
- Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae и другие энтеробактерии

- 1 месяц – 3 месяца

- Escherichia coli
- Haemophilus influenzae
- Streptococcus pneumoniae
- Neisseria meningitidis
- Listeria monocytogenes

- 3 месяца – 5 лет

- Haemophilus influenzae
- Streptococcus pneumoniae
- Neisseria meningitidis

- 5-50 лет:

- Streptococcus pneumoniae
- Neisseria meningitidis

- старше 50 лет:

- Streptococcus pneumoniae
- Neisseria meningitidis
- Listeria monocytogenes
- Enterobacteriaceae

Диагностика внебольничного бактериального менингита

Клиника бактериального менингита

ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

+

ТОШНОТА / РВОТА

+

ЛИХОРАДКА

**Менингеальная
триада**

**± МЕНИНГЕАЛЬНЫЕ
ЗНАКИ**

**± НАРУШЕНИЕ
СОЗНАНИЯ**

Ключевые клинические проявления бактериального менингита у взрослых

Страна	Нидерланды	Франция	Испания	Исландия	Дания
Период наблюдения	1998-2002	2001-2004	1996-2010	1975-1994	1989-2010
Число пациентов	696	60	295	119	172
Головная боль	87%	87%	-	-	58%
Тошнота/ рвота	74%	-	45%	-	-
Ригидность затылочных мышц	83%	-	69%	82%	65%
Сыпь	26%	-	20%	52%	-
Лихорадка (>38,0 °C)	77%	93%	95%	97%	87%
Нарушение уровня сознания	69%	30%	54%	66%	68%
Кома	14%	-	7%	13%	16%
Очаговый неврологический дефицит	34%	23%	15%	-	21%
Лихорадка + ригидность затылочных мышц + нарушение уровня сознания	44%	-	41%	51%	45%

Уровень 2 У взрослых наиболее частые клинические признаки бактериального менингита – лихорадка, головная боль, ригидность затылочных мышц и нарушение психического статуса. Характерные клинические признаки и симптомы, такие как лихорадка, ригидность затылочных мышц, головная боль и нарушение психического статуса могут отсутствовать.

Объективно выявляемые менингеальные знаки могут отсутствовать даже при бактериальном менингите!



Чувствительность менингеальных знаков по данным систематического обзора проспективных исследований ВБМ у детей **не превышает 50–60%** и может быть еще меньшей в популяции взрослых (в начальном периоде заболевания, у пациентов пожилого возраста и с выраженными иммунодефицитными состояниями, при частично леченном бактериальном менингите, у пациентов в коме)

Диагностическая значимость объективных менингеальных знаков при ВБМ

	Thomas ⁵ (n=297)		Uchihara ⁶ (n=54)		Waghdhare ⁷ (n=190)		Combined			
	Meningitis*	No meningitis	Meningitis†	No meningitis	Meningitis*	No meningitis	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Neck stiffness	24/80 (30%)	69/217 (32%)	5/34 (15%)	0/20 (0%)	39/99 (39%)	27/91 (30%)	31%	71%	41%	61%
Kernig's sign	3/66 (5%)	8/171 (5%)	3/34 (9%)	0/20 (0%)	14/99 (14%)	7/91 (8%)	11%	95%	60%	60%
Brudzinski's sign	3/66 (5%)	8/170 (5%)	NA	NA	11/99 (11%)	6/91 (7%)	9%	95%	50%	62%

Data are number of cases in which each clinical finding was present out of total number of cases in each group (%). PPV=positive predictive value. NPV=negative predictive value. NA=not assessed. *Meningitis was defined as cerebrospinal fluid white blood cell count ≥ 6 cells per μL . †Meningitis was defined as cerebrospinal fluid white blood cell count ≥ 5 cells per μL .

Table 1: Test characteristics of clinical findings in adults with suspected meningitis

Ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского обладают низкой диагностической точностью для выявления пациентов с менингитом. **Отсутствие данных симптомов не позволяет исключить возможность ВБМ.**

Уровень 2 Чувствительность и прогностичность отрицательного результата симптомов Кернига и Брудзинского для диагностики менингита низки и, таким образом, не способствуют диагностике бактериального менингита

Brouwer M. et al. Lancet 2012; 380:1684

van de Beek D. et al. Clin Microbiol Infect 2016 [epub ahead of print]

Клиническая диагностика внебольничного бактериального менингита у взрослых



Класс А У взрослых с внебольничным бактериальным менингитом классические клинические проявления могут отсутствовать и, таким образом, бактериальный менингит не должен исключаться только на основании отсутствия классических симптомов.

Какова диагностическая точность алгоритмов для дифференциации между бактериальным и вирусным менингитом?

TABLE 3.3. Overview of diagnostic algorithms identified by survey

Score	Population	Items	Studies/level of evidence	Lowest reported sensitivity	Lowest reported specificity
Boyer [46]	Children	Score including temperature, rash, neurologic impairment/seizures or altered mental status, CSF protein, glucose and CSF WBC count, PMN count. <i>If >5 points = bacterial meningitis, 3–4 = unclear, <3 = no bacterial meningitis</i>	5/2	89%	88%
Oostenbrink [47]	Children	Score including duration of complaints, vomiting, meningeal irritation, cyanosis, petechiae or ecchymosis, disturbed consciousness, CRP, CSF PMN count, CSF to blood glucose ratio. <i>If score is <8.5: low risk of bacterial meningitis</i>	5/2	79%	50%
Bacterial Meningitis Score [48]	Children	Item list including CSF Gram stain, CSF protein, peripheral absolute neutrophil count, seizures before or at admission, CSF absolute neutrophil count. <i>If all items are absent low risk of meningitis</i>	8/2	96%	44%
Bonsu [49]	Children	Formula including CSF WBC count, CSF protein concentration and age. <i>If score is <0.1: low risk of bacterial meningitis</i>	4/2	92%	28%
Hoen [50]	All ages, except neonates	Formula including CSF PMN count, CSF protein, blood glucose and blood WBC count. <i>If score is <0.1: low risk of bacterial meningitis</i>	6/2	77%	70%
Freedman	Children	Item list including patient's age, blood WBC count, peripheral band count, CSF glucose concentration, CSF/serum glucose ratio, CSF protein concentration, and positive CSF Gram staining. <i>If all items are absent low risk of meningitis</i>	3/2	98.7%	12%
Meningitest	All ages, except neonates	Item list including WBC, CSF WBC, CSF PMN, CSF protein, and glucose CSF/blood ratio. <i>If all items are absent low risk of meningitis</i>	2/2	79%	51%
Spanos [51]	All ages, except neonates	Formula including age, time of year, glucose ratio, and total CSF PMN count. <i>Probability of meningitis calculated by nomogram</i>	6/2	89%	55%
Tokuda	Adults	Item list including disturbed consciousness, CSF gram stain, neutrophil count and percentage. <i>If all items are absent low risk of meningitis</i>	2/2	88%	88%
De Cauwer	Children	Item list including CRP, CSF neutrophil count, CSF protein and CSF glucose concentration. <i>If all items are absent low risk of meningitis</i>	2/2	99%	40%
Schmidt	All ages, except neonates	Item list including CSF WBC, CSF protein and CSF lactate. <i>If all items are absent low risk of meningitis</i>	2/2	59%	100%

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

Какова диагностическая точность алгоритмов для дифференциации между бактериальным и вирусным менингитом?

Уровень 2 Ни один из опубликованных диагностических алгоритмов не обладал 100% чувствительностью при валидации на независимой когорте, что указывает на то, что бактериальный менингит у пациентов может быть потенциально не диагностирован при использовании любого диагностического алгоритма

Класс С Использование диагностических алгоритмов может быть полезным для определения тактики ведения у отдельных пациентов с предполагаемым острым бактериальным менингитом, но когда рассматривается вопрос об инициации эмпирической антибиотикотерапии и использовании адъювантных средств ключевой остается клиническая оценка состояния пациента.

Классические изменения в ЦСЖ при бактериальном менингите



Из каждого правила есть исключения...

- 146 новорожденных с неонатальным менингитом, вызванным *S.agalactiae* – **нормальная ЦСЖ у 6%**

Georget-Bouquinet E. et al. Arch Pediatr 2008; 15 (Suppl. 3): S126

- 95 новорожденных с бактериологически верифицированным менингитом – **плейоцитоз ЦСЖ < 3/мкл у 10%**, медиана плейоцитоза 6/мкл, 25-75 процентиля – 2-15/мкл

Garges H. et al. Pediatrics 2006; 117:1094

- 258 пациентов с позитивной культурой ЦСЖ на *N.meningitidis* – **5 пациентов не имели изменений ЦСЖ**

Heckenberg S. et al. Medicine (Baltimore) 2008; 87:185

- 153 пациента с позитивной культурой ЦСЖ на *S.pneumoniae* – **у 5% плейоцитоз ЦСЖ < 10/мкл**, у 17% - < 100/мкл

Ostergaard C. et al. BMC Infect Dis 2005; 5:93

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

Уровень 2 Как у детей, так и у взрослых показано, что классические характеристики (повышенный уровень белка, сниженный уровень глюкозы, плейоцитоз ЦСЖ) бактериального менингита присутствуют у $\geq 90\%$ пациентов. Полностью нормальный состав ЦСЖ может встречаться, но очень редко

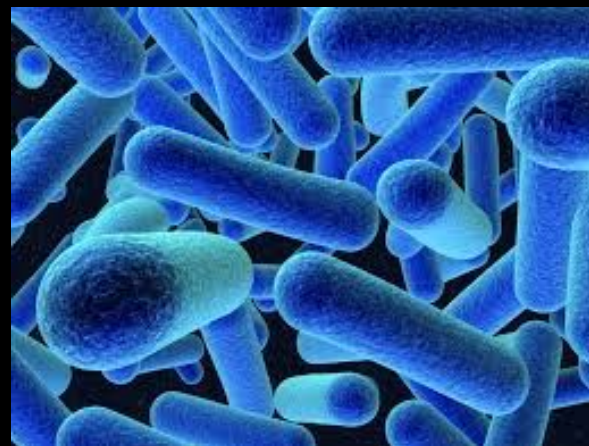
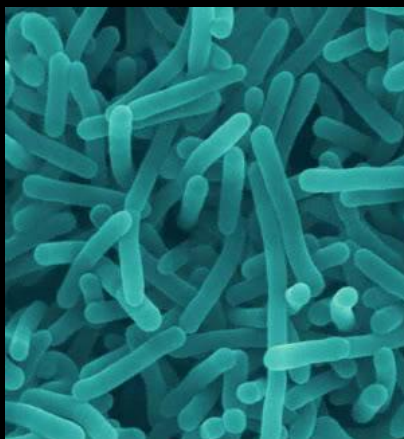
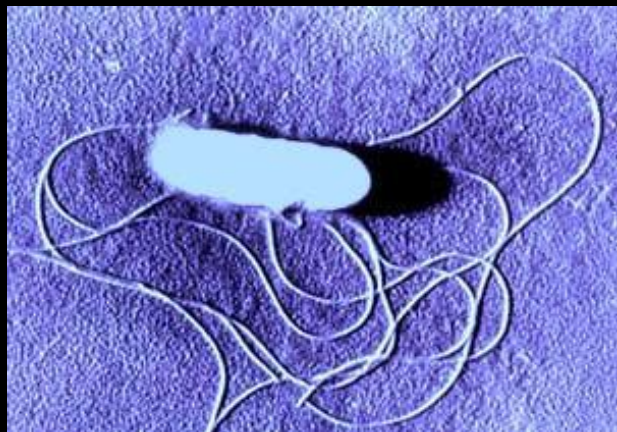
Факторы риска инвазивного листериоза

