

**ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ У НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ**

© К.М. Кубраков¹, В.М. Семенов¹, О.В. Маршалко², В.А. Мигунова³

УО Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
Витебск, Республика Беларусь (1)

Министерство здравоохранения Республики Беларусь,
Минск, Республика Беларусь (2)

УЗ Могилевская областная детская больница, Могилев, Республика Беларусь (3)

Гнойный менингит является одной из наиболее тяжелых форм воспалительных поражений головного мозга. Летальность при гнойных менингитах составляет 10,0-25,0%.

Цель. Изучить этиологическую структуру и резистентность к антибактериальным препаратам, оптимизировать алгоритм этиотропной терапии гнойных менингитов у пациентов неврологического профиля. **Материалы и методы.** В статье представлены данные об этиологии и резистентности возбудителей гнойного менингита у 54 (из них 28 мужчин; медиана возраста 47 (33,5; 58) лет) неврологических пациентов за 2010-2018 гг. Исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) включало общий, биохимический, бактериологический анализы, изучение уровня D-лактата. Идентификация микроорганизмов и определение резистентности к антибактериальной терапии выполнялась с помощью идентификационных тест-систем (ID) и стрипов (АТВ) на автоматическом микробиологическом анализаторе АТВ Expression (Bio Merieux, Франция). Также применяли комбинированный тест BD Directigen Meningitis Combo Test (Becton Dickinson, USA) для прямого количественного определения антигенов к *H. influenzae*, *S. Pneumoniae*, *N. meningitidis*, *E. coli*. Статистическая обработка результатов проведена с помощью Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США) с расчетом частоты признака, 95,0% доверительного интервала (95,0% ДИ), медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me [LQ; UQ]). **Результаты.** Установлено, что 83,33% случаев менингитов у неврологических пациентов представлены гнойными воспалительными процессами, что подтверждается результатами анализа ЦСЖ и уровнем D-лактата ($p < 0,05$) в нем. Высеваемость возбудителей из ЦСЖ составила 61,90% (95,0% ДИ 46,59-77,22%). При этом, микроорганизмы выделялись в монокультуре. Из выделенных патогенов грамположительная микрофлора составила 88,46% (95,0% ДИ 75,30-100,0%). Основными возбудителями гнойных менингитов в исследуемой выборке пациентов оказались *Str. pneumoniae* (34,62%) и *S. aureus* (26,92%); 96,15% выделенных штаммов чувствительны к наиболее часто применяемым антибактериальным препаратам для лечения менингитов. **Выводы.** Установлена этиологическая структура гнойных менингитов у пациентов неврологического профиля. Изучена резистентность возбудителей к антибактериальным препаратам. Оптимизирован алгоритм антибактериальной терапии.

Ключевые слова: менингит, неврология, антибиотики, антибактериальная терапия, внебольничная инфекция, пневмококк, золотистый стафилококк.



ETIOLOGICAL STRUCTURE AND ANTIBACTERIAL THERAPY OF PURULENT MENINGITIS IN NEUROLOGICAL PATIENTS

K.M. Kubrakov¹, V.M. Semenov¹, O.V. Marshalko², V.A. Migunova³

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus (1)

Ministry of Health Care of the Republic of Belarus, Minsk, Republic of Belarus (2)

Mogilev Regional Children's Hospital, Mogilev, Republic of Belarus (3)

Purulent meningitis is one of the most severe forms of inflammatory brain lesions. Mortality rate in purulent meningitis amounts 10.0-25.0%. **Aim.** To study the etiological structure and resistance to antibacterial drugs, to optimize the algorithm of etiotropic therapy of purulent meningitis in neurological patients. **Materials and Methods.** The data on etiology and resistance of causative agents of purulent meningitis in 54 neurological patients (28 of them are male; the average age is 47 (33.5; 58) years) for the period of 2010-2018 are presented in the article. The cerebrospinal fluid (CSF) study included general, biochemical, bacteriological analyses as well as the study of the D-lactate level. Identification of microorganisms and determination of resistance to antibacterial therapy was performed using identification test systems (ID) and strips (ATB) using the automatic microbiological analyzer ATB Expression (Bio Merieux, France). The combined test BD Directigen Meningitis Combo Test (Becton Dickinson, USA) was also used for the direct quantitative determination of antigens against *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *E. coli*. Statistical processing of the results was performed using Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., USA) with the calculation of the sign frequency, 95.0% confidence interval (95.0% CI), median, upper and lower quartiles (Me [LQ; UQ]). **Results.** 83.33% of meningitis cases in neurological patients have been established to be manifested by purulent inflammatory processes, which is confirmed by the results of the CSF analysis and the level of D-lactate ($p < 0.05$) in it. The inoculability of pathogens from CSF was 61.90% (95.0% CI 46.59-77.22%). At the same time, microorganisms were isolated in the monoculture. Gram-positive microflora constituted 88.46% (95.0% CI 75.30-100.0%) among the isolated pathogens. The main pathogens of purulent meningitis in the studied patients' sample were *Str. pneumoniae* (34.62%) and *S. aureus* (26.92%); 96.15% of the isolated strains are sensitive to the most commonly used antibacterial drugs to treat meningitis. **Conclusions.** The etiological structure of purulent meningitis in neurological patients has been established. The resistance of pathogens to antibacterial drugs has been studied. The algorithm of etiotropic antibacterial therapy has been optimized.

