

R. Nau

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА

Университет г. Гёттингена, Германия

В Германии случаи менингита и энцефалита регистрируются эпидемиологической службой. В 1988 г. в Республиканское министерство здравоохранения поступило 4301 сообщение об этих заболеваниях: 488 случаев менингококкового менингита, 1192 — бактериального менингита другой этиологии, 962 — вирусного менингоэнцефалита и 1659 — менингита и энцефалита другой этиологии (Pöhn, 1990). При этом, однако, надо принимать во внимание, что большое число случаев заболевания менингитом и энцефалитом остается недиагностированным и несообщенным, особенно при таких формах заболевания, как вирусные менингиты со стертым течением болезни, инфекционные заболевания центральной нервной системы как последствия черепно-мозговой травмы и нейрохирургических вмешательств, септические очаговые энцефалиты и инфекции центральной нервной системы в старческом возрасте с летальным исходом. Общая смертность при менингитах и энцефалитах составила 4,3%, при этом уровень смертности при менингококковом менингите была наиболее высокой (13,7%), а при вирусных менингоэнцефалитах — наиболее низкой (1,2%).

Опрос, проведенный Министерством социального обеспечения земли Нижняя Саксония в неврологических, терапевтических и педиатрических отделениях больниц Нижней Саксонии, только до определенной степени отражал истинную картину распространения заболевания. Согласно данным опроса, в 1987 г. имели место 107 случаев бактериального менингита у взрослых и подростков старше 14 лет. Чаще всего был диагностирован менингоэнцефалит, вызванный боррелиями (29 случаев), за ним по убывающей располагались менингиты или менингоэнцефалиты, вызванные пневмококками (14), менингококками (7) и листериями (7), и туберкулез центральной нервной системы (7). Менингит, вызванный боррелиями, имеющий в большинстве случаев подострое легкое течение, представляет собой особый случай менингита, в нашем сообщении мы не будем в последующем на нём останавливаться.

В нашем исследовании мы проводили ретроспективный анализ возбудителей менингита и энцефалита (52 пациента были инфицированы вне пределов клиники) и послеоперацион-

ных инфекций центральной нервной системы (n=92), зарегистрированных в течение последних 5 лет в неврологической и нейрохирургической университетских клиниках г. Гёттингена (Nau et al., 1993; Zysk et al., 1994). В тех случаях, когда пациенты заражались во внебольничных условиях менингитом или менингоэнцефалитом, эти заболевания чаще всего были вызваны пневмококком, менингококком или другими стрептококками. Коагулазанегативный стафилококк, *Staphylococcus aureus* и стрептококки являлись наиболее частыми возбудителями инфекционных заболеваний центральной нервной системы после нейрохирургических вмешательств.

На ранних стадиях бактериального менингита чаще всего наблюдаются повышение температуры, легкие головные боли, общее чувство недомогания и незначительные явления менингизма. Ведущими симптомами в клинической картине бактериального менингита в развернутой стадии являются головные боли, повышение температуры, признаки менингизма вплоть до опистотонуса и нарушения сознания. При этом отдельные симптомы могут отсутствовать (например, при менингизме у пациентов в коматозном состоянии, повышение температуры у пациентов с ослабленным иммунным ответом). На протяжении последних двух лет в нашей клинике мы наблюдали 3 пациентов с менингитом, вызванным пневмококками.

Пневмококки являются частой причиной менингита у пожилых людей, пациентов, страдающих алкоголизмом, перенесших спленэктомию, больных пневмонией, синуситом и другими заболеваниями, уже имеющимися до начала развития первых симптомов инфекционного заболевания центральной нервной системы. Пневмококки проникают в ликвор различными путями: иногда менингит развивается на почве воспаления легких посредством гематогенного распространения возбудителя. Вовлечение в воспалительный процесс центральной нервной системы может произойти при субоптимальном дозировании антибиотика при лечении пневмококковой пневмонии, например ципрофлоксацином (Bitschetal, 1997). Обычно пневмококки проникают в центральную нервную систему при распространении инфекционного процесса *per continuitatem* при

