

Керівництво ESCMID: діагностика та лікування гострого бактеріального менінгіту, 2016

Загальне введення

Мотивація для розробки рекомендацій

Бактеріальний менінгіт є важким інфекційним захворюванням оболонки головного мозку, що призводить до високої смертності та захворюваності в усьому світі. Протягом останніх десятиліть епідеміологічні та лікувальні стратегії для позалікарняного бактеріального менінгіту значно змінилися. По-перше, запровадження кон'югованих вакцин у Європі призвело до фактичного зникнення *Haemophilus influenzae* типу *b*, тоді як кон'юговані пневмококові та менінгококові вакцини значно зменшили тягар бактеріального менінгіту. Як наслідок, позалікарняний бактеріальний менінгіт став захворюванням, яке в даний час вражає більше дорослих, ніж немовлят, з його специфічними ускладненнями і варіантами лікування.

Другим важливим фактом є збільшення швидкості зниження сприйнятливості до поширених протимікробних засобів серед штамів *Streptococcus pneumoniae* (пневмокока) і *Neisseria meningitidis* (менінгокока). Існують великі відмінності в показниках стійкості в Європі, і емпіричне лікування антибіотиками необхідно коригувати відповідно до регіональної епідеміології. Нарешті, в рандомізованих контрольованих випробуваннях було випробувано кілька допоміжних методів лікування, часто з суперечливими результатами. Ці події залишають потребу лікаря в чіткому практичному керівництві, узагальнюючи наявні докази для діагностичних методів, а також антимікробну і допоміжну терапію при бактеріальному менінгіті. З цією метою Європейське товариство клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (ESCMID) сприяє розвитку керівних принципів у сфері інфекційних хвороб. Цей проект керівництва був ініційований дослідницькою групою ESCMID з інфекційних захворювань мозку (ESGIB).

Мета керівництва

Керівництво спрямоване на надання керівництва в повсякденній практиці для діагностики та лікування бактеріального менінгіту,

набутого в суспільстві, у лікарнях. Висновки керівництва містять сучасні наукові докази найкращої медичної практики. Рекомендації спрямовані на роз'яснення цієї найкращої медичної практики і ґрунтуються на наявних наукових доказах і міркуваннях комітету з керівництва.

Комітет сформулював десять ключових питань і декілька підпитань, які спрямовані на вирішення повного спектра сучасних клінічних дилем в діагностиці та лікуванні позалікарняного бактеріального менінгіту.

Епідеміологія.

1. Які мікроорганізми є збудники, що викликають поза лікарняний бактеріальний менінгіт у конкретних групах (новонароджених, дітей, дорослих та з імунодефіцитами)?

Діагностика.

2. Які клінічні особливості позалікарняних бактеріальних менінгітів і яка їх діагностична точність?

3. Яка точність діагностики алгоритмів у диференціюванні бактеріального і вірусного менінгіту?

4. Чи можна використовувати клінічні характеристики для прогнозування відсутності внутрішньочерепних аномалій, пов'язаних з підвищеним ризиком поперекової пункції?

4.1. Якщо є затримка виконання люмбальної пункції, чи слід починати лікування?

Лікування.

5. Який оптимальний тип, тривалість і спосіб введення антибіотикотерапії, розпочатої емпірично, після того, як збудник був ідентифікований або в негативній культурі пацієнтів?

5.1. Чи сприяє додавання ванкоміцину або рифампіцину до цефалоспоринової третьої генерації поліпшенню результату при пневмококовій етіології менінгіту в умовах високого показника резистентності пневмококів?

6. Чи має дексаметазон сприятливий вплив на смертність, функціональний результат і втрату слуху у дорослих і дітей з бактеріальним менінгітом?

6.1. До якого моменту часу лікування дексаметазоном показаний, якщо антибіотикотерапія вже почата?

6.2. Чи слід припинити прийом дексаметазону, якщо виявлено інші патогени, окрім *S. pneumoniae*?

Чи гліцерин, манітол, ацетамінофен/парацетамол, гіпотермія, протиепілептичні препарати або гіпертонічний сольовий розчин сприятливо впливають на смерть, функціональний результат і втрату слуху у дорослих і дітей з бактеріальним менінгітом?

8. Чи зменшує профілактичне лікування домашніх контактів передачу або вторинні випадки захворювання?

8.1. Чи показана вакцинація після набутого в суспільстві (пневмококового) менінгіту?

9. Які ускладнення виникають при поза лікарняному бактеріальному менінгіті, які додаткові дослідження виправдані при виникненні ускладнень і як їх лікувати?

Спостереження.

10. Які спостереження за хворими на позалікарняний бактеріальний менінгіт повинні бути надані (наприклад, тестування на втрату слуху, нейропсихологічну оцінку)?