- новорожденные до 3 месяцев, взрослые старше 50 лет
- хроническое злоупотребление алкоголем
- неконтролируемый сахарный диабет
- солидные злокачественные опухоли и гемобластозы
- трансплантация внутренних органов
- иммуносупрессивные состояния (прежде всего, медикаментозные – длительный прием цитостатиков, ингибиторов ФНОα, ГКС, в меньшей степени ВИЧ)
- цирроз печени
- терминальная хроническая почечная недостаточность
- системные заболевания соединительной ткани
- гемохроматоз



Особенности ЦСЖ при нейролистериозе

- 92 пациента с листериозным менингитом
- в 26% образцов ЦСЖ ни один показатель (плейоцитоз, превалирование нейтрофилов, высокий белок, низкая глюкоза и соотношение глюкоза ЦСЖ: глюкоза крови) **не соответствовал** характерным критериям для бактериального менингита



Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis

Huy et al. *Critical Care* 2010, **14**:R240

Nguyen T Huy¹, Nguyen TH Thao², Doan TN Diep^{2,3}, Mihoko Kikuchi^{1,4}, Javier Zamora⁵, Kenji Hirayama^{1,4,6*}

- 25 исследований, 1692 пациента с менингитом
- Чувствительность 93% (95% ДИ 89-96%)
- Специфичность 96% (95% ДИ 93-98%)

Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: A meta-analysis☆

Journal of Infection (2011) **62**, 255–262

Ken Sakushima^{a,b,*}, Yasuaki Hayashino^b, Takehiko Kawaguchi^c,
Jeffrey L. Jackson^d, Shunichi Fukuhara^b

- 31 исследование, 1885 пациентов с менингитом
- Чувствительность 97% (95% ДИ 95-98%)
- Специфичность 94% (95% ДИ 93-96%)

Полезен ли лактат для дифференциации между частично леченным бактериальным и асептическим менингитом?

Table 3 Summary of overall analyses and subgroup analyses.

	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Overall analysis		
HSROC model	0.93 (0.89–0.96)	0.96 (0.93–0.98)
Random effect model	0.94 (0.92–0.96)	0.97 (0.96–0.99)
Subgroup analysis		
Bacteria proven BM ^a	0.96 (0.93–0.98)	0.97 (0.96–0.99)
Pretreated BM	0.49 (0.23–0.75)	NA ^b
Untreated BM	0.98 (0.96–1.00)	NA ^b
Cut off around 35 mg/dl	0.93 (0.89–0.97)	0.99 (0.97–1.00)
Cut off around 27 mg/dl	0.90 (0.85–0.94)	0.94 (0.90–0.98)

^a Bacterial meningitis proven by culture or gram stain.

^b Not available because of unabstractable data.

У пациентов, получавших антибактериальную терапию до ЛП, определение концентрации лактата ЦСЖ обладало меньшей чувствительностью (48%) по сравнению с пациентами, которые перед ЛП не получали антибиотик (98%)

Диагностическое значение лактата ЦСЖ

Уровень 2 Концентрация лактата ЦСЖ обладает хорошей чувствительностью и специфичностью для дифференциации между бактериальным и асептическим менингитом. Значимость лактата ЦСЖ ограничено у пациентов, получавших перед исследованием антибактериальную терапию, а также при некоторых других заболеваниях ЦНС.

Класс А У пациентов с предполагаемым бактериальным менингитом строго рекомендуется определить число лейкоцитов ЦСЖ, концентрацию белка и глюкозы, а также выполнить **бактериологический посев ЦСЖ и бактериоскопию с окраской по Граму**

Микробиологические методы дифференциации между бактериальным менингитом и другими инфекциями ЦНС:

- Бактериоскопия ЦСЖ с окраской по Граму
- Бактериологический посев ЦСЖ
 - ПЦР ЦСЖ
 - Определение АГ в ЦСЖ
 - Определение АТ в ЦСЖ (индекс антител ЦСЖ:кровь)
 - MALDI-TOF ЦСЖ
- Гемокультура

Бактериоскопия ЦСЖ с окраской по Граму

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

- Бактериоскопия ЦСЖ с окраской по Граму – быстрый, дешевый и валидированный метод этиологической расшифровки бактериального менингита
- Суммарная диагностическая мощность метода:
 - 25-35% для *L.monocytogenes*
 - 50% для *H.influenzae*
 - 70-90% для *N.meningitidis*
 - 90% для *S.pneumoniae*
- Чувствительность возрастает при увеличении бактериальной концентрации
- Предшествующая антибактериальная терапия лишь слегка снижает чувствительность метода ⇒ **бактериоскопия ЦСЖ может быть позитивной при отрицательном бактериологическом исследовании ЦСЖ**

Бактериологический посев ЦСЖ

Уровень 2 Культуральное исследование ЦСЖ позитивно у 60-90% пациентов с ВБМ в зависимости от определения бактериального менингита. Предшествующая терапия антибиотиками уменьшает продуктивность метода на 10-20%.

- Среди 875 пациентов с ВБМ (плейоцитоз > 1000 /мкл или $> 80\%$ нейтрофилов в ЦСЖ) позитивность культурального исследования ЦСЖ – 85%:
 - 96% для *H.influenzae*
 - 87% для *S.pneumoniae*
 - 82% для *N.meningitidis*
- Чувствительность метода снижается при предшествующей антибактериальной терапии:
 - С 66% до 62%
 - с 88% до 70%
- Методы обогащения существенно не увеличивают чувствительность метода и могут приводить к ложноположительным результатам

Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis: defining the time interval for recovery of cerebrospinal fluid pathogens after parenteral antibiotic pretreatment.

Kanegaye JT, Soliemanzadeh P, Bradley JS.

Division of Emergency Medicine, Children's Hospital and Health Center and Department of Pediatrics, University of California San Diego, San Diego, California 92123, USA.
jkanegaye@chsd.org

Erratum in

Pediatrics 2002 Sep;110(3):651.

128 пациентов с гнойным менингитом (*S.pneumoniae*,
N.meningitidis, *Streptococcus* group B, *H.influenzae*)

- ЛП до назначения АБ (per os и в/в) – 97% позитивная культура ликвора
- ЛП до назначения АБ в/в – 92% позитивная культура ликвора
- ЛП после начала АБТ per os – 67% позитивная культура ликвора
- ЛП после начала АБТ в/в – 30% позитивная культура ликвора
- ЛП после 3 часов парентеральной АБТ – 0% позитивных результатов культуры ликвора (2 ч для *N.meningitidis*, 4 ч для *S.pneumoniae*)

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

- Позитивность гемокультуры при ВБМ определяется этиологически значимым микроорганизмом и достигает:
 - 50-90% для *H.influenzae*
 - 40-60% для *N.meningitidis*
 - 75% для *S.pneumoniae*

Brouwer M. et al. Clin Microbiol Rev 2010; 23:467

- Продуктивность исследования гемокультуры снижается ~ на 20%, если перед забором образца пациент получал антибактериальную терапию

Nigrovic L. et al. Pediatrics 2008; 122:726

Класс А У пациентов с предполагаемым бактериальным менингитом настоятельно рекомендуется выполнить исследование гемокультуры перед назначением первой дозы антибиотика.

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

- Является быстрым и легко осуществимым методом диагностики и может быть полезным в условиях, где недоступны альтернативные методы расшифровки диагноза ВБМ

Kaplan S. Am J Med 1983; 75:109

- Чувствительность латекс-агглютинации зависит от этиологически значимого патогена и крайне вариабельна: 78-100% для *H.influenzae*, 59-100% для *S.pneumoniae*, 22-93% для *N.meningitidis*

Brouwer M. et al. Clin Microbiol Rev 2010; 23:467

- Не увеличивает чувствительность обследования по сравнению со стандартными диагностическими методами, если перед выполнением ЛП проводилась антибактериальная терапия

Nigrovic L. et al. Pediatr Infect Dis J 2004; 23:786

- Обладает низкой чувствительностью (~ 7%) при культурально-негативном бактериальном менингите

Tarafdar K. et al. Clin Infect Dis 2001; 33:406

- Дает высокий процент ложно-положительных результатов (54%)

Perkins M. et al. J Clin Microbiol 1995; 33:1486

Уровень 2 Остается неясным, может ли иммунохроматографическое определение антигенов в ЦСЖ обладать дополнительной ценностью в диагностике бактериального менингита

- 450 детей с предполагаемым ВБМ:
 - 100% чувствительность и специфичность теста при диагностике *S.pneumoniae* менингита
 - Тест позволил идентифицировать на 30% случаев больше по сравнению с культуральным исследованием

Saha S. et al. Pediatr Infect Dis J 2005; 24:1093

- 1179 детей с предполагаемым ВБМ, Бангладеш:
 - Чувствительность теста 98,6%, специфичность 99,3%
 - Иммунохроматографическое исследование ЦСЖ обладало лучшей чувствительностью по сравнению с культуральным исследованием и латекс-агглютинацией ЦСЖ

Moisi J. et al. Clin Infect Dis 2009; 48 (Suppl. 2): S49



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

Класс А У пациентов с отрицательным результатом бактериологического исследования ликвора этиологически значимый микроорганизм может быть идентифицирован методом ПЦР и, возможно, иммунохроматографическим методом определения антигена

Диагностические характеристики ПЦР ЦСЖ

	Number of patients (BM/controls)	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Corless:⁴⁷ CSF culture-confirmed cases (control samples: other bacteria or viruses)					
<i>Neisseria meningitidis</i>	32/0	89%	100%	NA	NA
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	23/0	91%	100%	NA	NA
<i>Haemophilus influenzae</i>	6/0	100%	100%	NA	NA
Tzanakaki:⁴⁸ CSF culture-confirmed cases (control samples: other bacteria or viruses)					
<i>N meningitidis</i>	33/0	94%	100%	100%	99-1%
<i>S pneumoniae</i>	26/0	88%	100%	100%	99-1%
<i>H influenzae</i>	8/0	92%	100%	100%	99-1%
Parent du Châtelet:⁴⁶ CSF culture-confirmed cases (control samples: patients with negative cultures)					
<i>N meningitidis</i>	85/349	95%	95%	NA	NA
<i>S pneumoniae</i>	16/418	79%	95%	NA	NA
<i>H influenzae</i>	34/400	81%	97%	NA	NA
Sacchi:⁴⁹ CSF culture-confirmed cases (control samples: specimens positive for other pathogens)					
<i>N meningitidis</i>	90/51	100%	100%	98-100%*	99-100%*
<i>S pneumoniae</i>	46/94	98%	100%	98-100%*	99-100%*
<i>H influenzae</i>	3/139	67%	100%	98-100%*	99-100%*
Boving:⁵⁰ CSF culture-positive cases or Gram stain-positive cases (control samples: CSF culture-negative cases)					
<i>N meningitidis</i>	21/1166	91%	99-1%	68%	100%
<i>S pneumoniae</i>	6/1181	100%	99-7%	67%	100%

BM=bacterial meningitis. PPV=positive predictive value. NPV=negative predictive value. CSF=cerebrospinal fluid. NA=not available. *Individual values per pathogen not presented.