воспалениях среднего уха, носовых пазух и после переломов костей черепа. При костных дефектах основания черепа даже спустя годы после травмы может развиться инфекция центральной нервной системы. Молниеносное течение заболевания при клинической картине так называемого апурулентного (apurulent) менингита, при котором в ликворе отмечаются большое число бактерий, высокий лактат и общий белок в сочетании с незначительным числом лейкоцитов, ассоциируется с неблагоприятным для пациента прогнозом. Пневмококковый сепсис или пневмококковый менингит после спленэктомии протекает исключительно быстро и напоминает менингококковый сепсис. Смертность достигает приблизительно 50%. У больных после спленэктомии на протяжении всех последующих лет жизни наблюдается повышенный риск развития пневмококковой инфекции, угрожающей жизни, поэтому такие лица должны быть привиты.

Носоглотка является первичным очагом инфекции при менингококковом менингите и менингококковом сепсисе. Менингококки проникают в субарахноидальное пространство или непосредственно через *lamina cribrosa* или гематогенным путем при септицемии. Менингококковая инфекция может протекать как сепсис, без вовлечения в патологический процесс мягких мозговых оболочек. Менингококки поражают очень часто молодых, до развития заболевания здоровых людей и пациентов с (редкими) дефектами системы комплемента. В 50% всех случаев заболевания в продромальной фазе отмечаются признаки инфекции верхних дыхательных путей, но часто это заболевание начинается на фоне полного благополучия.

Течение заболевания и тяжесть менингококкового менингита и менингококкового сепсиса индивидуально варьируют. Из всех возбудителей бактериального менингита именно менингококки могут приводить к наиболее быстрому и трагическому течению болезни. Они способны пациента, бывшего до начала заболевания абсолютно здоровым, в течение нескольких часов привести к смерти. Незамедлительное начало лечения антибиотиками является единственным методом, при помощи которого врач может с уверенностью повлиять на течение молниеносного заболевания (Cartwright et al., 1992).

Есть мнение (Abbott et al., 1985), что большую часть больных нельзя спасти никакими способами уже на той стадии болезни, когда диагноз можно только предположить. При менингококковом менингите и менингококковом сепсисе в 50–70% случаев наблюдаются петехии, пурпура или конфлюирующие крово-

течения (Cartwright et al., 1992). Петехии встречаются и при менингитах, вызванных другими возбудителями (особенно стафилококками, эховирусами, реже пневмококками и *Haemophilus influenzae*). Заболевания, вызванные менингококками, характеризуются на ранних стадиях развитием септического шока с признаками коагулопатии потребления. Описанное под названием синдрома Ватерхауза—Фридрихсена заболевание *peracute* протекает с некрозами в надпочечниках и часто приводит к смертельному исходу в течение нескольких часов. Непосредственными причинами смертельного исхода при менингококковой инфекции, наряду с отеком мозга, часто являются нарушения сердечной деятельности — острый интерстициальный миокардит и тампонада сердечной сумки вследствие перикардита (Hardman, Earle, 1969; Morse et al., 1971).

*Listeria monocytogenes* может приводить к развитию большого числа различных заболеваний центральной нервной системы. Бактерии попадают в центральную нервную систему с током крови. До сих пор неизвестно, почему в 90% случаев развивается менингит, в 10% случаев — энцефалит ствола головного мозга и очень редко — абсцесс головного мозга. При менингите, вызванном листериями, значительно чаще, чем при менингококковом или пневмококковом менингитах, отмечают неврологические очаговые симптомы (Nau et al., 1990).

*Haemophilus influenzae* был в Германии наиболее частой причиной развития менингита у детей младше 5 лет. Заболевания взрослых являются раритетами (Schlech et al., 1985). В некоторых странах проведение прививок против *Haemophilus influenzae* типа Б (в Германии эта прививка широко рекомендуется) привело к решающему уменьшению частоты этого заболевания у детей.