Менінгококова інфекція, але й інші бактеріальні інфекції можуть бути виявлені як при менінгіті, так і при сепсисі. Це керівництво не спрямоване на термінове розпізнавання та лікування хворих на сепсис. Отже, якщо, наприклад, підозрюється сепсис, то лікар повинен звернутися до інших керівних принципів, призначених для розпізнавання дітей / пацієнтів з шоком, що розвивається, які потребують лікування гострого сепсису (наприклад, рекомендації NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg109>).

Професійна аудиторія

Цей посібник написаний для всіх лікарів, які беруть участь у діагностиці, лікуванні та спостереженні за бактеріальним менінгітом у дорослих і дітей з позалікарняним бактеріальним менінгітом у контексті стаціонарної допомоги, включаючи спеціалістів з інфекційних захворювань, неврологів, спеціалістів інтенсивної терапії, педіатрів та мікробіологів.

Склад керівного комітету

Ініціювання проекту настанови було оголошено на бізнес-зустрічах ESGIB 2011 та 2012 років під час Європейської конференції з

клінічної мікробіології та інфекційних хвороб (ESCMID). Під час цієї зустрічі члени ESGIB були запрошені приєднатися до оргкомітету, звернувшись до голови дирекції. При складанні настанови було розглянуто питання комітету щодо встановлення балансу в країні походження, статі та медичній спеціальності членів керівного складу. Після першого засідання комітет був доповнений двома додатковими членами, оскільки їхня спеціальна експертиза спочатку була недостатньо представлена в комітеті.

Підхід комітету до розробки настанов

Після того, як проект з підготовки настанови був наданий фінансуванню ESCMID влітку 2013 року, в Амстердамі (жовтень 2013 року) було проведено перше засідання, на якому були сформульовані та розділені між членами керівництва ключові питання та підпитання. Клінічний бібліотекар і науковий співробітник інституту кафедри були призначені для виконання літературних пошуків для кожного питання. Члени керівного комітету отримали визначену літературу та сформулювали відповіді на запитання, які обговорювалися під час другого засідання, проведеного одночасно з зустріччю ESCMID 2014 року в Барселоні, Іспанія. Під час зустрічі було досягнуто консенсусу щодо більшості питань, і були визначені та розподілені питання між членами комітету. Науковий співробітник та голова підготували проект редакції керівництва, який був поширений спочатку іншим членам керівних органів, а потім членам ESGIB та ESCMID для коментарів.

Участь пацієнта

Для розробки високоякісного керівництва важливим є вхід пацієнтів, оскільки лікування має відповідати вимогам і очікуванням пацієнтів і вихователів. Щоб включити ці чинники у рекомендації, було запропоновано взяти участь у розробці керівних принципів, а також надати коментарі.

Методи розробки настанов

Пошук літератури. В якості підготовки до цього проекту розробки керівних принципів було проведено пошук існуючих рекомендацій з профільних інститутів (<http://www.guideline.gov/>,

<http://www.nice.org.uk/>, <http://www.sumsearch.org> та <http://www.sign.ac.uk/>) та (між) національні товариства для неврологів, педіатрів та спеціалістів з інфекційних хвороб. Крім того, систематичні огляди проводилися в Кокранівській бібліотеці та SUMsearch. Згодом для всіх виявлених питань був проведений конкретний пошук в наукових публікаціях з використанням електронних баз даних PubMed, Medline і Embase (1966–2014). Додаткові публікації були ідентифіковані шляхом перехресної перевірки ідентифікованої літератури. У ієрархії пошуку початкова мета полягала в тому, щоб визначити систематичний мета-аналіз або мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень (РКД). При відсутності РКД проводили подальший пошук для проспективних контрольованих досліджень. Ключові питання були сформульовані у форматі PICO (населення, інтервенція, контроль, результат), коли це було доречно. Стратегії пошуку було розроблено клінічним бібліотекарем інституту кафедри (AMC, Amsterdam, Netherlands) для всіх питань, відформатованих PICO (Додаток).

Якість доказової оцінки. Літературу відбирали члени комітету та оцінювали за якістю на основі системи якості даних ESCMID (табл. 1). Якість використаних статей для обґрунтування висновків комітету забезпечується заключною відповіддю на кожне питання. Наукові докази узагальнено у висновку, в якому надаються посилання на ключову літературу.

Оцінка міцності рекомендацій. На підставі ідентифікованої літератури комітет досяг консенсусу щодо рекомендацій щодо або проти використання діагностичних методів або лікування. Сильна рекомендація виражається з використанням ESCMID сильної системи рекомендацій (табл. 1) і не пов'язана з якістю доказів. Висока якість доказів може призвести до граничної підтримки для використання, а низька якість доказів може призвести до сильної рекомендації щодо використання.

ТАБЛИЦЯ 1. Сила рекомендацій

Рівень	Рекомендація
--------	--------------

A	ESCMID підтримує рекомендації щодо використання.
B	ESCMID помірно підтримує рекомендації щодо використання
C	ESCMID незначно підтримує рекомендації щодо використання.
D	ESCMID підтримує рекомендацію проти використання.