Keywords: meningitis, neurology, antibiotics, antibacterial therapy, community-acquired infection, *Pneumococcus*, *Staphylococcus aureus*.

Гнойные менингиты/менингоэнцефалиты (МЭ) полиэтиологичны и могут быть обусловлены большим количеством патогенных и условно-патогенных бактерий [1]. Этиология во многом определяется географической зоной, уровнем экономического развития, социально-гигиеническими условиями жизни, труда и быта различных возрастных групп населения, напряженностью эпидемиологической си-

туации в отношении основных возбудителей, организацией вакцинопрофилактики [1-3]. Достаточно высокая распространенность, сохраняющаяся высокая летальность (10,0-25,0%), тяжелые осложнения, такие как гидроцефалия, снижение слуха, очаговые дефициты, когнитивные нарушения (эти осложнения в совокупности – до 41,0-50,0%), сохраняют актуальность данной патологии и в наши дни [3-5].

Этиологической причиной подавляющего большинства первичных МЭ являются три основных возбудителя: *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* и *H. influenzae* [6,7]. Однако, удельный вклад каждого из них в развитие патологического процесса различается в разных регионах мира [5]. Как известно, пневмококковый и гемофильный МЭ характеризуются более тяжелым течением, высокими показателями летальности (до 70,0%), более частым развитием серьезных поздних осложнений [7-9].

Важно отметить, что до настоящего времени сведения о распространенности менингитов в мире носят обрывочный характер [8]. В нашей стране, как и в Российской Федерации, официально регистрируются только менингококковая инфекция. Сведения о менингите другой этиологии не имеют официального статуса и форм, а изучаются только в рамках проведения специально организованных научных исследований [10].

Пациенты с клинической картиной менингита обычно госпитализируются в инфекционную больницу, однако часто они направляются в неврологический стационар или в отделения реанимации и интенсивной терапии многопрофильных больниц в связи с трудностями своевременной постановки диагноза, а также тяжестью состояния. В результате, масштабы распространения менингита в стране неизвестны, недостаточно изучены эпидемиологические особенности, нет активной системы микробиологического подтверждения возбудителей [8].

Другой важной проблемой, на наш взгляд, является своевременность диагностики менингитов [3,8]. По мнению профессора Ю.Я. Венгерова с соавт. (2014), в стационаре исход болезни в значительной степени зависит именно от быстроты диагностики менингита и верификации его возбудителя [10]. Установление этиологии в ранние сроки заболевания определяет выбор рациональной терапии и организацию адекватных противоэпидемических мероприятий в окружении больного [11].

В Республике Беларусь мониторинг резистентности возбудителей МЭ чаще всего проводится локально при наличии микробиологических лабораторий в учреждениях здравоохранения. Анализа же на региональном и республиканском уровнях практически нет, за исключением сведений о *N. meningitidis*. Большая часть отечественных рекомендаций по лечению МЭ основана на данных зарубежных исследований, в первую очередь результатов мониторинга резистентности в Российской Федерации [7,11].

Таким образом, для разработки эффективных методов этиотропной терапии МЭ и сдерживания роста антибиотикорезистентности представляется актуальным проведение мониторинга возбудителей и определения резистентности основных патогенов МЭ.

Цель – изучить этиологическую структуру и антибиотикорезистентность возбудителей гнойных менингитов у пациентов, госпитализированных в неврологический стационар, оптимизировать схемы этиотропной терапии.

Материалы и методы

Клиническая характеристика пациентов

В УЗ Витебская областная клиническая больница с 2010 по сентябрь 2018 г. находились 54 пациента с диагнозом «Воспалительное поражение оболочек головного мозга – менингит» (G00 по Международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, МКБ 10). Из них 28 (51,85%) мужчин, 21 пациент был госпитализирован в неврологическое отделение, 33 – из-за тяжести состояния в отделение реанимации и интенсивной терапии. Возраст пациентов варьировал от 4 месяцев до 79 лет, медиана – 47 [33,5; 58] лет; 43 (79,63%) пациента были трудоспособного возраста. Участие в исследовании было добровольным, протокол исследования одобрен Этическим комитетом УО Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет.

Всем пациентам при поступлении и в динамике выполнялась нейровизуализация (компьютерная и магнитно-резонансная томографии головного мозга) для исключения внутричерепных объемных процессов.