Менингиты и энцефалиты, развивающиеся вследствие септически-эмболического распространения воспалительного процесса при очагах, расположенных вне головного мозга (чаще всего это эндокардиты), а также бактериальные инфекции центральной нервной системы, обусловленные черепно-мозговыми травмами и нейрохирургическими вмешательствами, сопровождаются самой разнообразной симптоматикой от минимальных неврологических и психических изменений вплоть до тяжелейших проявлений заболевания с нарушением сознания и развернутой картиной бактериального менингита. Врачи-неврологи встречаются чаще всего с инфекционными процессами, вызванными распространением возбудителя во внешние и внутренние ликворные пространства. Иногда проникновение возбудителя в субарахноид-

дальное пространство в рамках спондилодисцита или эпидурального спинального абсцесса может привести ко вторичному развитию менингита. Как правило, в этом случае менингит вызывается *Staphylococcus aureus*.

Туберкулезный менингит встречается в Германии не так уж и редко, как это предполагают: он составляет 5% от всех бактериальных менингитов, возникающих у взрослых больных. В связи с подострым течением это заболевание занимает особое место среди менингитов и энцефалитов и поэтому должно рассматриваться отдельно.

Как правило, клиническая симптоматика позволяет быстро установить диагноз менингита. Иногда у новорожденных и детей раннего грудного возраста, у больных с иммунной супрессией, у престарелых и пациентов в состоянии комы типичные признаки менингита могут отсутствовать. У коматозных пациентов, у которых причина коматозного состояния недостаточно ясна, должна проводиться диагностическая люмбальная пункция.

При подозрении на бактериальный менингит следует незамедлительно провести микробиологическую диагностику с исследованием культуры крови, анализом соскоба с носоглотки и дополнительных соскобов с очагов инфекции, имевшихся уже в наличии до начала развития явлений менингита, например при предшествовавшем воспалении среднего уха. Наличие в анализе периферической крови лейкоцитоза, сдвига влево, увеличения С-РБ, ускорение СОЭ свидетельствуют в пользу бактериальной и против вирусной природы инфекционного заболевания. У больных с нарушениями иммунной системы могут отсутствовать лейкоцитоз и сдвиг влево. Особое внимание должно уделяться признакам коагулопатии потребления, так как при их появлении необходимо незамедлительное проведение терапевтических мероприятий.

У больных, находящихся в бодрствующем состоянии, при отсутствии четко выраженных неврологических очаговых симптомов и стойкого соска зрительного нерва должен быть также незамедлительно проведен анализ ликвора. В случае сопорозного или коматозного состояния, отчетливо выраженной очаговой неврологической симптоматике в первую очередь следует провести компьютерную томографию головного мозга с целью выяснения, не опасно ли для данного пациента проведение пункции. В таком случае, для того чтобы избежать потери времени, лечение антибиотиками должно быть начато ещё до получения анализа ликвора (см. рис.). Если при краниальной компьютерной томографии выявляется тяжелый отек головного мозга, от проведения люмбальной пункции необходимо воздержаться.

Анализ ликвора позволяет дифференцировать бактериальный и вирусный менингоэнцефалит. Для бактериального менингита типичны увеличение числа лейкоцитов более чем 1000/мл, содержания общего белка более 1000 мг/л и лактата в ликворе. Но иногда, особенно при быстро протекающих септических картинах заболевания (менингококки, стрептококки у пациентов после спленэктомии) и у больных с иммуносупрессией, имеет место незначительное увеличение числа лейкоцитов в ликворе, в единичных случаях подчас и нормальное число лейкоцитов. Даже в случае проникновения бактерий в субарахноидальное пространство возможна постановка ошибочного диагноза.

Микроскопическое определение возбудителя бактериального менингита при помощи окраски по Граму позволяет сделать заключенные о виде бактерии, явившейся причиной заболевания. Диагностически решающим является рост бактерий в культуре ликвора, крови или секрете глотки, носа или ушей. Именно