Впровадження та оцінка впливу

Ми будемо поширювати та пропагувати цей посібник шляхом публікації у рецензованому журналі та активного просування рекомендацій до всіх європейських національних організацій спеціалістів з інфекційних захворювань, спеціалістів інтенсивної терапії, неврологів, мікробіологів та педіатрів. Членам комітету з керівництва буде запропоновано зібрати місцеві, регіональні та / або національні рекомендації з лікування від своєї країни (і, якщо це можливо, для інших країн), щоб оцінити, чи вони були оновлені, щоб включати докази, наведені в рекомендаціях ESCMID. Ми прагнемо, щоб принаймні половина європейських національних рекомендацій адаптувалася до рекомендацій Європейського комітету ESCMID протягом 2 років. Це буде оцінюватися протягом 2 років і представлено на засіданні ESGIB в ECCMID.

Перегляд рекомендацій

Два члени комітету з керівництва (голова та один з них) щорічно оновлюватимуть інформацію про події в галузі дослідження менінгіту, що застосовується до настанов, і оцінюватимуть необхідність оновлення керівних принципів. Це оновлення буде надане під час ділової зустрічі ESGIB в рамках ECCMID. Значні зміни або доповнення до керівництва будуть надані для публікації. Кінцева дата оновлення протоколу буде 4 роки після опублікування остаточної версії.

Правовий статус керівництва

Рекомендації не містять правових норм, але містять рекомендації, що ґрунтуються на фактичних даних. Клініцисти можуть прагнути

забезпечити оптимальну допомогу, дотримуючись рекомендацій. Оскільки керівництво ґрунтується на загальному доказі оптимального догляду та експертному висновку комітету з керівництва, лікарі можуть вибрати відхилення від керівництва на основі своєї професійної автономії, коли це необхідно у окремих пацієнтів. Відхилення від настанови може фактично бути необхідним у конкретних ситуаціях. При відхиленні від рекомендацій, наведених у рекомендаціях, доцільно документувати міркування для цього.

Епідеміологія позалікарняних бактеріальних менінгітів в Європі

Ключове запитання 1. Які мікроорганізми є збудниками бактеріального менінгіту, що набуті у суспільстві, в конкретних групах (новонароджених, дітей, дорослих та в осіб з ослабленим імунітетом)?

Упродовж останніх десятиліть епідеміологія позалікарняного бактеріального менінгіту змінилася в останні десятиліття в результаті введення кон'югованих вакцин проти *H. influenzae* типу *b*, *N. meningitidis* серогрупи *C* та 7-, 10- та 13-валентних пневмококових кон'югованих вакцин. Це призвело до різкого зниження частоти бактеріального менінгіту у дітей, і в даний час більшість пацієнтів є дорослими. Збудники бактеріального менінгіту залежать від віку пацієнта і сприяючих факторів.

Бактеріальний менінгіт у новонароджених

Бактеріальний менінгіт в неонатальному періоді вважають раннім, коли відбувається протягом першого тижня життя і пізно, коли відбувається між другим і шостим тижнями. При ранньому неонатальному менінгіті первинним механізмом передачі інфекції є вертикальна передача (від матері до дитини) через родовий канал, тоді як у пізньому новонародженому менінгіті передача нозокоміальна або горизонтальна (від людини до людини). Найпоширенішими патогенами при неонатальному менінгіті є *Streptococcus agalactiae* (стрептококи групи *B*, *Streptococcus* групи *b* (СГБ)) і кишкові палички, що викликає дві третини всіх випадків.

Профілактичний прийом пеніциліну у жінок, колонізованих *S. agalactiae*, був реалізований як засіб зниження частоти розвитку менінгіту СГБ у новонароджених після позитивних випробувань та мета-аналізу. Спочатку, як повідомлялося, це призвело до сильного зниження захворюваності на новонароджені у СГБ у 1990-х роках. Проте останні дослідження з Великобританії та Сполучених Штатів показали підвищення рівня захворюваності в 2000-х роках. Недавнє епідеміологічне дослідження з Нідерландів показало аналогічні показники захворюваності на менінгіт СГБ протягом останніх 25 років.

Історично *Listeria monocytogenes* вважається важливою причиною неонатального менінгіту, але нещодавні когортні дослідження та дані спостереження ідентифікували *L. monocytogenes* лише в невеликій кількості випадків. *Streptococcus pneumoniae*, первинний збудник бактеріального менінгіту у пацієнтів за межами неонатального віку, випадково виявляється у новонароджених.