Table 2: Test characteristics for multiplex CSF PCR in the diagnosis of bacterial meningitis

- Чувствительность ПЦР ЦСЖ для:
 - *S.pneumoniae* – 79-100%
 - *N.meningitidis* – 91-100%
 - *H.influenzae* – 67-100%
- Специфичность: 95-100% для всех микроорганизмов

ПЦР ЦСЖ и крови позволяет в большей степени расшифровывать этиологию ВБМ по сравнению с культуральным исследованием ЦСЖ и бактериоскопией

- 409 пациентов с ВБМ, Буркина Фасо, у 33% этиология процесса установлена только ПЦР и не могла быть выявлена традиционными методами исследования

Parent du Chatelet I. et al. Clin Infect Dis 2005; 40:17

- Великобритания, 57% (1099/1925) инвазивных менингококковых инфекций подтверждено только ПЦР

Heinsbroek E. et al. J Infect 2013; 67:385

- Испания, 24,5% (46/188) случаев инвазивной менингококковой инфекции подтверждено только методом ПЦР

Munoz-Almagro C. et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2009; 63:148

Ценность ПЦР ЦСЖ особенно высока у пациентов, получавших в/в антибактериальную терапию до выполнения ЛП

Ограничения ПЦР ЦСЖ:

Возможно диагностировать только ограниченный перечень микроорганизмов

Невозможно определить антибиотикочувствительность

МЕТОДЫ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ВБМ, ВЫЗВАННОГО N.MENINGITIDIS

- Менингококковая этиология ВБМ выявлена у 21 пациента и подтверждалась:
 - ПЦР ЦСЖ на ДНК N.meningitidis – у 95% (19/20)
 - ПЦР крови на ДНК N.meningitidis – у 92,3% (12/13)
 - Бактериологическим посевом ЦСЖ – у 81,3% (13/16)
 - Бактериологическим исследованием крови – у 40,0% (8/20)
- У 8 пациентов с менингококковым менингитом выполнены все четыре метода исследования, чувствительность которых составила:
 - ПЦР ЦСЖ на ДНК N.meningitidis – 100% (8/8)
 - ПЦР крови на ДНК N.meningitidis – 87,5% (7/8)
 - Бактериологический посев ЦСЖ – 87,5% (7/8)
 - Бактериологический посев крови – 62,5% (5/8)

МЕТОДЫ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ВБМ, ВЫЗВАННОГО *S.PNEUMONIAE*

- Пневмококковая этиология ВБМ выявлена у 22 пациентов и подтверждалась:
 - ПЦР ЦСЖ на ДНК *S.pneumoniae* – у 100% (19/19)
 - Бактериологическим посевом ЦСЖ – у 50,0% (9/18)
 - ПЦР крови на ДНК *S.pneumoniae* – у 27,3% (3/11)
 - Бактериологическим исследование крови – у 25,0% (4/16)
- У 6 пациентов с пневмококковым менингитом выполнены все четыре метода исследования, чувствительность которых составила:
 - ПЦР ЦСЖ на ДНК *S.pneumoniae* – 100% (6/6)
 - Бактериологический посев ЦСЖ – 50,0% (3/6)
 - ПЦР крови на ДНК *S.pneumoniae* – 33,3% (2/6)
 - Бактериологический посевом крови – 33,3% (2/6)

Роль прокальцитонина в диагностике ВБМ

The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis

J. Vikse et al. / International Journal of Infectious Diseases 38 (2015) 68–76

Jens Vikse, Brandon Michael Henry*, Joyeeta Roy, Piravin Kumar Ramakrishnan, Krzysztof A. Tomaszewski, Jerzy A. Walocha

- 9 исследований, 725 пациентов
- Чувствительность и специфичность ПКТ сыворотки крови для ВБМ 0,90 (95% ДИ 0,84-0,94) и 0,98 (95% ДИ 0,97-0,99), соответственно
- Диагностическая ценность ПКТ значительно превосходит СРБ для дифференциации между бактериальным и вирусным менингитом

Diagnostic Accuracy of Procalcitonin in Bacterial Meningitis Versus Nonbacterial Meningitis

A Systematic Review and Medicine • Volume 95, Number 11, March 2016

Ting-Ting Wei, MM, Zhi-De Hu, MM, Bao-Dong Qin, MM, Ning Ma, MM, Qing-Qin Tang, MM,

- 22 исследования, 2058 пациентов
- Чувствительность и специфичность ПКТ сыворотки крови для ВБМ 0,95 (95% ДИ 0,89-0,97) и 0,97 (95% ДИ 0,89-0,99), соответственно

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.

Взрослые - ?

ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis

D. van de Beek¹, C. Cabellos², O. Dzupova³, S. Esposito⁴, M. Klein⁵, A. T. Kl P. Pagliano⁹, H. W. Pfister⁵, R. C. Read¹⁰, O. Resat Sipahi¹¹ and M. C. Brouwer¹, for the ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB) *Clin Microbiol Infect* 2016; ■: 1.e1–1.e26

What investigations should be performed for suspected meningitis or meningococcal sepsis?

Recommendations

1. In all patients with suspected meningitis and/or meningococcal sepsis blood should be sent for:
 - a. Culture (prior to antibiotics wherever possible) (1C).
 - b. If antibiotics have been given in the community blood cultures should be taken as soon as possible on arrival in hospital (within the first hour) (1C)
 - c. Pneumococcal and meningococcal PCR (EDTA sample) (1C)
 - d. Storage, to enable serological testing if a cause is not identified (a convalescent serum sample should also be sent 4–6 weeks later — discuss with microbiologist) [1C]
 - e. Glucose measurement (1C)
 - f. Lactate measurement (1C)
 - g. Procalcitonin (if available) (2C)
 - h. Full blood count, urea, creatinine, electrolytes, liver function tests and clotting screen

The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults[☆]

Journal of Infection (2016) xx, 1–34

F. McGill^{a,b,c,d,*,x}, R.S. Heyderman^{e,x}, B.D. Michael^{a,f,y},

Противопоказания к выполнению ЛП

Уровень 2 Риск вклинения головного мозга при выполнении ЛП у пациентов с предполагаемым бактериальным менингитом повышен по сравнению с нормальными индивидуумами

Уровень 2 Выявление пациентов с вероятным наличием внутричерепных объемных образований, при которых повышен риск вклинения головного мозга во время выполнения ЛП, возможно на основании клинических признаков

Класс А Настоятельно рекомендуется выполнить нейровизуализационное исследование перед выполнением ЛП у пациентов с:

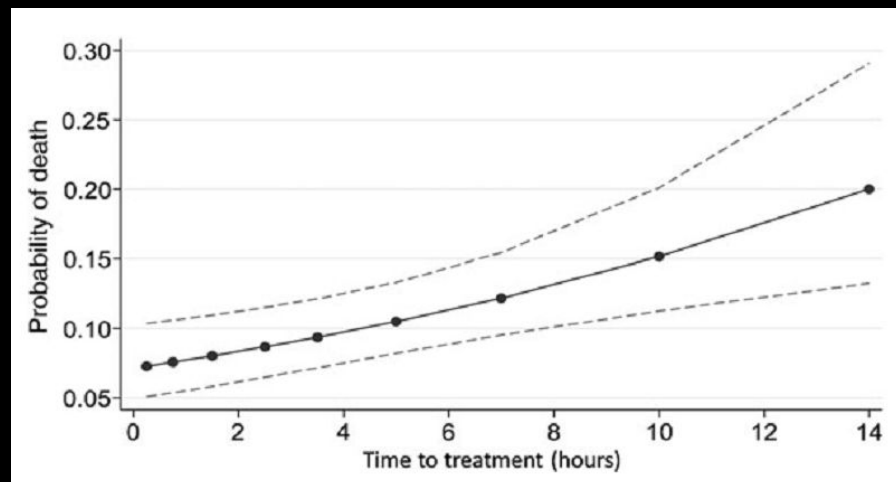
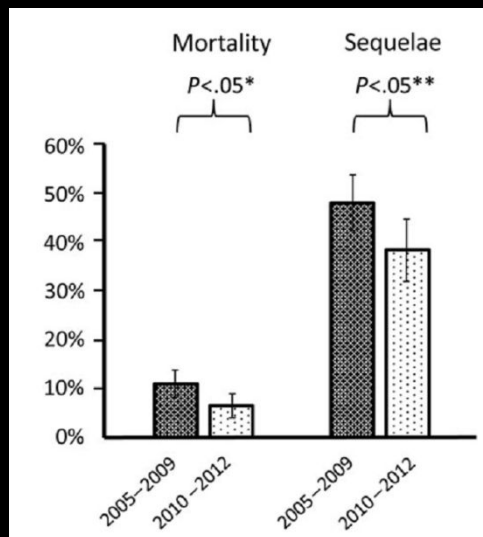
- Очаговым неврологическим дефицитом (исключая парезы черепных нервов)
- Впервые возникшими судорогами
- Выраженным нарушением уровня сознания (ШКГ<10)
- Тяжелым иммунодефицитным состоянием

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

- Другие (относительные) противопоказания к выполнению ЛП:
 - Тяжелые расстройства коагуляции
 - Инфекция в области предполагаемой ЛП
 - Нестабильность гемодинамики (септический шок)

Насколько необходима нейровизуализация перед ЛП при нарушении уровня сознания?

- Пересмотр практических рекомендаций по лечению бактериального менингита в Швеции в 2009 г.: нарушение уровня сознания исключено из противопоказаний к ЛП
- Сравнение когорты пациентов 2005-2009 г.г. и 2010-2012 г.г.
- Во второй период лечение начиналось на 1,6 часа раньше
- В 2010-2012 г.г. летальность была меньше (6,9% против 11,7%), риск осложнений также снизился (38% против 49%)
- Задержка назначения АБ существенно увеличивала риск неблагоприятного исхода, в среднем, на 12,6% на каждый час задержки назначения антибиотика



Когда должны быть выполнена ЛП у пациентов, получающих антикоагулянты / антиагреганты?