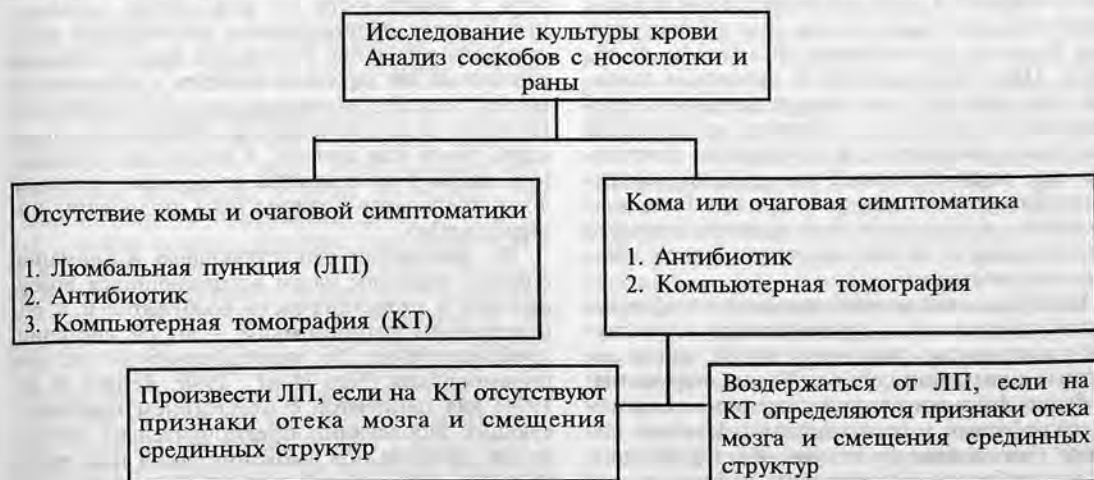


Рис. Диагностические и терапевтические подходы при подозрении на бактериальный менингит.

поэтому нельзя забывать о сборе крови и секторов ещё до начала лечения антибиотиками.

Для уточнения причины бактериального менингита необходимы проведение рентгенологического исследования легких, обследование оториноларингологом, компьютерная томография головного мозга у Pars petrosa o. temporalis и носовых пазух. Эти исследования позволяют выявить возможное, приводящее к развитию менингита воспаление легких, синусит, воспаление среднего уха, холестеатому, абсцесс головного мозга или такие осложнения, как абсцедирование, инфаркт головного мозга, флегмону головного мозга или гидроцефалию. При поиске изначального очага инфекции могут помочь дополнительные методы исследования, например эхокардиограмма.

Для доказательства наличия у больного энцефалита или ишемии, обусловленной васкулитом, метод ядерно-магнитного резонанса является более чувствительным, чем компьютерная томография, особенно в отношении ствола головного мозга. При помощи ядерно-магнитного резонанса можно, например, выявить энцефалитические очаги ствола головного мозга, вызванные листериями на ранних стадиях заболевания. На компьютерной томограмме эти нарушения или вообще не видны или определяются лишь на значительно более поздних стадиях заболевания. Для обнаружения ликворной фистулы наиболее чувствительным методом исследования рассматривается ликворная сцинтиграфия (Schicha et al., 1985).

Поступление пациента с подозрением на бактериальный менингит является неврологическим чрезвычайным случаем! Диагностика должна быть проведена в кратчайшие сроки с целью как можно более раннего начала лечения антибиотиками. При менингококковом сепсисе и менингококковом менингите смертность снижается, если парентеральная терапия антибиотиками была начата еще до поступления больного в стационар (Cartwright et al., 1992). При геморрагической экзантеме (петехии или пурпура) как свидетельстве менингококковой инфекции и наличии клинических симптомов менингита или сепсиса, замеченных еще службой скорой помощи, до поступления больного в стационар должна быть взята проба крови для бактериологического исследования и незамедлительно начато лечение антибиотиками.

Бактериальный менингит является инфекционным заболеванием, протекающим в замкнутом пространстве ликворных путей, когда защитные силы организма ослаблены, нарушены, особенно фагоцитоз и уничтожение возбудителя макрофагами и гранулоцитами. Именно поэтому целесообразно лечение бактериального менингита *in vivo* бактерицидно действующими антибиотиками. Запоздалое очищение ликвора приводит к увеличению числа поздних невро-

логических нарушений (Lebel, McCracken, 1989).

Чувствительность возбудителя к антибактериальным препаратам оценивается при помощи минимальной тормозящей концентрации *in vitro* (МТК) и минимальной бактерицидной концентрации *in vitro* (МБК). Концентрации в ликворе различных классов антибиотиков, находящиеся в пределах или несколько выше минимальной бактерицидной концентрации *in vitro* в исследованиях, проведенных на животных, действовали или бактериостатически или минимально бактерицидно (Tauber, Sande, 1990).