Позалікарняний бактеріальний менінгіт у дітей старших неонатального віку

Історично трьома основними збудниками, що викликали бактеріальний менінгіт у дітей за межами неонатального віку, були *H. influenzae* типу *b*, *N. meningitidis* та *S. pneumoniae*. Після введення в 1990-х роках вакцинації проти *H. influenzae* типу *b* цей патоген практично зник як основна причина бактеріального менінгіту у дітей. Менінгіт викликаний *H. influenzae* в даний час реєструється випадково у невакцинованих дітей або може бути викликаний серотипами, відмінними від *b*. Після піку частоти менінгококового менінгококу серогрупи *C* на початку 2000-х років, кілька країн впровадили вакцину Men *C* у свої програми вакцинації. Це призвело до різкого зниження випадків менінгококового менінгіту серогрупи *C* і забезпечило довготривалий імунітет популяції. В даний час серогрупа *B* викликає більшість випадків менінгококового менінгіту як у дітей, так і у дорослих. Частота менінгококового менінгіту внаслідок серогрупи *B* зменшилася в деяких країнах протягом останнього десятиліття, що, ймовірно, пов'язано зі стохастичними варіаціями. Внаслідок цього зниження пневмококового менінгіту зараз так само часто, як і менінгококовий менінгіт у дітей за межами неонатального віку, і

зниження частоти захворювань було досягнуто після введення пневмококових кон'югованих вакцин (PCV) проти 7, 11 або 13 пневмококових серотипів.

Позалікарняний бактеріальний менінгіт у дорослих

Більшість випадків бактеріального менінгіту у дорослих викликається *S. pneumoniae*. Після введення PCVs зменшення випадків спостерігалось в результаті зменшення захворювання викликані серотипами, включених у вакцину. У дорослих також спостерігалася заміна серотипу, і постійне спостереження та розробка вакцин залишаються важливими. Менінгококовий менінгіт у дорослих в основному зустрічається у підлітків і в основному викликаний серогрупою B. Як і у дитячій популяції частота менінгококового менінгіту знизилася протягом останнього десятиліття. *L. monocytogenes* є третьою найпоширенішою причиною менінгіту у дорослих і зазвичай асоціюється зі старшим віком та імунодефіцитом. *Haemophilus influenzae* і *Staphylococcus aureus* виявляються в 1-2% дорослих випадків і пов'язані з певними основними захворюваннями, такими як отит і синусит (*H. influenzae*) або ендокардит (*S. aureus*).

Позалікарняний бактеріальний менінгіт у пацієнтів з ослабленим імунітетом

Спектр збудників, які необхідно враховувати, відрізняється, коли пацієнт має певні специфічні захворювання. Імунодефіцит, який може бути ятрогенним (наприклад, застосування імуносупресивних препаратів або спленектомії), через захворювання, що впливають на імунну систему (наприклад, рак, цукровий діабет, алкоголізм, інфекція вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ)) або спадковий (наприклад, гіпогамаглобулінемія), пізній дефіцит компонента комплементу, загальний варіабельний імунодефіцит), підвищують ризик бактеріального менінгіту. Частота пневмококового менінгіту збільшується у пацієнтів після спленектомії або з гіпоспленічним станом, хронічної хвороби нирок або печінки, ВІЛ-інфекції, алкоголізму, гіпогамаглобулінемії, цукрового діабету та пацієнтів, які використовують імуносупресивні препарати. Пацієнти з дефіцитом системи комплементу виявили

сильно підвищений ризик менінгококового менінгіту. Сприятливі стани, пов'язані з менінгітом *H. influenzae*, включають цукровий діабет, алкоголізм, спленектомію або аспленічні стани, множинні мієломи та імунодефіцити, такі як гіпогамаглобулінемія. Менінгіт *L. monocytogenes* частіше зустрічається у пацієнтів похилого віку (>60 років), а також у осіб з набутими імунодефіцитами, таких як діабет, рак та застосування імунодепресивних препаратів.

Висновки:

Рівень 2 Найбільш поширеними збудниками при менінгіті новонароджених є *Streptococcus agalactiae* та *Escherichia coli*.

Рівень 2 Найбільш поширеними збудниками у дітей за межами неонатального віку є *Neisseria meningitidis* і *Streptococcus pneumoniae*.

Рівень 2 Найбільш поширеними збудниками у дорослих є *Streptococcus pneumoniae* та *Neisseria meningitidis*. Іншим важливим збудником у дорослих є *Listeria monocytogenes*.

Діагностика позалікарняного бактеріального менінгіту

Ключове запитання 2. Які клінічні характеристики поза лікарняного бактеріального менінгіту і яка їх діагностична точність?