- Если пациент на профилактической дозе низкомолекулярных гепаринов (НМГ) - ЛП должна проводиться не ранее 12 ч после введения последней дозы НМГ
- Инициация терапии НМГ в профилактической дозе – не ранее 4 ч от момента осуществления ЛП
- Если пациент на терапевтической дозе НМГ – ЛП должна проводиться не ранее 24 ч после введения последней дозы НМГ
- Нефракционированный гепарин в терапевтической дозе внутривенно может быть введен уже через 1 ч после ЛП
- У пациентов на варфарине ЛП не должна осуществляться пока МНО не станет $\leq 1,4$
- У пациентов, получающих аспирин, нет противопоказаний к ЛП
- У пациентов на клопидогреле ЛП должна быть отсрочена на 7 дней или пока не введены десмопрессин или трансфузия тромбоцитов
- У пациентов с тромбоцитопенией ЛП не должна выполняться при уровне тромбоцитов $< 40 \times 10^9/\text{л}$ или при их стремительном падении

Время введения первой дозы антибиотика при ВБМ

- 2 проспективных и 6 ретроспективных исследований, оценивающих эффект времени первого введения АБ на клинические исходы при ВБМ
- Вывод всех работ: **задержка назначения АБ при ВБМ строго коррелирует с вероятностью неблагоприятного исхода**

Aronin S. et al. Ann Intern Med 1998; 129:862

Proulx N. et al. QJM 2005; 98:291

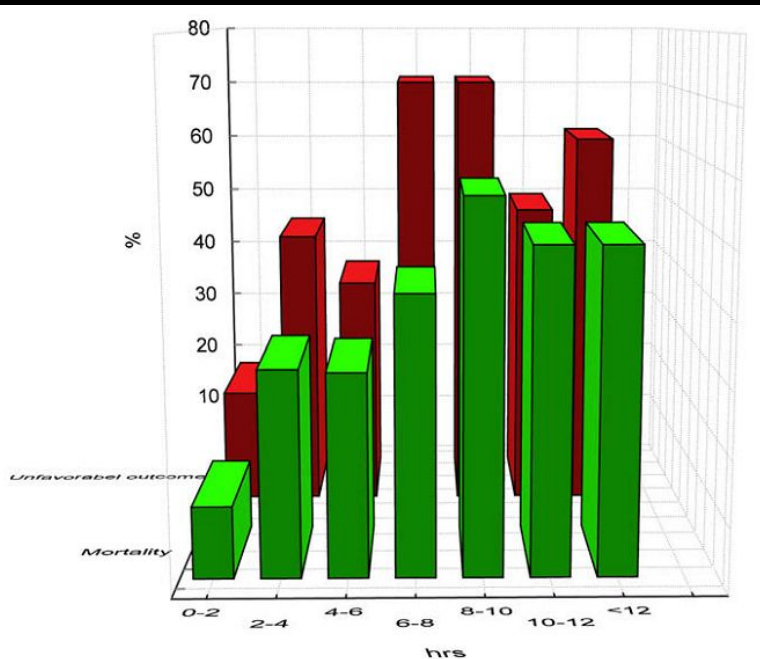


Figure 2 Rate of mortality and unfavourable outcome according to the treatment delay in time interval in acute bacterial meningitis.

Table 3 Multivariate analysis of unfavourable outcome in adult bacterial meningitis ($n = 113$)

Independent variable	OR	95% CI	p value
AB ^a delay	1.09/h	1.01–1.19	0.035
Risk factors ^b	1.55	0.997–2.41	0.052
Coma	1.58	0.88–2.86	0.13
No steroid therapy	1.52	0.82–2.79	0.18
Non-meningococcal	2.07	0.69–6.18	0.19
Age	1.02/year	0.99–1.48	0.19

^a AB = antibiotic.

^b Malignancy, diabetes or alcoholism.

Koster-Rasmussen R. et al. Journal of infection 2008; 57:449

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

Класс А Настоятельно рекомендуется начать антибактериальную терапию как можно раньше у пациентов с острым бактериальным менингитом. **Время до введения антибиотика не должно превышать 1 часа.** В случаях, когда осуществление ЛП задерживается, например, вследствие выполнения нейровизуализации, эмпирическая терапия должна быть инициирована немедленно на основании клинического предположения, даже если окончательный диагноз не установлен.



Этиотропная терапия внебольничного бактериального менингита

Эмпирическая антибактериальная терапия ВБМ определяется:

Возрастом пациента

Эпидемиологией
антибиотикорезистентности
ключевых возбудителей ВБМ в
регионе

Факторами риска, сопутствующей
патологией либо инвазивными
вмешательствами,
ассоциированными с более
редкими возбудителями ВБМ

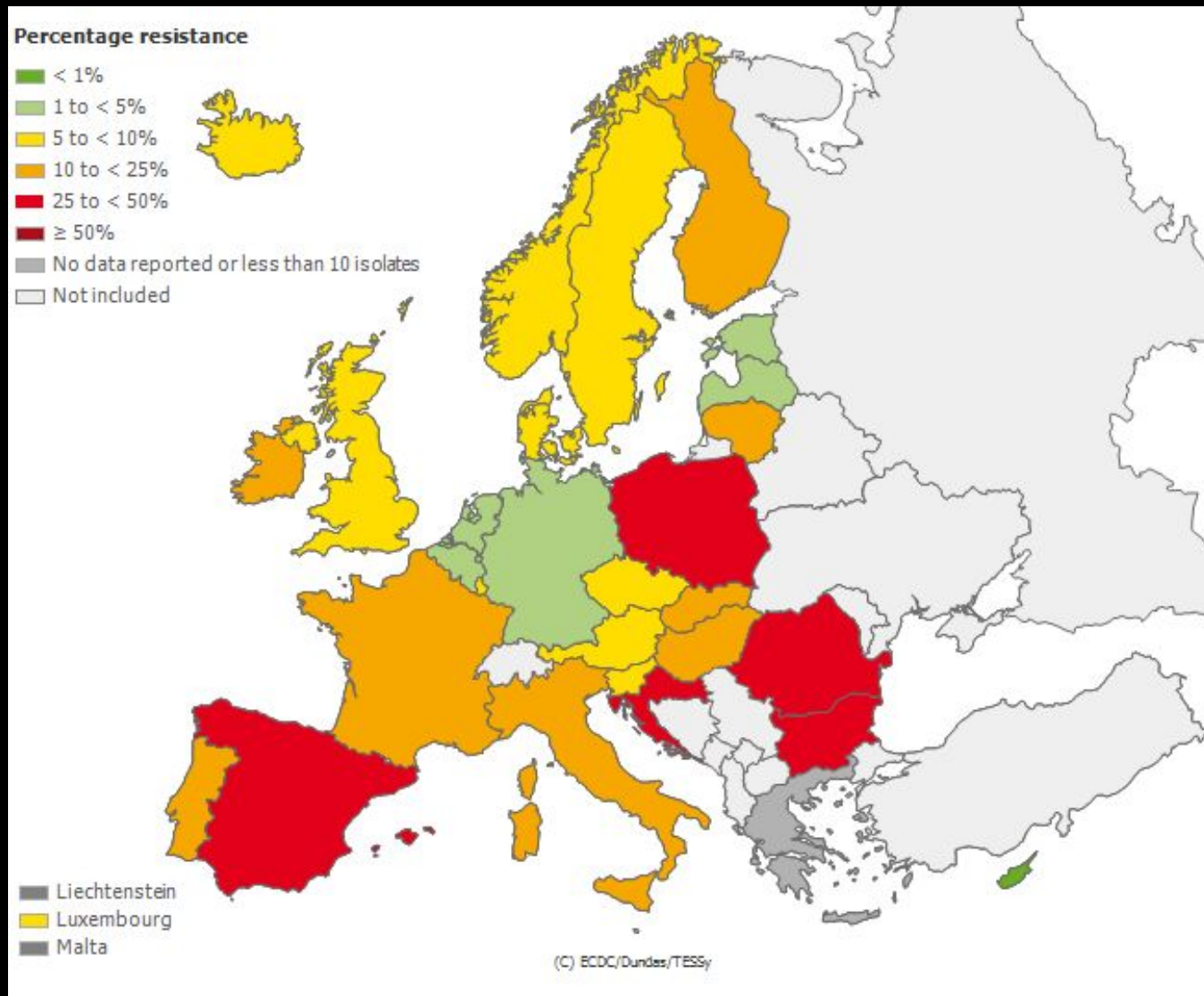
Эмпирическая антибактериальная терапия ВБМ

Группа пациентов	Стандартная терапия		Режимы дозирования
	<i>S.pneumoniae</i> со сниженной чувствительностью к пенициллину	<i>S.pneumoniae</i> с природной чувствительностью к пенициллину	Цефтриаксон 2 г каждые 12 ч или 4 г каждые 24 ч Цефотаксим 2,0 г каждые 4-6 ч
Взрослые от 18 до 50 лет	Цефотаксим или цефтриаксон + ванкомицин или рифампицин	Цефотаксим или цефтриаксон	Ванкомицин 10-20 мг/кг каждые 8-12 ч до достижения остаточной сывороточной концентрации 15-20 мкг/мл
Взрослые старше 50 лет или от 18 до 50 лет + факторы риска <i>L.monocytogenes</i>	Цефотаксим или цефтриаксон + ванкомицин или рифампицин + ампициллин или пенициллин	Цефотаксим или цефтриаксон + ампициллин или пенициллин	Рифампицин 300 мг каждые 12 ч Ампициллин 2 г каждые 4 ч

Этиотропная терапия внебольничного пневмококкового бактериального менингита

Микроорганизм	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Длительность терапии
<i>S.pneumoniae</i>			
Чувствительный к пенициллину (МПК < 0,1 мкг/мл)	Пенициллин или амоксциллин/ ампициллин	Цефтриаксон, цефотаксим, хлорамфеникол	10-14 дней
Резистентный к пенициллину (МПК > 0,1 мкг/мл), чувствительный к цефалоспорином III поколения (МПК < 2 мкг/мл)	Цефтриаксон или цефотаксим	Цефепим, меропенем, моксифлоксацин ^b	
Резистентный к цефалоспорином III поколения (МПК ≥ 2 мкг/мл)	Ванкомицин + рифампицин, или ванкомицин + цефтриаксон или цефотаксим, или рифампицин + цефтриаксон или цефотаксим	Ванкомицин + моксифлоксацин, линезолид	

Частота инвазивных *S.pneumoniae* в Европе в 2014 г. (пенициллин I+R)



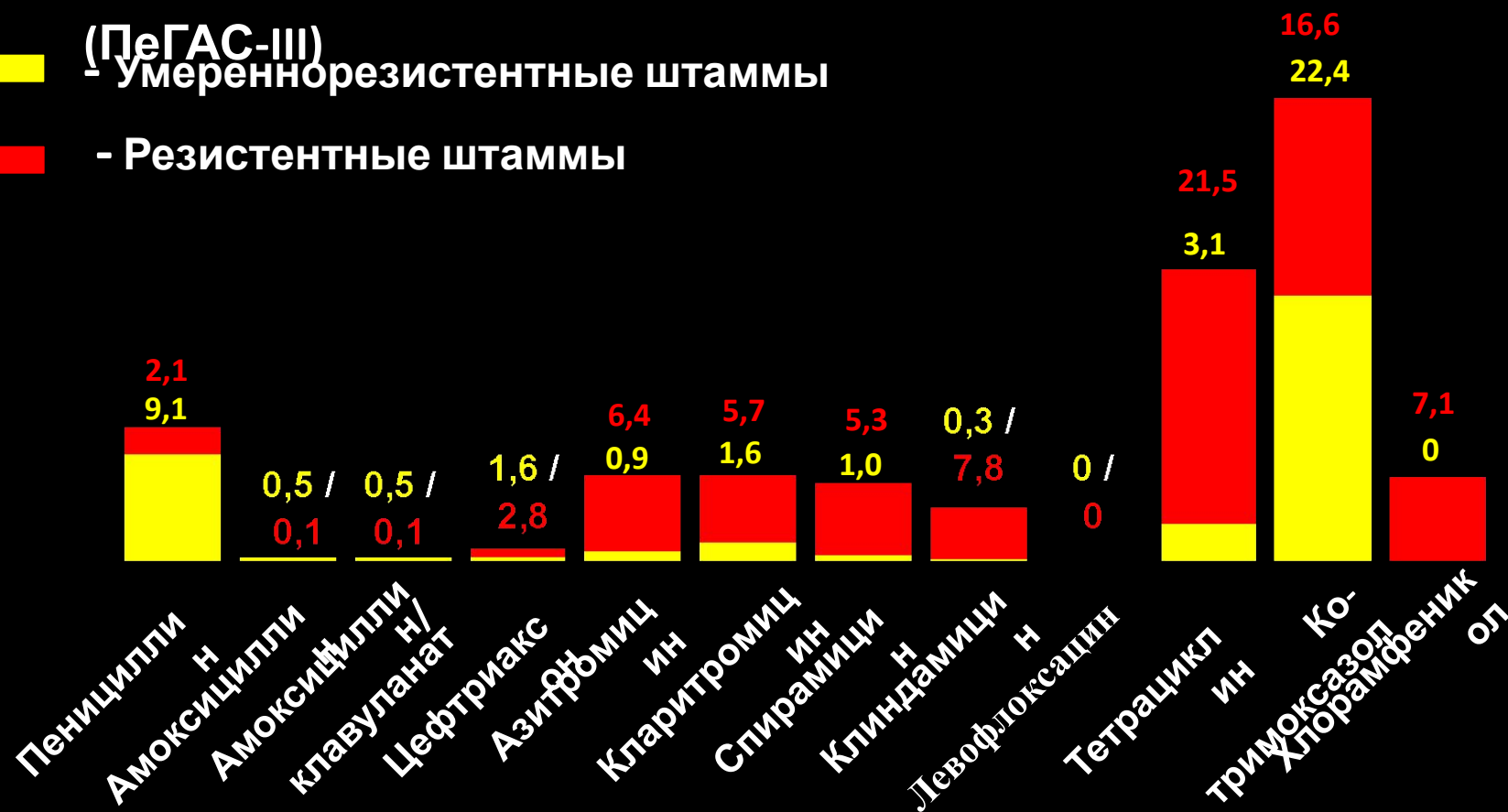
Частота (%) умереннорезистентных и резистентных *S. pneumoniae* (2007-2009 гг.)