При ликворных концентрациях, превосходящих в 5–10 раз минимальную бактерицидную концентрацию *in vitro*, таких антибиотиков, как  $\beta$ -лактамы (Tauber et al., 1990), хинолоны (Nau et al., 1995) и аминогликозиды (Strausbaugh, Sande, 1979) достигались полумаксимальные уровни уничтожения возбудителя. При более высоких ликворных концентрациях повышается уровень уничтожения возбудителя, при максимальной активности антибиотика достигается процент уменьшения содержания возбудителя в ликворе вплоть до одной десятой процента в течение одного часа. Рифампицин действует *in vivo* и *in vitro* по отношению к пневмококку более бактерицидно, чем  $\beta$ -лактамы. (Nau et al., 1994).

Различные факторы влияют на различную активность антибиотиков *in vivo* и *in vitro*. Аминогликозиды и макролиды теряют свою активность в кислой среде, а цереброспинальная жидкость при бактериальном менингите имеет pH 6,7–7,1. Для уменьшения активности  $\beta$ -лактамов *in vivo* имеет значение также тот факт, что бактерии размножаются в цереброспинальной жидкости более медленно, чем в бактериальной культуре или крови (Tauber, Sande, 1990).

Предлагаемые нами антибиотики первого выбора в зависимости от возбудителя заболевания, а также альтернативные антибиотики представлены в таблице. Указанные дозы препаратов рассчитаны для взрослого пациента с нормальной массой тела без значительных нарушений функций почек или печени. При нарушениях функций почек или печени, а также при отклонении массы тела пациента от средних значений дозы препаратов должны быть подобраны индивидуально.

На основании существующего в Германии спектра наиболее часто встречающихся возбудителей и резистентности возбудителей к определенным антибиотикам — до 7% листерии, приблизительно 2% пенициллинрезистентных пневмококков (Nau et al., 1990; Reinert et al., 1994) для пациентов с отсутствием предшествующих заболеваний предпочтительна комбинация высоких доз амоксициллина или ампициллина, цефотаксима или цефтриаксона. При иммуносупрессии и/или наличии предшествовавших заболеваний, которые обуславливают

Таблица

Лечение наиболее часто встречающихся бактериальных инфекционных заболеваний центральной нервной системы у взрослых

Возбудители	Стандартная терапия (суточная доза)	Альтернативная терапия (суточная)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cefotaxim 3–6 раз × 2 г или Ceftriaxon <sup>4</sup> 2 раза × 2 г внутривенно	Penicillin 3–4 раза × 10 млн ед. или Ampicillin <sup>1</sup> 3–6 раз × 2 г внутривенно
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicillin G 3–4 раза × 10 млн. ед. или Ampicillin <sup>1</sup> 3–6 раз × 2 г внутривенно	Cefotaxim 3–6 раз × 2 г или Ceftriaxon <sup>4</sup> 2 раза × 2 г внутривенно
<i>Haemophilus influenzae</i>	Cefotaxim 3–6 раз × 2 г или Ceftriaxon <sup>4</sup> 2 раза × 2 г внутривенно	Ampicillin <sup>1</sup> 3–6 раз × 2 г внутривенно или Chloramphenicol 4 раза × 1 г внутривенно
Enterobakterien	Cefotaxim 3–6 раз × 2 г или Ceftriaxon <sup>4</sup> 2 раза × 2 г внутривенно	Piperacillin 3 раза × 6 г внутривенно в комбинации с препаратами, блокирующими β-лактамазу
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ampicillin <sup>1</sup> 3–6 раз × 2 г внутривенно	Cotrimoxazol 2 раза × 960 мг внутривенно Chloramphenicol 4 раза × 1 г внутривенно
<i>Staphylococcus aureus</i> epidermidis	Cefotaxim 3–6 раз × 2 г или Ceftriaxon <sup>4</sup> 2 раза × 2 г внутривенно + Rifampicin 1 раз × 600 мг внутривенно	Vancomycin <sup>3</sup> 2 раза × 1 г + Rifampicin 1 раз × 600 мг внутривенно или Rifampicin 1 раз × 600 мг + Teicoplanin <sup>3</sup> 1 раз × 400 мг внутривенно
Enterokokken	Ampicillin <sup>1</sup> 3–6 раз × 2 г внутривенно	Aminoglykosid <sup>2</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidim 3–6 раз × 2 г внутривенно	Aminoglykosid <sup>2</sup>
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Ceftriaxon <sup>4</sup> 1 раз × 2 г внутривенно	Ciprofloxacin 2–3 раза × 400 мг внутривенно Penicillin G 3 раза × 10 млн. ед. или Cefotaxim 3 раза × 2 г внутривенно
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Isoniazid 1 × 300–500 мг внутривенно + Rifampicin 1 раз × 10 мг/кг внутривенно + Pyrazinamid 30 мг/кг per os + Vitamin B <sub>6</sub> 100 мг/сут	при резистентности Streptomycin 15 мг/кг внутримышечно, Prothionamid 10 мг/кг per os, Ethambutol 1 раз × 20 мг/кг внутривенно