Клінічні характеристики у дітей з бактеріальним менінгітом

Клінічна характеристика неонатального бактеріального менінгіту. У новонароджених з бактеріальним менінгітом часто присутні неспецифічні симптоми, такі як дратівливість, погане харчування, респіраторний дистрес, бліда або мармурова шкіра і гіпер- або гіпотонія. Лихоманка присутня у меншості (6–39%) випадків. Епілептичні приступи зареєстровані у 9–34% випадків і частіше повідомляються серед стрептококів групи В (СГБ) порівняно з менінгітом *E. coli*. Респіраторний дистрес або недостатність часто повідомляється як один з початкових симптомів неонатального менінгіту. У новонароджених із СГБ менінгітом протягом 24 годин після народження переважними початковими ознаками були респіраторні (72%), серцево-судинні (69%) і неврологічні (63%) симптоми. Супутній септичний шок може бути діагностований

приблизно у 25% випадків неонатального менінгіту. Діагноз неонатального менінгіту не можна виключити лише шляхом клінічного обстеження, і тому у новонароджених з підозрою на бактеріальний менінгіт слід тримати низький поріг для виконання люмбальної пункції. Діагностична точність клінічних характеристик при оцінці неонатального менінгіту вважається низькою, хоча деякі дослідження оцінювали це систематично.

Клінічна характеристика бактеріального менінгіту у дітей старших за неонатальний вік. Класичні ознаки і симптоми бактеріального менінгіту, що включають лихоманку, змінений психічний стан і ригідність шиї, рідше зустрічаються у молодших дітей порівняно зі старшими дітьми та дорослими. Зазвичай дитячий бактеріальний менінгіт починається з лихоманки, ознобу, блювання, світлобоязні і сильного головного болю. Загалом, чим молодше пацієнт з бактеріальним менінгітом, тим більш тонкими і нетиповими є такі симптоми, як головний біль, світлобоязнь, блювання і ригідність шиї. Головний біль відзначається у 2–9% дітей з бактеріальним менінгітом до 1 року та у 75% дітей старше 5 років. Лихоманка є найбільш поширеним симптомом при дитячому бактеріальному менінгіті з частотою виникнення 92–93%. Блювання повідомляється у 55–67% дітей з бактеріальним менінгітом.

У 10–56% дітей було зареєстровано судоми. Змінений психічний стан був зареєстрований у 13–56% випадків дитячого бактеріального менінгіту. Деякі ознаки або симптоми пов'язані з певними збудниками дитячого менінгіту. Петехіальний висип та пурпура зазвичай є ознаками менінгококової інфекції, хоча висип також описаний при пневмококовому менінгіті. У великому дослідженні, проведеному в Греції, 511 (61%) з 838 пацієнтів з підтвердженим менінгоковим менінгітом представлені геморагічними висипами порівняно з 17 (9%) з 186 пацієнтів з менінгітом, викликаним *S. pneumoniae*.

Діагностична точність клінічних характеристик у дітей з бактеріальним менінгітом була оцінена в ряді досліджень, нещодавно підсумованих в мета-аналізі. Сім з десяти включених досліджень були проведені в африканських країнах, і тому застосування цих даних до європейської ситуації може бути обмеженим. Мета-аналіз досліджень виявив 51% для ригідності шиї,

53% для симптому Керніга та 66% для симптому Брудзинського для діагностики бактеріального менінгіту, а також слабкі тестові характеристики інших загальних ознак і симптомів у диференціації між бактеріальними і вірусним / асептичним або відсутністю менінгіту. Ці дані показують, що клінічні характеристики не можуть бути використані для виключення бактеріального менінгіту.

Висновки

Рівень 2 У новонароджених з бактеріальним менінгітом часто присутні неспецифічні симптоми.

Рівень 2 У дітей старших за неонатальний вік найбільш поширеними клінічними ознаками бактеріального менінгіту є лихоманка, головний біль, ригідність шиї та блювання. Не існує клінічних ознак бактеріального менінгіту, присутнього у всіх пацієнтів.

Рекомендації

Рівень А Бактеріальний менінгіт у дітей може проявлятися виключно неспецифічними симптомами. Характерні клінічні ознаки можуть бути відсутніми. У всіх дітей з підозрою на бактеріальний менінгіт ESCMID настійно рекомендує дослідження спинномозкової рідини, якщо немає протипоказань до поперекової пункції (див. Розділ «Візуалізація перед пункцією поперекового відділу»).

Клінічні характеристики у дорослих з бактеріальним менінгітом

Було проведено багаторазові дослідження клінічних характеристик дорослих з бактеріальним менінгітом. Ці дослідження показали, що головний біль, лихоманка, ригідність шиї і змінений психічний стан є загальними ознаками і симптомами при поступленні. Проте класична тріада лихоманки, ригідності шиї та зміненого психічного стану повідомляється лише у 41–51% пацієнтів. Петехіальний висип виявлений у 20–52% пацієнтів і свідчить про менінгококову інфекцію у більш ніж 90% пацієнтів.

Нещодавно були підсумовані дослідження з оцінки корисності ригідності шиї, симптому Керніга та симптому Брудзинського в диференціальній діагностиці бактеріального менінгіту у дорослих. Ці клінічні висновки мають низьку точність діагностики для

прогнозування плеоцитозу спинномозкової рідини (СМР) (чутливість ригідності шиї 31%, симптому Брудзинського 9%, симптому Керніга 11%), що свідчить про те, що відсутність цих даних не може бути використана для виключення можливості бактеріального менінгіту.