У всех (n=54) пациентов были выявлены клинические признаки воспалительных изменений оболочек головного мозга, которые характеризовались лихорадочно-интоксикационным и менингеальным синдромами, а также характерными изменениями в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

Присоединение общемозгового синдрома (нарушения сознания и психики, генерализованные судороги), очаговой неврологической симптоматики (парезы черепных нервов, конечностей, тазовые и координационные нарушения, патологические рефлексy и др.) указывало на распространении воспалительного процесса на вещество головного мозга.

Методы исследования ЦСЖ

ЦСЖ забиралась при выполнении диагностических спинномозговых пункций в положении лежа на правом боку под местной анестезией. Лабораторное исследование включало макро- и микроскопическое, биохимическое, бактериологическое исследования. Для дифференциальной диагностики воспалительного процесса в ликворе определяли D-лактат (тест-система «D-Лактам», ООО Сивитал, Республика Беларусь), который является маркером бактериальной этиологии воспалительного процесса [12].

Методы выделения и идентификации микроорганизмов

Анализ ликвора на микрофлору проводили в Республиканском научно-практическом центре «Инфекция в хирургии» и бактериологической лаборатории ГУЗ ВОКБ (г. Витебск). Идентификация микроорганизмов выполнялась с помощью тест-систем (ID 32 E, rapid ID 32 STREP, ID 32 STAPH, ID 32 GN) на автоматическом микробиологическом анализаторе «ATB Expression» (Bio Mérieux, Франция). Также применяли комбинированный тест BD Directigen Meningitis Combo Test (Becton Dickinson, USA) на основе латекс-агглютинации для прямого количественного определения антигенов к *H. influenzae* типа b, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* групп A, B, C, Y или W135 и *E. coli* K1. Полученные результаты интерпретировали согласно рекомендациям EUCAST (2013) [13].

Методы изучения резистентности микроорганизмов

При определении резистентности к антибактериальным препаратам выделенных штаммов микроорганизмов использовали стрипы ATB (ATB STAPH 5 – для стафилококков, ATB STREP 5 – для стрептококков, ATB ENTEROC 5 – для энтерококков, ATB G-5 – для энтеробактерий, ATB PSE 5 – для псевдомонад и других неферментирующих грамотрицательных бактерий), предназначенные для полуквантитативного определения чувствительности в полужидкой среде на автоматическом микробиологическом анализаторе «ATB Expression» (Bio Mérieux, Франция).

Статистический анализ результатов исследования

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью пакета прикладных программ SPSS 12.0 (лицензия 11906017), STATISTICA 10.0 (Stat Soft Inc., США) (лицензия СТАФ999К347 156W). Нормальность распределения признаков определяли при визуальном анализе гистограммы, оценивались критерии Колмагорова-Смирнова, Шапиро-Уилка. Данные обрабатывали с помощью непараметрических методов исследования с расчетом частоты признака, 95,0% доверительного интервала (95,0% ДИ), медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me [LQ; UQ]). Сравнение частоты бинарного признака в 2-х несвязанных (независимых) группах (анализ таблиц 2×2) проводили по критерию χ^2 , по точному двустороннему критерию Фишера, Манна-Уитни. Нулевая гипотеза отвергалась, различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Частота признаков представлена в абсолютных и относительных (%) величинах.

Результаты и их обсуждение

Всем пациентам (n=54) при поступлении выполнялась нейровизуализация и спинномозговая пункция для верификации диагноза. У 3-х пациентов (5,56%) была выявлена субдуральная эмпиема, у 2-х (3,70%) – абсцесс головного мозга. Пациентам были выполнены санирующие операции на удаление очаговых гнойных интракраниальных образований. В дальнейшем они продолжали консервативное лечение воспалительного процесса под контролем реаниматологов, неврологов и нейрохирургов.

Лабораторный анализ ЦСЖ представлен в таблице 1. Определение плеоцитоза (и его дифференциация), уровней белка, глюкозы позволяют в большинстве случаев определить генез менингита. На основании перечисленных критериев, у 45 пациентов (83,33%, 95,0% ДИ 73,07-93,60%) были выявлены признаки гнойного МЭ (нейтрофильный цитоз, повышенный уровень белка, сниженный уровень глюкозы), у 9 пациентов (16,67%, 95,0% ДИ 6,40-26,93%) – серозного (p<0,001).