**Примечание.** <sup>1</sup> или amoxicillin в равной дозе (при применении амоксициллина необходимо одновременное достаточное введение жидкости); <sup>2</sup> общая суточная доза (например, 240 мг гентамицина у пациентов со здоровыми почками) может быть введена один раз в день; <sup>3</sup> vancomycin и teicoplanin можно применять также интратекально; <sup>4</sup> через несколько дней суточная доза должна быть уменьшена до 2 г × 1 раз в день.

определенный спектр возбудителя (например, стафилококки, энтеробактерии, псевдомонады), целесообразно комбинации аминопенициллина и цефалоспорины нового поколения, привлекает внимание наличие этого возбудителя, расширить или модифицировать (см. табл.).

Резистентные туберкулобациллы являются очень редким возбудителем в Германии. Поэтому туберкулезные менингиты инициально лечатся комбинацией трех препаратов изониазида, рифампицина и пирасинамида. При несложном течении пирасинамид отменяют через 3 месяца. Длительность лечения составляет 9 месяцев.

Рутинное применение кортикостероидов при бактериальном менингите у взрослых абсолютно несостоятельно. У детей использование дексаметазона до начала лечения антибиотиками снижало частоту нарушений слуха и появления поздних неврологических нарушений (Odió et al., 1991). Смертность оставалась на прежнем уровне. Кортикостероиды уменьшают пенетрацию гидрофильных антибиотиков в цереброспинальный ликвор и, возможно, приводят к увеличению нейрональных нарушений в *Gyrus dentatus der Formatio hippocampi* (Zysk et al., 1996). Мы применяем лечение кортикостероидами в настоящее время только у пациентов с нарушением сознания, при наличии тяжелого отека головного мозга или если его подозреваем у больных.

В первые дни заболевания больные с бактериальным менингитом умирают часто вследствие отека головного мозга или септического шока. В дальнейшем васкулит церебральных сосудов часто осложняет картину заболевания. Как поздние неврологические осложнения бактериального менингита чаще всего встречаются эпилептические приступы (приблизительно в 20% случаев), нарушения окуломоторики и парезы конечностей, а также расстройства психических функций (Schlech et al., 1985). У 54% обследованных нами пациентов при их выписке из клиники наблюдалось полное восстановление здоровья, у 17% — легкие дефекты и у 16% — тяжелые (согласно шкале исходов заболевания Глазго). 13% пациентов умерли (Zysk et al., 1994). Неврологические резидуальные симптомы наблюдались чаще всего при менингите, вызванном пневмококками. Приблизительно 10% всех детей, перенесших менингит, остаются глухими. У взрослых это осложнение встречается реже, чаще всего после менингита, вызванного пневмококками.

Смертность от бактериального менингита при заражении во внебольничных условиях составляет в Германии 10–25%. Особенно она высока при менингите, вызванном стафилококками, пневмококками, листериями, а также грамотрицательными палочками и туберкулобактериями.

Поступила 18.02.99.