Висновки

Рівень 2 У дорослих найбільш поширеними клінічними ознаками бактеріального менінгіту є лихоманка, головний біль, ригідність шиї і змінений психічний стан. Характерні клінічні ознаки і симптоми, такі як лихоманка, ригідність шиї, головний біль і змінений психічний стан можуть бути відсутніми.

Рівень 2 Чутливість і негативне прогностичне значення симптомів Керніга і Брудзинського є низьким в діагностиці менінгіту і тому не сприяють діагностиці бактеріального менінгіту.

Рекомендація

Рівень А У дорослих з бактеріальним менінгітом класичні клінічні характеристики можуть бути відсутніми, тому бактеріальний менінгіт не слід виключати лише за відсутності класичних симптомів.

Діагностичні алгоритми

Ключове питання 3. Яка точність діагностичних алгоритмів при диференціюванні бактеріального та вірусного менінгіту?

Більшість пацієнтів з підозрою на бактеріальний менінгіт в кінцевому підсумку отримують альтернативну діагностику, яка складається з вірусного (або асептичного) менінгіту в більшості випадків з плеоцитозом СМР. Було розроблено кілька діагностичних алгоритмів, які допоможуть клініцисту розрізнити бактеріальний менінгіт і вірусний менінгіт. Особливо це може бути корисним для пацієнтів без позитивного забарвлення за Грамом або культурального дослідження, оскільки діагностику гострого бактеріального менінгіту важко встановити або виключити у цих пацієнтів.

У нашому літературному пошуку було виявлено 311 статей, з яких 29 були відібрані на підставі реферату для повного читання. Ми проаналізували вісім алгоритмів, які були перевірені в незалежній

когорті. Дослідження в основному проводилися в педіатричній популяції за межами неонатального віку. Не виявлено діагностичного алгоритму диференціації неонатального менінгіту від інших станів.

Жоден з опублікованих діагностичних алгоритмів не був 100% чутливим при перевірці в незалежних когортах, що показує, що кожен алгоритм не зможе розпізнати частку пацієнтів з бактеріальним менінгітом. Важливим обмеженням описаних моделей прогнозування є те, що всі вони розрізняють вірусний і гострий бактеріальний менінгіт, але в клінічній практиці необхідно враховувати багато інших причин. Крім того, вони застосовуються тільки в популяції, яку вони досліджували, і не можуть бути використані в інших групах, наприклад, новонароджених. Це ще більше обмежує використання алгоритмів у клінічній практиці.

У пацієнтів з підозрою на гострий бактеріальний менінгіт модель прогнозування може мати значення, але судження клініцистів повинні продовжувати використовуватися для оцінки ризику бактеріального менінгіту і визначення потреби у початку емпіричної антибіотико- і додаткової терапії.

Висновок

Рівень 2 Жоден з опублікованих діагностичних алгоритмів не був 100% чутливим при перевірці в незалежній когорті, що вказує на те, що пацієнти з бактеріальним менінгітом потенційно можуть бути пропущені при використанні будь-яких алгоритмів.

Рекомендація

Рівень С Використання діагностичних алгоритмів може бути корисним для керівництва у пацієнтів з підозрою на гострий бактеріальний менінгіт, але клінічне мислення є ключовим при розгляді питання про початок емпіричної антибіотико- і додаткової терапії.

Діагностична точність лабораторних методів при бактеріальному менінгіті

Діагноз бактеріального менінгіту не може бути доведений без обстеження СМР. Позитивна культура СМР є діагностичною для

бактеріального менінгіту і дозволяє проводити *in vitro* тестування антимікробної чутливості, після чого можна оптимізувати лікування антибіотиками. Фарбування за Грамом, латексна аглютинація, імунохроматографічне тестування антигенів і ПЛР можуть надавати додаткову інформацію, особливо коли культура СМР є негативною. Якщо обстеження СМР неможливе, сироваткові маркери запалення можуть надати допоміжну роль у діагностиці бактеріального менінгіту.