Число штаммов – 715

(ПегАС-III)

■ - Умереннорезистентные штаммы

■ - Резистентные штаммы



Пневмококковый менингит: этиотропная терапия

- До определения чувствительности *S.pneumoniae* к бензилпенициллину и ЦС III терапия должна основываться на региональных данных об антибиотикорезистентности микроорганизма
- Нет клинических исследований, сравнивающих эффективность добавления к цефтриаксону рифампицина и/или ванкомицина при менингите, вызванном *S.pneumoniae* со сниженной чувствительностью к бета-лактамам
- Рекомендуется **использовать сочетание ЦС III с ванкомицином или рифампицином в случаях сниженной антибиотикочувствительности *S.pneumoniae* (мнение экспертов)**
- Длительность АБТ – 10-14 дней

Rifampin use in acute community-acquired meningitis in intensive care units: the French retrospective cohort ACAM-ICU study

Bretonnière et al. *Critical Care* (2015) 19:303

Cédric Bretonnière^{1,2*} , Mathieu Jozwiak^{1,3}, Christophe Girault^{4,5}, Pascal Beuret⁶, Jean-Louis Trouillet⁷, Nadia Anguel³, Jocelyne Caillon^{2,8}, Gilles Potel^{2,9}, Daniel Villers¹, David Boutoille^{2,10} and Christophe Guitton¹

- 157 пациентов с ВБМ, летальность в ОРИТ 15%
- 32 пациента получили ЦС III + рифампин
- Добавление рифампина в первые 24 ч госпитализации может быть ассоциировано с уменьшением летальности в ОРИТ (нужны дополнительные исследования)

Table 2 Correlation between ICU mortality and rifampin treatment in critically ill patients admitted with bacterial meningitis					
Rifampin use	Non-survivors		Survivors		p Value
Entire population	n=23		n=134		
Rifampin during hospitalization	2/23	8.7 %	30/134	22.4 %	NS
Rifampin during first 48 h of hospitalization	1/23	4.3 %	23/134	17.2 %	NS
Rifampin during first 24 h of hospitalization	0/23	0.0 %	19/134	14.2 %	0.078
<i>Streptococcus pneumoniae</i> meningitis	n=18		n=58		
Rifampin during hospitalization	2/18	11.1 %	18/58	31.0 %	NS
Rifampin during first 48 h of hospitalization	1/18	5.6 %	15/58	25.9 %	0.097
Rifampin during first 24 h of hospitalization	0/18	0.0 %	13/58	22.4 %	0.031

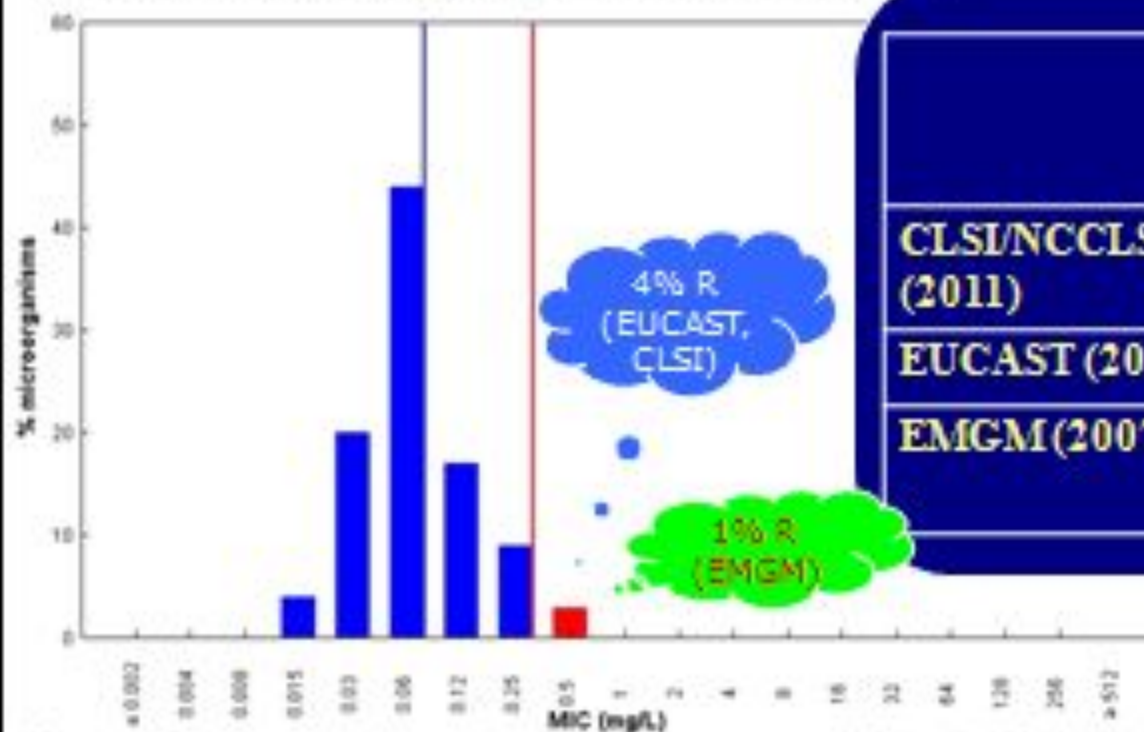
Этиотропная терапия других ВБМ

Микроорганизм	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Длительность терапии
N.meningitidis			
Чувствительная к пенициллину (МПК < 0,1 мкг/мл)	Пенициллин или амоксициллин/ампициллин	Цефтриаксон, цефотаксим, хлорамфеникол	7 дней
Резистентная к пенициллину (МПК ≥ 0,1 мкг/мл)	Цефтриаксон или цефотаксим	Цефепим, меропенем, ципрофлоксацин или хлорамфеникол	
L.monocytogenes	Ампициллин, пенициллин G	Триметоприм/ сульфаметоксазол, моксифлоксацин, меропенем, линезолид	По меньшей мере 21 день
H.influenzae			
Не продуцирующая бета-лактамазу	Амоксициллин или ампициллин	Цефтриаксон, цефотаксим или хлорамфеникол	7-10 дней
Продуцирующая бета-лактамазу	Цефтриаксон или цефотаксим	Цефепим, ципрофлоксацин, хлорамфеникол	
Не продуцирующая бета-лактамазу, резистентная к ампициллину	Цефтриаксон или цефотаксим + меропенем	Ципрофлоксацин	

Резистентность *N.meningitidis* к бензилпенициллину

Benzylpenicillin / *Neisseria meningitidis*
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2012-03-05

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be



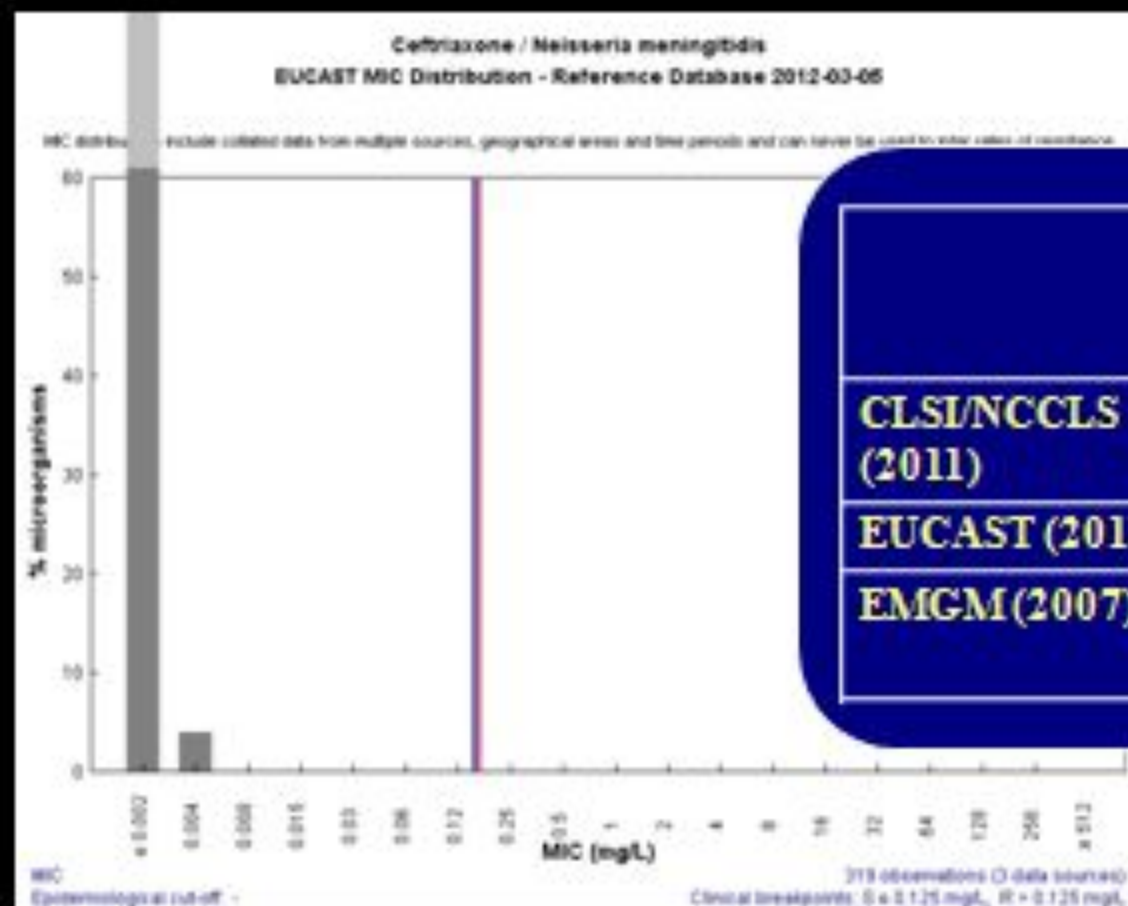
MIC
Epidemiological cut-off WT = 0.25 mg/L