Таблица 1

Лабораторный анализ ЦСЖ в анализируемой выборке пациентов с МЭ

Показатели	Норма	Гнойный МЭ	Серозный МЭ
N	-	45	9
Лейкоциты, в 1 мкл., в т.ч.:	1-4	1740 [1171; 2900]*	214 [128; 301]
нейтрофилы, %	-	89 [60; 95]	40 [30; 48]
лимфоциты, %	-	11 [5; 25]	60 [52; 70]
Общий белок, г/л	0,22-0,33	2,47 [1,05; 3,66]*	0,48 [0,37; 0,57]
Глюкоза, ммоль/л	2,8-3,9	2,25 [1,4; 3,4]	3,6 [3,3; 4,6]

Примечания: данные представлены в виде Me [LQ; UQ],* – статистически значимые различия с группой серозного МЭ, p<0,05

По мнению профессора Венгерова Ю.Я. и соавт. при использовании рутинных методов диагностики наибольшие диагностические трудности представляют пациенты с 2-3-значным нейтрофильным или смешанным плеоцитозом ЦСЖ. В этой группе могут быть пациенты с вторичным бактериальными МЭ при сепсисе, абсцессах мозга, первичными бактериальными гнойными МЭ в ранние сроки болезни или пациенты, которым проводилась антибактериальная терапия, пациенты с туберкулезным менингитом, вирусными нейроинфекциями в ранние сроки, субарахноидальными кровоизлияниями [10,17]. Поэтому для уточнения природы менингита ЦСЖ дополнительно исследуют на прокальцитонин, лактат, С-реактивный белок, уровни D-димера фибрина и др. [8,14,16].

Для дифференциальной диагностики серозного и гнойного характера менингита параллельно с бактериологическим посевом мы исследовали ЦСЖ на D-лактат,

который продуцируется только микроорганизмами [12].

На бактериологический анализ ЦСЖ была взята у 48 (88,89%, 95,0% ДИ 80,23-97,55%) пациентов, 6 пациентам посев ликвора на микрофлору не выполнялся.

При анализе ЦСЖ на D-лактат из 48 пациентов у 6 (12,5%) уровень D-лактата в ликворе составил 0,17 [0,12; 0,20] ммоль/л, что указывало на серозный характер МЭ и не требовало назначения антибактериальных препаратов. У оставшихся 42 пациентов уровень D-лактата оказался 0,39 [0,31; 2,20] ммоль/л и соответствовал бактериальной природе МЭ (p<0,05). Этим пациентам были назначены антибактериальные препараты.

Высеваемость микроорганизмов из ЦСЖ составила 26 случаев из 42 выполненных бактериологических анализов, т.е. 61,90% (95,0% ДИ 46,59-77,22%). Микрофлора во всех случаях (n=26) выделялась в виде монокультуры. У 16 человек ликвор

оказался стерильным, однако D-лактат был на уровне 0,43 [0,40; 0,47] ммоль/л.

Из 26 выделенных возбудителей было идентифицировано 23 штамма (88,46%, 95,0% ДИ 75,30-100%) грамположительных микроорганизмов и 3 штамма (11,54%, 95,0% ДИ 1,62-24,70%) – грамотрицательных ($p < 0,001$).

Из 23 выделенных грамположительных возбудителей 9 штаммов (34,62%, 95,0% ДИ 15,02-54,21%) – стафилококки, 2 (7,69%, 95,0% ДИ 0-18,67%) – энтерококки (*E. faecalis* и *E. faecium*), и 12 (46,15%, 95,0% ДИ 25,62-66,69%) – стрептококки. Семейство *Streptococcaceae* было представ-

лено 9 штаммами *Str. pneumoniae* (34,62%, 95,0% ДИ 15,02-54,21%), 2 штаммами (7,69%, 95,0% ДИ 0-18,67%) – *Str. agalactiae* и 1 штаммом (3,85%) – *Str. hemolyticus*. Род *Staphylococcus* включал 7 штаммов (26,92%, 95,0% ДИ 8,65-45,19%) *S. aureus* и 2 штамма (7,69%, 95,0% ДИ 0-18,67%) *S. epidermidis*, который относится к коагулазонегативным стафилококкам (CoNS). Все ($n=3$) представители грамотрицательных возбудителей принадлежали к семейству *Enterobacteriaceae*, из которых 2 микроорганизма (7,69%, 95,0% ДИ 0-18,67%) были идентифицированы как *E. coli* (3,85%) и 1 – *K. pneumoniae* (3,85%) (рис. 1).