Кількість лейкоцитів, рівень глюкози, загального білка і лактату в СМР. Класичні аномалії складу СМР при бактеріальному менінгіті - плеоцитоз переважно поліморфних лейкоцитів, низька концентрація глюкози, низький коефіцієнт СМР до рівня глюкози в крові і підвищений рівень білка. У новонароджених, однак, ці порушення регулярно відсутні. Дослідження, проведене у 146 новонароджених з менінгітом *S. agalactiae*, виявило повністю нормальну СМР у 6% випадків. У великій когорті з 9111 новонароджених, у яких була виконана люмбальна пункція, 95 мали підтверджений культурою менінгіт, з яких 10% мали менше, ніж 3 лейкоцитів/мм³ у СМР. Середній показник лейкоцитів у СМР був низьким (6 клітин/мм³; діапазон 0–90000/мм³, міжквартильний діапазон 2–15/мм³). Для культивованого менінгіту, показники СМР з більш ніж 21 клітин/мм³ мали чутливість 79% і специфічність 81%. Концентрації глюкози в СМР варіювали від 0 до 11 ммоль/л або від 0 до 198 мг/дл (медіана, 1,1 ммоль/л або 20 мг/дл), а концентрації білка варіювали від 0,4 до 19,6 г/л (медіана, 2,7 г/л); культурально підтверджений менінгіт не був точно діагностований за допомогою глюкози або білка СМР.

Ретроспективне дослідження оцінило значення параметрів СМР для диференціації вірусного та бактеріального менінгіту у дітей поза межами неонатального віку та дорослих. Показано, що рівень глюкози нижче 1,9 ммоль/л, рівень білків понад 2,2 г/л і кількість лейкоцитів понад 2000 клітин/мм³ є індивідуальними предикторами бактеріального менінгіту. Проспективні дослідження показали, що принаймні один з цих предикторів був присутній у 82–94% хворих на позалікарняний бактеріальний менінгіт. Дослідження 198 дітей, 98 з яких мали бактеріальний менінгіт, показали, що нижчі пороги для рівня білка СМР (>0,5 г/л) і кількість лейкоцитів >100 клітин/мм³ також

сильно пов'язані з бактеріальним менінгітом (співвідношення шансів 12 і 14). У пацієнтів з бактеріальним менінгітом, особливо у хворих з супутнім септичним шоком, можна виявити слабо підвищену або нормальну кількість лейкоцитів, особливо у хворих з супутнім септичним шоком. У проспективному дослідженні 258 хворих на СМР-культурально підтверджений менінгококовий менінгіт у 19% хворих було менше 1000 клітин/мм³, а п'ять пацієнтів (1,7%) мали повністю нормальний склад СМР. У трьох з цих п'яти пацієнтів бактерії могли бути ідентифіковані в забарвленні СМР за Грамом, що дозволило поставити діагноз бактеріального менінгіту. Ступінь аномалій СМР залежить від збудника. У дослідженій культурі пневмококовий менінгіт у 5% з 153 пацієнтів мають показники СМР у групі <10 клітин/мм³, а 17% мають менше 100 клітин/мм³. У проспективному когортному дослідженні 62 пацієнтів з менінгітом *L. monocytogenes*, аномалії СМР не були характерні для бактеріального менінгіту в 26% випадків. Зазвичай вважається, що антибіотикотерапія перед госпіталізацією змінює плеоцитоз СМР, але одне ретроспективне дослідження у 245 дітей з бактеріальним менінгітом показало, що кількість лейкоцитів у СМР не сильно відрізняється між пацієнтами, які отримали або не отримали тривалих курсів антибіотиків до поперекової пункції.

Концентрація лактату в СМР є широко доступним, дешевим і швидким діагностичним тестом. Були проведені два мета-аналізи на діагностичне використання лактату СМР при диференціації бактеріального менінгіту з іншими типами менінгіту. Одна з них включала 25 досліджень з 1692 пацієнтами (дорослими та дітьми), а інша - 31 дослідження з 1885 пацієнтами (дорослими та дітьми). Ці мета-аналізи привели до висновку, що точність діагностики лактату СМР є кращою, ніж точність лейкоцитів ЧСС. У пацієнтів, які отримували антибіотикотерапію до люмбальної пункції, концентрація лактату в СМР мала більш низьку чутливість (49%) порівняно з тими, хто не отримував попередньо антибіотик (98%). Концентрація лактату СМР менш точна для диференціації пацієнтів з іншими захворюваннями центральної нервової системи від менінгіту, наприклад, герпесним енцефалітом або судомами, оскільки концентрації також можуть бути підвищені. Таким чином, корисність концентрацій лактату у СМР у пацієнтів, які попередньо

отримували антибіотики, або пацієнтів з іншими захворюваннями центральної нервової системи в диференційній діагностиці, ймовірно, обмежена.

СМР-культура, ПЛР, антиген- і латексні аглютинаційні тести. Ретроспективне дослідження у 875 пацієнтів, у яких діагноз бактеріального менінгіту базувався на кількості лейкоцитів СМР $>1000/\text{мм}^3$ або понад 80% поліморфноядерних клітин, культура СМР була позитивною у 85% пацієнтів, якщо не було попередньо проведено антибіотикотерапії. Позитивність культури СМР відрізнялася для кожного збудника мікроорганізму: культура СМР була позитивною у 96% випадків менінгіту *H. influenzae* порівняно з 87% у пневмококових і 82% у випадках менінгококового менінгіту. В іншому ретроспективному дослідженні у 231 дитини 82% культур СМР були позитивними. Ретроспективні дослідження з Бразилії, у тому числі 3973 пацієнтів, показали більш низький вихід культур СМР: культура СМР була позитивною у 67% пацієнтів. Вихід культури СМР зменшується, коли пацієнт лікується антибіотиками перед поперековою пункцією. Два великих когортних дослідження показали зниження позитивності культури з 66% до 62% і з 88% до 70%, коли пацієнти отримували антибіотики перед поперекового відділу.