2008 observations (16 data sources)
Clinical breakpoints: S = 0.064 mg/L, R = 0.25 mg/L

	МИК (мг/л)		
	S	I	R
CLSI/NCCLS (2011)	$\leq 0,06$	0,12-0,25	$\geq 0,5$
EUCAST (2011)	$\leq 0,064$		$> 0,25$
EMGM (2007)	$\leq 0,06$	$> 0,6$ до < 1	≥ 1

Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 21 informational suppl. 2011
EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 1.3 2011-01-05
V'azquez JA. FEMS Microbiol Rev 2007; 37:97-100

Резистентность *N.meningitidis* к цефтриаксону



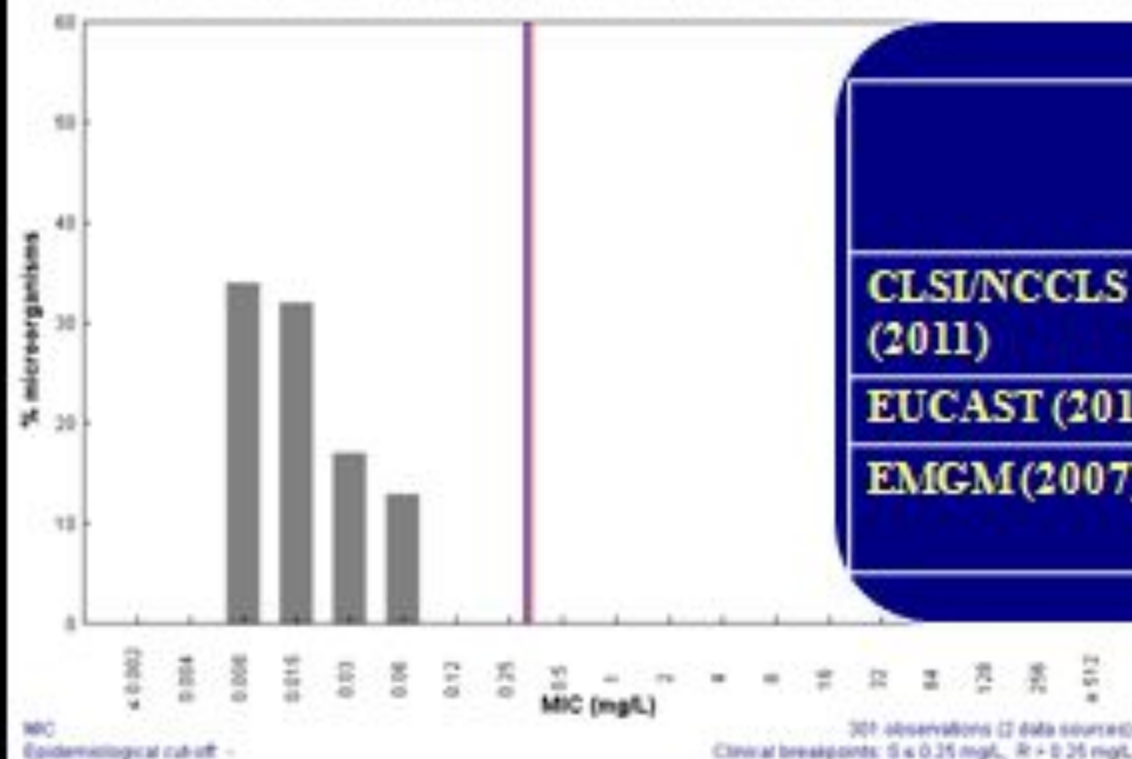
	МПК (мг/л)		
	S	I	R
CLSI/NCCLS (2011)	≤ 0,12		
EUCAST (2011)	≤ 0,125		> 0,125
EMGM (2007)	≤ 0,12		

Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 21 informational suppl. 2011
EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 1.3 2011-01-05
V'azquez JA. FEMS Microbiol Rev 2007; 37:97-100

Резистентность *N.meningitidis* к меропенему

Meropenem / *Neisseria meningitidis*
EUCAST MIC Distribution - Reference Database 2012-03-05

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



	МИК (мг/л)		
	S	I	R
CLSI/NCCLS (2011)	≤ 0,25		
EUCAST (2011)	≤ 0,25		> 0,25
EMGM (2007)	-	-	-

Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 21 informational suppl. 2011
EUCAST Clinical Breakpoint Table v. 1.3 2011-01-05
V'azquez JA. FEMS Microbiol Rev 2007; 37:97-100

Менингококковый менингит: этиотропная терапия

- В ряде регионов Европы продолжается рост снижения чувствительности *N.meningitidis* к пенициллину
- По данным литературы большинство пациентов со сниженной чувствительностью *N.meningitidis* к пенициллину хорошо отвечают на терапию данным антибиотиком
- Испания, 213 детей с менингококковым менингитом:
 - Сниженная чувствительность *N.meningitidis* к пенициллину ассоциирована с неблагоприятным исходом или последствиями (60% vs 32%, $p=0,004$)

Luaces C. et al. Acta Paediatrica 1997; 86:26

В случае предполагаемой сниженной чувствительности *N.meningitidis* к пенициллину в регионе антибиотиком выбора должен быть ЦС III до получения результатов определения антибиотикочувствительности.

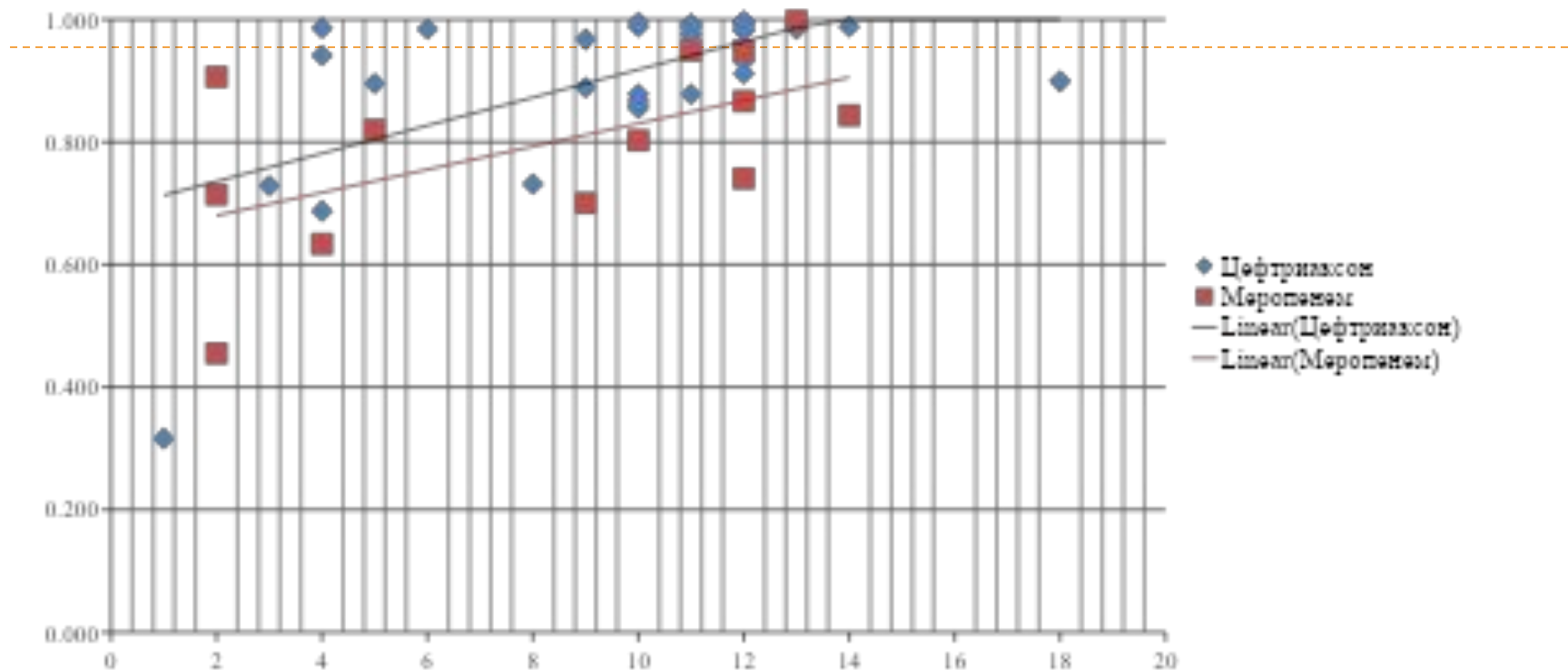
Рекомендуемая длительность антибактериальной терапии – 7 дней.

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ III VS МЕРОПЕНЕМ

- Сравнение эффективности этиотропной терапии ЦС III против меропенема проводилось у 62 пациентов
- Оценивались следующие исходы антибактериальной терапии:
 - Клиническая эффективность этиотропной терапии
 - Общая длительность госпитализации и длительность госпитализации в ОРИТ
 - Выраженность санации ЦСЖ
- Клиническая эффективность терапии и длительность госпитализации в ОРИТ сопоставимы в двух группах ($p=0,431$ и $p=0,397$, соответственно)
- Общая длительность госпитализации существенно удлинялась в группе терапии меропенемом ($p=0,028$):
 - Медиана длительности госпитализации при терапии цефтриаксоном 17,0 дней (25-75 перцентили – 14,0-20,0 дней), при терапии меропенемом 23,0 дня (25-75 перцентили – 16,8-28,0 дней)
 - При раздельном анализе подгрупп пациентов, которые госпитализировались в ОРИТ, и которые госпитализировались в другие отделения клиники, данный эффект был выраженным только в подгруппе пациентов ОРИТ ($p=0,007$, для пациентов не ОРИТ $p=0,961$)
 - Меропенем одинаково часто назначался пациентам ОРИТ и не ОРИТ, а исходная тяжесть пациентов в двух группах АБТ была сопоставимой

ЦЕФАЛОСПОРИНЫ III VS МЕРОПЕНЕМ: СКОРОСТЬ САНАЦИИ ЦСЖ

Выраженность санации ЦСЖ в долях в зависимости от антибиотика и длительности АБТ



Выраженность санации ЦСЖ: отношение разницы в лейкоцитозе между первой и второй ЛП к лейкоцитозу в первой ЛП; логарифмические кривые построены методом аппроксимации

Выраженность санации ЦСЖ статистически значимо меньше в группе меропенема по сравнению с группой ЦС III ($p=0,003$):

- Медиана выраженности санации в группе ЦС III 0,98 (25-75 перцентили 0,88-0,99)
- Медиана выраженности санации в группе меропенема 0,82 (25-75 перцентили 0,71-0,93)

Вывод: меропенем не имеет преимуществ перед цефалоспоридами III поколения при лечении ВБМ и, напротив, может ухудшать результаты терапии данного состояния