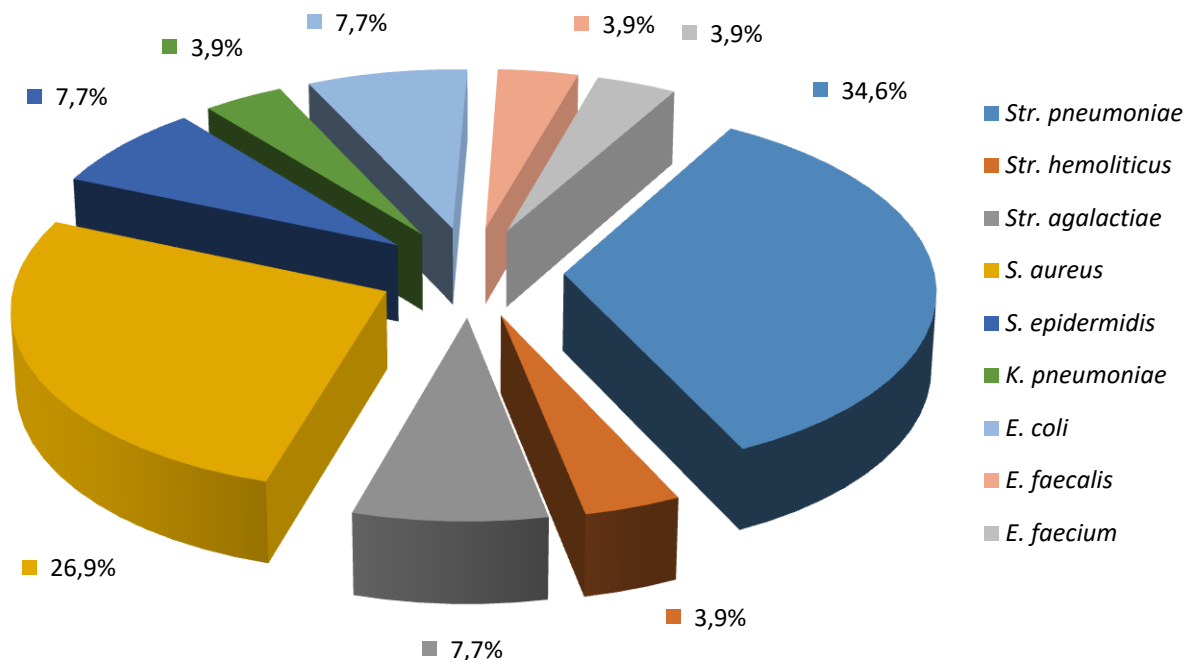


Рис. 1. Видовой состав возбудителей гнойного менингита / МЭ у пациентов неврологического стационара УЗ Витебская областная клиническая больница в 2010-2018 гг.

Мы также изучили и проанализировали резистентность основных возбудителей МЭ к антибактериальной терапии. Штаммы *Str. pneumoniae* ($n=9$) оказались в 100,0% случаев чувствительны к наиболее часто применяемым антибактериальным препаратам: амоксициллину, амоксициллину/клавуланату, цефотаксиму, цефтриаксону, цефепиму, ципрофлоксацину, левофлоксацину, хлорамфениколу, рифампицину и ванкоми-

цину. Шесть штаммов *S. aureus* (85,71%) продемонстрировали 100,0% чувствительность к оксациллину, ванкомицину, линезолиду, гентамицину, амикацину, ципрофлоксацину, левофлоксацину, цефотаксиму, цефтриаксону, цефепиму, хлорамфениколу и тейкопланину. Однако, 1 штамм (14,29%) *S. aureus* оказался оксациллин-резистентным (*Methicillin resistant Staphylococcus aureus, MRSA*), продемонстрировав также рези-

стентность к амикацину, ципрофлоксацину, меропенему и цефепиму. Тем не менее, он оказался чувствительным к ванкомицину и линезолиду. Необходимо отметить, что данный штамм был выделен от пациента, который неоднократно проходил стационарное лечение по поводу осложненного сахарного диабета 2 типа и был госпитализирован в тяжелом септическом состоянии.

Все грамотрицательные штаммы ($n=3$), принадлежащие к семейству *Enterobacteriaceae*, оказались в 100,0% чувствительны ко всем часто используемым антибактериальным препаратам (цефотаксиму, цефтриаксону, цефепиму, меропенему, ципрофлоксацину, левофлоксацину, гентамицину, амикацину, колистину, тигециклину). Энтерококки также показали 100,0% чувствительность к ампициллину, амоксициллину, ампициллин/сульбактаму, ванкомицину и линезолиду.

Таким образом, повышение качества оказания медицинской помощи пациентам с МЭ может быть достигнуто за счет совершенствования знаний врачей непрофильных стационаров по нейроинфекциям, улучшения бактериологической диагностики, экспресс-определения резистентности к антибактериальным препаратам, включения в число рутинных методов обследования экспресс-определения уровня D-лактата в ЦСЖ в режиме реального времени, а также использования современных схем применения антибактериальных препаратов [14-16].

Нами было установлено, что этиологическая структура менингитов у пациентов неврологического профиля в 83,33% случаев представлена гнойными воспалительными процессами и лишь в 16,67% – серозными ($p<0,001$), что подтверждается также результатами анализа ЦСЖ на D-лактат ($p<0,05$). Анализ ликвора на D-лактат является специфическим тестом на бактериальную природу возбудителей и выполняется в течение 1,5 часов, что позволило нам скорректировать стартовую этиотропную терапию у 42 пациентов в первые часы госпитализации пациентов.