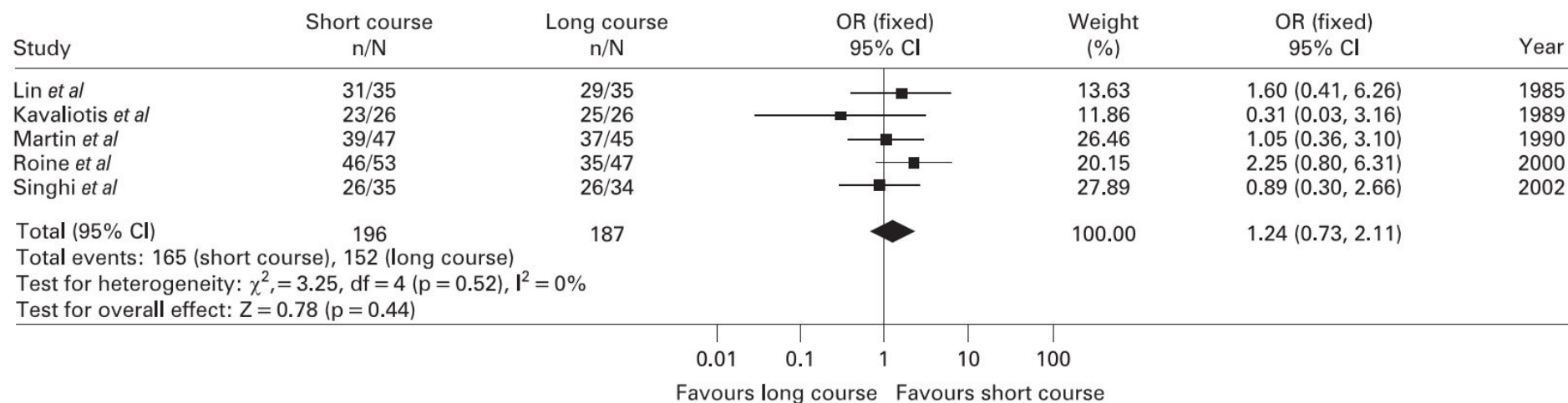
Терапия листериозных поражений ЦНС: общие принципы

- *L.monocytogenes* ПРИРОДНО РЕЗИСТЕНТНА к цефалоспорином всех поколений $\Rightarrow$ у всех пациентов с бактериальным менингитом младше 3 месяцев и старше 50 лет, пациентов с факторами риска инвазивного листериоза к терапии ЦС III добавляем антибиотик с антилистериозной активностью либо стартуем с меропенема в монотерапии
- Препараты выбора — ампициллин $\pm$ гентамицин или пенициллин $\pm$ гентамицин, альтернатива — ко-тримоксазол, меропенем, линезолид, моксифлоксацин
- Все АБ даем в максимальных дозах, как на любой другой бактериальный менингит, при ЛЮБОЙ форме листериоза (с учетом высокого сродства микроорганизма к ЦНС)
- Менингиты и менингоэнцефалиты лечим не менее 3 недель, ромбэнцефалиты и абсцессы мозга — не менее 6 недель с последующим МРТ-контролем

Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children

Arch Dis Child 2009;**94**:607–614

D E Karageorgopoulos,¹ P E Valkimadi,¹ A Kapaskelis,^{1,2} P I Rafailidis,^{1,2} M E Falagas^{1,2,3}



- Мета-анализ, 5 РКИ, дети 3 недель – 16 лет с ВБМ
- Короткие курсы АБТ (4-7 дней) против более длительных АБТ (7-14 дней)
- Несмотря на отсутствие разницы между клиническими исходами и частотой неблагоприятных событий в двух изучаемых группах, **на сегодняшний день недостаточно убедительных данных, чтобы использовать короткие курсы АБТ при ВБМ – нужны дополнительные исследования**

Рекомендуемая длительность терапии ВБМ

Возбудитель	Длительность терапии, сут
<i>N.meningitidis</i>	7 дней
<i>H.influenzae</i>	7-10 дней
<i>S.pneumoniae</i>	10-14 дней
<i>L.monocytogenes</i>	По меньшей мере 21 день
<i>S.aureus</i>	По меньшей мере 14 дней
<i>S. agalactiae</i> (стрептококки группы В)	14-21 день
<i>Enterobacteriaceae</i>	21-28 дней

Дозы антимикробных препаратов для лечения ВБМ у взрослых

Препарат	Суточная доза, в/в	Интервалы между введениями, ч
Бензилпенициллин	24 млн ЕД	4
Ампициллин	12 г	4
Цефотаксим	12 г	6
Цефтриаксон	4 г	12
Меропенем	6 г	8
Хлорамфеникол	4 г	6
Ванкомицин		8-12
Ко-тримоксазол	10-20 мг/кг (по триметроприму)	6-12

Инtrateкальное введение АБ не является рутинной процедурой и в большинстве клинических ситуаций должно избегаться!!!

Показания:

- Применение АБ с плохой проницаемостью через ГЭБ даже при воспалении
- Необходимость в АБТ, обладающей высокой токсичностью при системном введении в дозах, требующихся для терапии инфекций ЦНС

*Как правило, это терапия
нозокомиальных
менингитов*

Таблица 7. Рекомендуемые дозы антимикробных препаратов для интравентрикулярного введения (А-III)

Препарат	Суточная доза, мг
Ванкомицин	5–20 ^a
Гентамицин	1–8 ^b
Тобрамицин	5–20
Амикацин	5–50 ^c
Полимиксин В	5 ^d
Колистин	10
Хинупристин/дальфопристин	2–5
Тейкопланин	5–40 ^e

Примечание. Отсутствуют специфические данные, определяющие точную дозу антимикробного препарата для интравентрикулярного введения.

^a В большинстве исследований использовались дозы 10 или 20 мг.

^b Обычно 1–2 мг для новорожденных и детей и 4–8 мг для взрослых.

^c Обычно 30 мг.

^d У детей 2 мг.

^e Дозирование по 5–10 мг каждые 48–72 ч (одно исследование) [137].

Класс А Рекомендуемая эмпирическая терапия для пациентов с бактериальным менингитом должна основываться на их возрасте и частоте распространения локальной резистентности этиологически значимых возбудителей к антибиотикам

Класс А Рекомендуемая этиотропная терапия для пациентов с бактериальным менингитом должна определяться паттернами чувствительности возбудителя к антибиотикам

Класс А Рекомендуемая терапия бактериального менингита для пациентов, у которых не выявлен этиологически значимый микроорганизм, должна проводиться эмпирически в течение минимум 2 недель

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

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



Интенсивная терапия пациентов с ВБМ

1. Специалисты по интенсивной терапии должны быть рано привлечены к оказанию помощи пациентам:

- Со стремительно прогрессирующей сыпью
- Признаками ишемии конечностей
- Нестабильностью сердечно-сосудистой системы
- Нарушениями кислотно-щелочного состояния
- Гипоксией
- Дыхательной недостаточностью
- Частыми судорожными пароксизмами

2. Следующие пациенты должны быть переведены в ОРИТ:

- Со стремительно прогрессирующей сыпью
- С баллом по ШКГ ≤ 12 (или со снижением от предыдущего значения более, чем на 2 балла)
- Требующие постоянного мониторинга или специфической поддержки функций внутренних органов
- С неконтролируемым судорожным синдромом

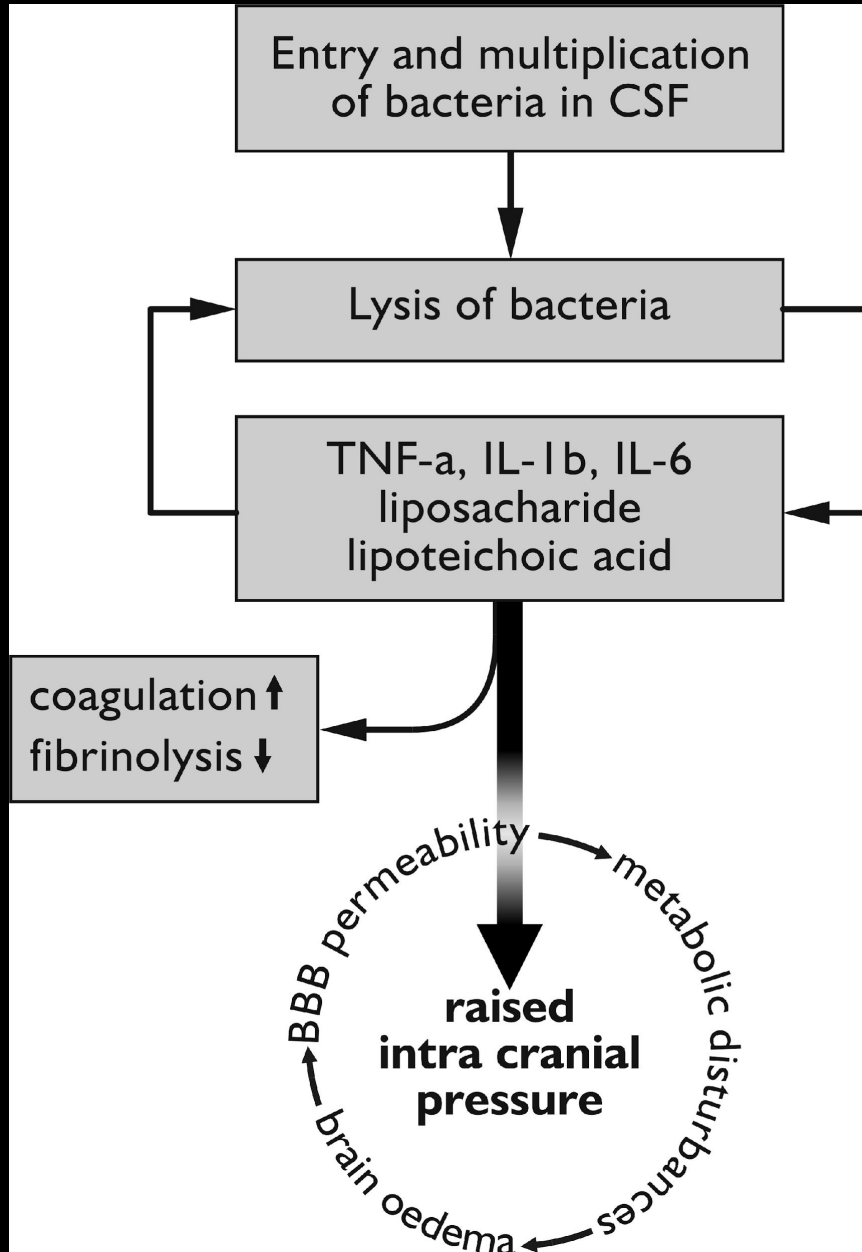
3. При значении ШКГ < 12 пациенты должны быть интубированы