Большую роль в развитии МЭ играют представители грамположительных

микроорганизмов, частота выделения которых составила 88,46% ($p<0,001$), что согласуется с данными зарубежных авторов [6,7,10,15]. При этом 46,15% случаев приходится на микроорганизмы семейства *Streptococcaceae*. Основными клинически значимыми возбудителями (более 60% случаев МЭ) являются *Str. pneumoniae* (34,62%) и *S. aureus* (26,92%). При изучении резистентности выделенных 26 клинических микробов к антибактериальным препаратам нами был выявлен только один возбудитель (3,85%) *S. aureus*, который оказался MRSA, что необходимо учитывать при назначении этиотропной терапии.

В настоящее время для эмпирической и этиотропной терапии МЭ используются бета-лактамы антибиотики (цефалоспорины III-IV поколения, карбапенемы), фторхинолоны, ванкомицин, рифампицин, линезолид [7,10].

Согласно полученным данным о резистентности микроорганизмов и проведенного нами анализа литературных данных в качестве эмпирической терапии МЭ можно применять цефалоспорины III поколения, в тяжелых случаях (при наличии абсцессов головного мозга, внутричерепных эмпием, венитрикулитов, экстрацеребральных гнойных очагов) и при наличии септического состояния – карбапенемы в сочетании с гликопептидами [7,10,16].

Эмпирическая антимикробная терапия может быть изменена при выделении непосредственного возбудителя, получении результатов его резистентности и отсутствия эффекта от проводимой антибактериальной терапии (как правило, на 3 сутки лечения).

Учитывая выделенных нами возбудителей, изученную чувствительность к антибактериальным препаратам, а также рекомендации различных авторов [7,8,10,15,16], оптимизирован алгоритм эмпирической терапии бактериальных МЭ (академик РАЕН, профессор Ю.Я. Венгеров, 2018) для стационаров неврологического профиля Республики Беларусь с указанием препаратов, доз и ранжированием: на препараты выбора и альтернативные средства (табл. 2).

Таблица 2

**Рекомендуемая этиотропная антибактериальная терапия бактериальных МЭ
для стационаров неврологического профиля Республики Беларусь**

Возбудитель	Препараты выбора	Альтернативные препараты
<i>S. pneumoniae</i> МПК пенициллина < 1,0 мг/л МПК пенициллина > 2,0 мг/л	Цефотаксим (8-12 г/сут) <i>или</i> Цефтриаксон (4 г/сут) Ванкомицин (2 г/сут) + Цефотаксим (8-12 г/сут) <i>или</i> Цефтриаксон (4 г/сут)	Меропенем (6 г/сут), Ванкомицин (2 г/сут), Левифлоксацин (1000 мг/сут)
<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>)	Цефотаксим (8-12 г/сут) <i>или</i> Цефтриаксон (4 г/сут) + Амикацин (1 г/сут)	Цефепим (6 г/сут), Меропенем (6 г/сут), Ципрофлоксацин (1,2 г/сут)
<i>S. aureus</i> MSSA MRSA	Цефотаксим (8-12 г/сут) <i>или</i> Цефтриаксон (4 г/сут) Ванкомицин (2 г/сут)	Линезолид (1,2 г/сут), Рифампицин (600 мг/сут)
<i>Enterococcus spp.</i>	Ампициллин (0,3 г/кг/сут)	Меропенем (6 г/сут), Линезолид (1,2 г/сут)

Примечание: МПК – минимальная подавляющая концентрация антибиотика, MSSA – метициллиночувствительные штаммы *S. aureus*, MRSA – метициллинорезистентные штаммы *S. aureus*

Выводы

1. Структура менингитов у пациентов неврологического профиля в 83,33% случаев представлена гнойными воспалительными процессами, в 16,67% – серозными ($p < 0,001$), что подтверждается результатами общего анализа цереброспинальной жидкости и уровнями D-лактата в нем ($p < 0,05$), что дает возможность коррекции схем лечения пациентов в течение первых часов госпитализации.

2. Этиологической причиной развития гнойных менингитов у пациентов, поступивших в неврологический стационар, достоверно чаще ($p < 0,001$) является грамположительная микрофлора, частота которой за 2010-2018 гг. в неврологических стационарах Республики Беларусь составила 88,46%, 95,0% ДИ 75,30-100. Высеваемость микро-

организмов из ликвора при вторичных гнойных менингитах составляет 61,90% (95,0% ДИ 46,59-77,22), при этом микрофлора выделяется в виде монокультуры.

3. В 46,15% случаев возбудителями вторичных гнойных менингитов являются представители семейства *Streptococcaceae*. Основными возбудителями оказались *Str. pneumoniae* (34,62%) и *S. aureus* (26,92%).

4. Выделенные 96,15% штаммов микроорганизмов демонстрируют высокую чувствительность к наиболее часто применяемым антибактериальным препаратам при менингитах.

На основании полученных данных оптимизированы схемы антибактериальной терапии менингитов/менингоэнцефалитов для стационаров неврологического профиля Республики Беларусь.