4. Помощь пациентам с признаками сепсиса должна оказываться в ОРИТ



Адьювантная терапия внебольничного бактериального менингита

Роль ГКС при ВБМ

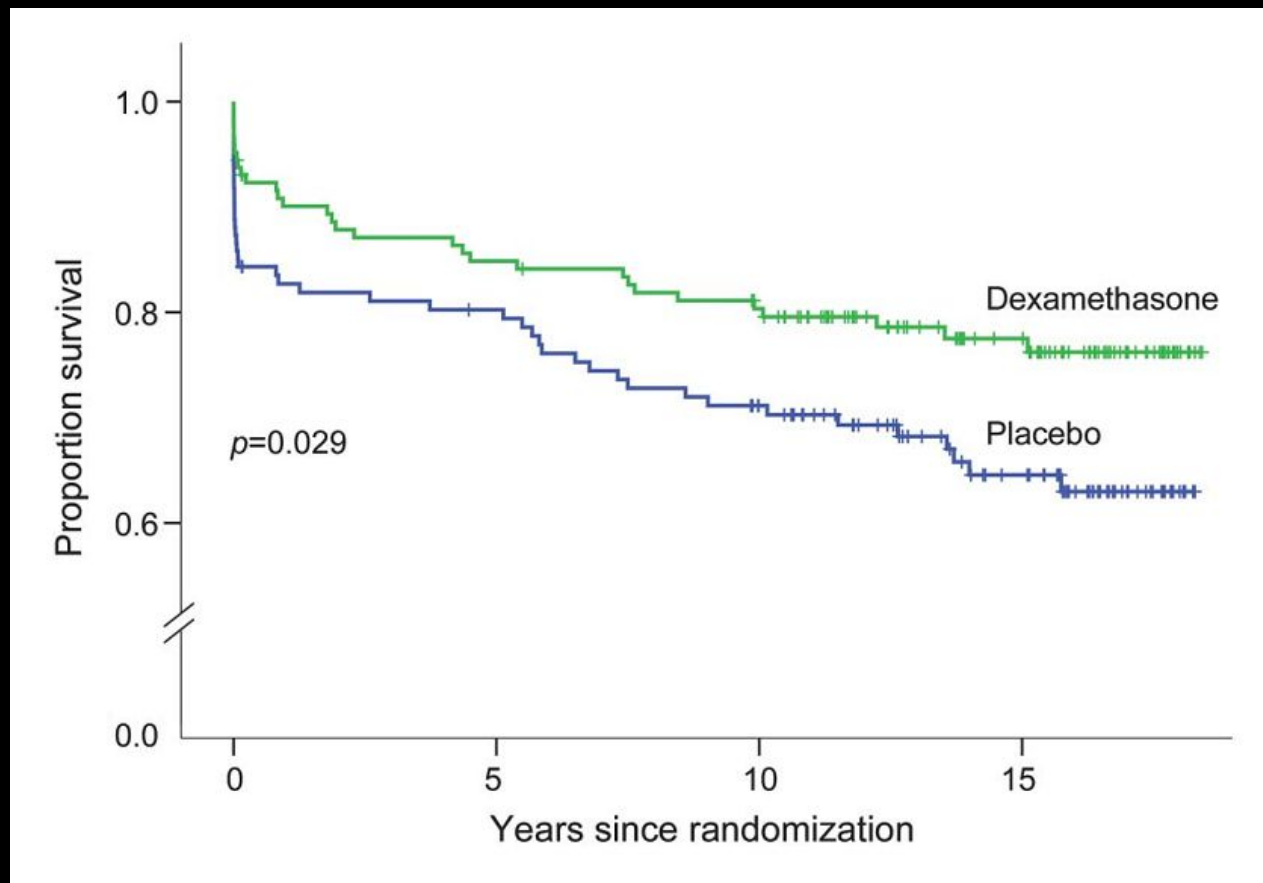


- Экспериментальные исследования на животных показывают ассоциацию неблагоприятного исхода при бактериальном менингите с выраженностью воспаления в субарахноидальном пространстве
- Иммуномодулирование воспаления при ВБМ может улучшить исход заболевания

Дексаметазон при ВБМ (1)

- Европейское РКИ: 301 взрослый
- Дексаметазон 40 мг/сут, 4 дня
- Старт перед / вместе с первой дозой антибиотика
- Неблагоприятный исход меньше в группе дексаметазона:
 - в целом – 15% против 25%, ОР 0,59 (95% ДИ 0,37-0,94)
 - преимущественно за счет подгруппы пневмококкового менингита - 26% против 52%, ОР 0,50 (95% ДИ 0,30-0,83)

Дексаметазон при ВБМ (2)



У взрослых пациентов с ВБМ выживаемость улучшается в острую фазу заболевания после инициации терапии дексаметазоном и сохраняется в дальнейшем

- Кокрановский систематический обзор, 2015 г.
- 25 РКИ, 4121 пациент (2511 детей, 1517 взрослых)
- 9 исследований в странах с низким уровнем дохода, 16 – в странах с высоким уровнем дохода
- Дексаметазон против плацебо
- Использование ГКС в целом статистически значимо **уменьшало вероятность потери слуха** (ОР 0,74, 95% ДИ 0,63-0,87) и **неврологические последствия** (ОР 0,83, 95% ДИ 0,69-1,00), но не влияло на летальность
- Подгрупповой анализ выявил **снижение летальности у пациентов с пневмококковым ВБМ**, но не с ВБМ иной этиологии
- Подгрупповой анализ не выявил каких-либо позитивных эффектов ГКС в исследованиях из стран с низким уровнем дохода

Уровень 1 Глюкокортикостероиды значительно уменьшают потерю 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 дохода. 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.

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.



До какого момента времени может быть начата терапия дексаметазоном, если пациент уже получает антибактериальную терапию?

Класс А Настоятельно рекомендуется начать терапию дексаметазоном вместе с первой дозой антибиотика

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



Нужно ли прекращать терапию дексаметазоном, если менингит не пневмококковой этиологии?

- В систематических обзорах польза показана при назначении дексаметазона при пневмококковом менингите и Hib-менингите
- Однако ряд исследований не показывают каких-либо негативных эффектов при продолжении терапии дексаметазоном против плацебо у лиц с ВБМ

Класс В Рекомендуется прекратить терапию дексаметазоном, если установлено, что пациент имеет менингит, не вызванный *S.pneumoniae* или *H.influenzae*, хотя некоторые эксперты считают, что адьювантная терапия должна быть продолжена вне зависимости от этиологически значимого микроорганизма

Другие методы адъювантной терапии ВБМ

Уровень 1 Текущие данные не поддерживают использование **глицерола** у взрослых с острым ВБМ. 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.

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

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

Другие методы адьювантной терапии ВБМ

Класс D Рутинная адьювантная терапия маннитолом, ацетаминофеном, противоэпилептическими средствами или гипертоническим натрия хлоридом не рекомендуется. Гипотермия и глицерол противопоказаны при бактериальном менингите

Класс C Использование мониторинга интракраниального давления / церебрального перфузионного давления может быть жизнеспасующим у определенных пациентов, однако не может быть рекомендована в качестве рутинной меры, так как отсутствуют прочные доказательства и могут быть осложнения

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



Осложнения
внебольничного
бактериального
менингита во время
госпитализации

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 ЛП и ЭЭГ.

Среди взрослых пациентов с бактериальным менингитом:

- 1/2 имеет очаговый неврологический дефицит во время острой фазы заболевания
- 1/3 развивает гемодинамическую или дыхательную недостаточность

van de Beek D et al. N Engl J Med 2004;351:1849

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

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

Частые осложнения бактериального менингита у взрослых

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

Профилактика внебольничного бактериального менингита

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

Antibiotic	Dose	Duration
Rifampicin	Child <3 months of age: 5 mg/kg twice a day orally Child ≥3 months to 12 years of 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	2 days
Ciprofloxacin	Adult >16 years: 500 mg oral Pregnancy: Do not use	Once
Ceftriaxone	Child <16 years: 125 mg intramuscular Adult ≥16 years: 250 mg intramuscular Pregnancy: 250 mg intramuscular (first choice during pregnancy)	Once

Риск менингококковой инфекции увеличивается в 400-800 раз у индивидуумов с тесными контактами с менингококковой инфекцией, с максимальным риском среди внутрисемейных контактов

Zalmanovich T. et al. Cochrane Database Syst Rev 2013; 10:CD004785

Тесный контакт — домочадцы, лица, посещающие детские дошкольные учреждения, лица, экспонированные секретом ротовой полости пациента с МКИ

Пациенты с менингококковой инфекций, получавшие лечение пенициллином, перед выпиской должны получить также АБ, эрадирующий носительство *N.meningitidis*

Класс А 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* тип В и *N.meningitidis*.

- Риск повторного эпизода пневмококкового менингита ~ 5%
- В случае рецидивирующего менингита, большинство пациентов имеют факторы риска (посттравматическую или постоперационную ликворею или иммунодефицитное состояние - спленэктомию, гипогаммаглобулинемию и т.д.)
- У 1/4 пациентов с рецидивирующим менингитом не обнаружено ни одного фактора риска

- Все пациенты с менингитом (любым!!!) должны быть обследованы на ВИЧ
- Все пациенты с двумя и более эпизодами пневмококкового или менингококкового менингита должны пройти соответствующее иммунологическое обследование
- Все пациенты, у которых в семейном анамнезе более одного случая менингококковой инфекции, должны пройти соответствующее иммунологическое обследование

The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults[☆]

Risk of invasive meningococcal disease in children and adults with HIV in England: a population-based cohort study

Ruth D. Simmons^{1*}, Peter Kirwan², Kazim Beebeejaun¹, Andrew Riordan³, Rav Borrow⁴, Marv E. Ramsay¹.

Valerie Delpech², Samuel Lattimore¹ and Shamez Ladhani¹

Simmons et al. *BMC Medicine* (2015) 13:297

- Анализ случаев инвазивной менингококковой инфекции в Великобритании в 2011-2013 гг.
- Частота инвазивной менингококковой инфекции среди пациентов с ВИЧ 6,6 на 100.000 по сравнению с 1,5 на 100.000 у ВИЧ-негативных пациентов (ОР 4,5, 95% ДИ 2,7-7,5)
- Все случаи инвазивной МКИ, кроме 1, - у лиц с ВИЧ старше 16 лет (риск выше в 22,7 раза по сравнению с ВИЧ-негативными взрослыми пациентами)



Наблюдение за
пациентами после
эпизода
внебольничного
бактериального
менингита

Потеря слуха

- Частое осложнение бактериального менингита:
 - 5-35% пациентов с бактериальным менингитом развивают нейросенсорную тугоухость, 4% - двустороннюю потерю слуха
 - при обследовании пациентов, перенесших пневмококковый менингит, включая пациентов, у которых не подозревали проблем со слухом, 54% пациентов имели аудиометрические свидетельства нарушения слуха
- Может выявляться на момент поступления пациента, в течение заболевания либо через 6-12 месяцев после эпизода менингита
- Методы диагностики потери слуха: отоакустическая эмиссия, речевая аудиометрия, аудиометрия вызванными потенциалами ствола мозга
- Важна своевременная постановка кохлеарных имплантов (развитие кохлеарного фиброза и кальцификации в дальнейшем уменьшают эффективность работы имплантов)

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

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.

Нейропсихологические последствия

- Дания, 155 пациентов после бактериального менингита, 72 пациента контрольной группы:
 - 32% имели когнитивный дефицит (наиболее часто когнитивное снижение) после эпизода бактериального менингита против 6% в контрольной группе

Hoogman M. et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:1092

- Германия, 59 пациентов после бактериального менингита, 30 пациентов контрольной группы:
 - 37% с бактериальным менингитом имели нарушения кратковременной памяти

Schmand B. et al. J Infect 2010; 61:330

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

Что может улучшить исходы пациентов с ВБМ?

- ✓ Как можно более ранняя клиническая диагностика на догоспитальном этапе
- ✓ Выбор оптимальных методов этиологической расшифровки диагноза
- ✓ Оптимизация терапевтической тактики ведения пациентов с ВБМ
 - как можно более ранняя антибактериальная терапия, правильный выбор антибиотика, режима дозирования, длительности терапии
 - своевременное назначение глюкокортикостероидов
 - адекватная дегидратационная терапия
- ✓ Своевременная диагностика осложнений и последствий ВБМ и их коррекция
- ✓ Внедрение стратегий вакцинопрофилактики, особенно, у групп риска по развитию ВБМ