Литература

1. Costerus J.M., Brouwer M.C., Bijlsma M.W., et al. Community-acquired bacterial meningitis // Current Opinion in Infectious Diseases. 2017. Vol. 30, №1. P. 135-141. doi:10.1097/QCO.0000000000000335

2. Королева И.С., Белошицкий Г.В.; Покровский В.И., редактор. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты: руководство по лабораторной диагностике. М.: МИА; 2007.

3. Михайлова Е.В., Штейнберг А.В., Еремеева И.Г. Алгоритм этиологической диагностики менингита у детей с учетом уровня белков острой фазы воспаления // *Детские инфекции*. 2008. Т. 7, №3. С. 61-64.
4. Lucas M.J., Brouwer M.C., van de Beek D. Neurological sequelae of bacterial meningitis // *Journal of Infection*. 2016. Vol. 73, №1. P. 18-27. doi:10.1016/j.jinf.2016.04.009
5. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Спирихина Л.В., и др. Основные направления и результаты научных исследований по проблеме менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2009. №2. С. 40-44.
6. Mirecka A. Etiological agents of bacterial meningitis in adults and antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated between 2009-2016 from patients of Regional Specialist Hospital of Dr Wł. Biegański in Łódź // *Przegląd Epidemiologiczny*. 2018. Vol. 72, №3. P. 313-324. doi:10.32394/pe.72.3.8
7. Соловей Н.В., Карпов И.А., Давыдов А.В., и др. Диагностика, терапия и профилактика внебольничного бактериального менингита: обзор практических рекомендаций Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням и специализированных научных обществ Великобритании // *Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия*. 2017. Т. 19, №2. С. 102-115.
8. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы. Вопросы этиологии, патогенеза и диагностики: руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2011.
9. Венгеров Ю.Я., Нагибина М.В. Бактериальный гнойный менингит // *Справочник фельдшера и акушерки*. 2014. №10. С. 10-17.
10. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Чистякова Г.Г., и др. Эпидемиологический контроль за гнойными бактериальными менингитами // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2004. №3. С. 21-25.
11. Chen Z., Wang Y., Zeng A., et al. The clinical diagnostic significance of cerebrospinal fluid D-lactate for bacterial meningitis // *Clinica Chimica Acta*. 2012. Vol. 413, №19-20. P. 1512-1515. doi:10.1016/j.cca.2012.06.018
12. Leclercq R., Cantón R., Brown D.F., et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing // *Clinical Microbiology and Infection*. 2013. Vol. 19, №2. P. 141-160. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x
13. Ouattara M., Whaley M.J., Jenkins L.T., et al. Triplex real-time PCR assay for the detection of *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* directly from clinical specimens without extraction of DNA // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2018. Vol. 18, №3. P. 482-486. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2018.10.008
14. Heckenberg S.G., Brouwer M.C., van de Beek D. Bacterial meningitis // *Handbook of Clinical Neurology*. 2014. Vol. 121. P. 1361-1375. doi:10.1016/B978-0-7020-4088-7.00093-6
15. Van Demark M. Acute bacterial meningitis: current review and treatment update // *Critical care nursing clinics of North America*. 2013. Vol. 25, №3. P. 351-361. doi:10.1016/j.ccell.2013.04.004
16. Венгеров Ю.Я., Нагибина М.В. Ликворологические исследования при бактериальных гнойных менингитах // *Журнал инфектологии. Приложение. Материалы IV конгресса Евро-азиатского общества по инфекционным болезням*. 2016. Т. 8, №2. С. 29-30.

References

1. Costerus JM, Brouwer MC, Bijlsma MW, et al. Community-acquired bacterial meningitis. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2017;30(1):135-41. doi:10.1097/QCO.0000000000000335
2. Koroleva IS, Beloshitskiy GV.; Pokrovskiy VI, editor. *Meningokokkovaya Infekciya i Gnoynny'e Bakterial'ny'e Meningity*. Moscow: MIA; 2007. (In Russ).
3. Mikhailova EV, Shteinberg AV, Eremeyeva IG. Algorithm of etiologic diagnostics of meningitis in children taking into account protein level of acute inflammation stage. *Detskie Infekcii*. 2008; 7(3):61-4. (In Russ).
4. Lucas MJ, Brouwer MC, van de Beek D. Neurological sequelae of bacterial meningitis. *Journal of Infection*. 2016;73(1):18-27. doi:10.1016/j.jinf.2016.04.009
5. Koroleva IS, Beloshitsky GV, Spirikhina LV, et al. Basic lines and results of researches on meningococcal infection and purulent bacterial meningitis. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2009;(2): 40-4. (In Russ).
6. Mirecka A. Etiological agents of bacterial meningitis in adults and antibiotic susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated between 2009-2016 from patients of Regional Specialist Hospital of Dr Wł. Biegański in Łódź. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2018;72(3):313-24. doi:10.32394/pe.72.3.8.
7. Solovey NV, Karpov IA, Davydov AV, et al. Diagnosis treatment and prophylaxis of community-acquired bacterial meningitis: the review of the guidelines of European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017; 19(2):102-15. (In Russ).
8. TSinzerling VA, CHukhlovina ML. *Infektsionnyye Porazheniya Nervnoy Sistemy. Voprosy Etiologii, Patogeneza i Diagnostiki: Rukovodstvo dlya Vrachey*. Saint-Petersburg: ELBI-SPb; 2011. (In Russ).
9. Vengerov YuYa., Nagibina MV. Bakterial'nyy gnoynnyy meningit. *Spravochnik fel'dshera i akusherki*. 2014;10:10-7. (In Russ).
10. Koroleva IS, Beloshitsky GV, Chistyakova GG, et al. Epidemiological surveillance of purulent bacterial meningitis. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2004;3:21-5. (In Russ).
11. Chen Z, Wang Y, Zeng A, et al. The clinical diagnostic significance of cerebrospinal fluid D-lactate for bacterial meningitis. *Clinica Chimica Acta*. 2012;

- 413(19-20):1512-5. doi:10.1016/j.cca.2012.06.018
12. Leclercq R, Cantón R, Brown DF, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clinical Microbiology and Infection*. 2013;19(2):141-60. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x
13. Ouattara M, Whaley MJ, Jenkins LT, et al. Triplex real-time PCR assay for the detection of *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae* directly from clinical specimens without extraction of DNA. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2018;18(3):482-6. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2018.10.008
14. Heckenberg SG, Brouwer MC, van de Beek D. Bacterial meningitis. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014;121:1361-75. doi:10.1016/B978-0-7020-4088-7.00093-6
15. Van Demark M. Acute bacterial meningitis: current review and treatment update. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2013;25(3):351-61. doi:10.1016/j.ccell.2013.04.004
16. Vengerov YuYa, Nagibina MV. Likvorologicheskiye issledovaniya pri bakterial'nykh gnoynnykh meningitakh. *Zhurnal Infektologii. Prilozheniye. Materialy IV Kongressa Evro-Aziatskogo Obshchestva po Infektsionnym Boleznyam*. 2016;8(2):29-30. (In Russ).

Дополнительная информация [Additional Info]

Источник финансирования. Бюджет УО Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет. [Financing of study. Budget of Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.]

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи. [Conflict of interests. The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

Участие авторов. Кубраков К.М. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание текста, редактирование, Семенов В.М. – концепция и дизайн исследования, редактирование, Маршалко О.В. – редактирование, Мигунова В.А. – сбор и обработка материала. [Participation of authors. K.M. Kubrakov – concept and design of the study, statistical processing, writing the text, editing, V.M. Semenov – concept and design of the study, editing, O.V. Marshalko – editing, V.A. Migunova – collection and processing of the material.]

Информация об авторах [Authors Info]

*Кубраков Константин Михайлович – к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии УО Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь. [Konstantin M. Kubrakov – MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus.]
SPIN: 9391-6027, ORCID ID: 0000-0001-6723-0589, Researcher ID: X-9783-2018. E-mail: k-kubrakov@yandex.ru

Семенов Валерий Михайлович – д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки Республики Беларусь, заведующий кафедры инфекционных болезней УО Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, Витебск, Республика Беларусь. [Valery M. Semenov – MD, PhD, Professor, Honored Worker of Science of the Republic of Belarus, Head of the Department of Infectious Diseases, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Belarus.]
SPIN: 9021-5764, ORCID ID: 0000-0002-7029-9226, Researcher ID: Q-7777-2018.

Маршалко Ольга Владимировна – к.м.н., доцент, начальник управления кадровой политики учреждений образования Министерства здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь. [Olga V. Marshalko – MD, Associate Professor, Head of the Personnel Policy Department of Educational Institutions of the Ministry of Health Care, Minsk, Belarus.]
SPIN: 9391-6027, ORCID ID: 0000-0001-7822-6286, Researcher ID: B-6839-2019.

Мигунова Виктория Александровна – врач УЗ Могилевская областная детская больница, Могилев, Республика Беларусь. [Victoria A. Migunova – doctor of Mogilev Regional Children's Hospital, Mogilev, Belarus.]
SPIN: 1078-9340, ORCID ID: 0000-0002-4736-0324, Researcher ID: X-9280-2018.

Цитировать: Кубраков К.М., Семенов В.М., Маршалко О.В., Мигунова В.А. Этиологическая структура и антибактериальная терапия гнойных менингитов у неврологических пациентов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2019. Т. 27, №1. С. 20-29. doi:10.23888/PAVLOVJ201927120-29

To cite this article: Kubrakov KM, Semenov VM, Marshalko OV, Migunova VA. Etiological structure and antibacterial therapy of purulent meningitis in neurological patients. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(1):20-9. doi:10.23888/PAVLOVJ201927120-29

Поступила/Received: 12.12.2018
Принята в печать/Accepted: 15.03.2019