Забарвлення СМР за Грамом є швидким методом для виявлення причини бактеріального менінгіту. Крім того, тест є дешевим і перевіреним. Показано, що забарвлення СМР за Грамом має додаткове значення, коли культура СМР є негативною, наприклад, при лікуванні пацієнта антибіотиками перед поперековою пункцією. В ретроспективному дослідженні 875 хворих, забарвлення за Грамом було єдиним позитивним мікробіологічним знаходженням у 4% пацієнтів. Чутливість по Граму залежить від збудника мікроорганізму.

Сукупний діагностичний результат забарвлення СМР за Грамом становить 25–35% при менінгіті *L. monocytogenes*, 50% при менінгіті *H. influenzae*, 70–90% при менінгококових менінгітах і 90% при пневмококових менінгітах. Якість та швидкість виконання забарвлення за Грамом залежать від інфраструктури лікарні та досвіду оцінювача. Якщо вони є оптимальними, то специфічність забарвлення Грам становить майже 100%. Вихід забарвлення за

Грамом може трохи знизитися, якщо антибіотикотерапія розпочинається до люмбальної пункції. Датське дослідження у 481 дітей показало, що результативність знизилася з 56% до 52%. У американському дослідженні 245 дітей було з подібним результатом, чи було розпочато лікування антибіотиками (63% позитивних з попередньою антибіотикотерапією, 62% без попереднього прийому).

У кількох дослідженнях було проведено оцінку тестових характеристик ПЛР СМР при діагностиці бактеріального менінгіту і зареєстровано чутливість 79–100% для *S. pneumoniae*, 91–100% для *N. meningitidis* і 67–100% для *H. influenzae*. Зазначена специфічність склала 95–100% для всіх мікроорганізмів. Показано, що ПЛР має додаткове значення порівняно з культурою СМР і забарвленням по Граму. Дослідження, проведене у 409 хворих на бактеріальний менінгіт з Буркіна-Фасо, показало, що 33% пацієнтів були діагностовані тільки за допомогою ПЛР і їх не можна було діагностувати звичайними методами. Дослідження менінгококової контрольної одиниці у Сполученому Королівстві показало, що в даний час 1099 (57%) з 1925 пацієнтів з менінгоковою інфекцією було підтверджено захворювання тільки ПЛР. Подібні результати були виявлені у дітей з менінгоковою інфекцією в Іспанії, у яких 46 з 188 випадків були підтверджені тільки методом ПЛР. ПЛР виявилася негативною у 5% культуро-позитивних випадків у цьому дослідженні. Наявність швидких ПЛР з СМР є змінною залежно від країни. ПЛР особливо корисна у пацієнтів, які отримували внутрішньовенну антибіотикотерапію до люмбальної пункції, так як СМР і культура крові у цих пацієнтів часто негативні. ПЛР можна проводити як на СМР, так і на ЕДТА крові. Недоліком ПЛР порівняно з культурою СМР є відсутність даних антибіотикочутливості і підтипів мікроорганізму: при виявленні менінгококів, тільки серогрупи можна визначити за допомогою ПЛР. У дітей ПЛР для пневмокової ДНК в крові може бути позитивною навіть тоді, коли дитина просто інфікована і не має бактеріємії, але це змінюється в залежності від використовуваного тесту. Нарешті, 5–26% випадків бактеріального менінгіту у дітей і дорослих викликані бактеріями, відмінними від *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* і *H. influenzae*, і тому вони регулярно виявляються за допомогою ПЛР. Тому, як і раніше, ПЛР не буде

повністю узурпувати культуру СМР в діагностиці бактеріального менінгіту, але є корисним додатковим тестом, особливо якщо виявлено, що забарвлення по Граму негативне. При підозрі на наявність менінгококового захворювання ПЛР вважається важливим у діагностиці Європейської групи з моніторингу менінгококів (EMGM). Дослідження, що аналізують тестові характеристики ПЛР *L. monocytogenes* при менінгіті, показали, що культурально позитивні зразки СМР були також позитивними при діагностиці ПЛР. Тим не менш, збільшення значення ПЛР у менінгіті *Listeria* поруч із культурою в даний час неясно.

Латексна аглютинація є діагностичним методом, який може бути використаний для швидкого визначення збудника. Зазначена чутливість тесту на латекс-аглютинацію в СМР відрізняється за причинним мікроорганізмом: для *H. influenzae* зареєстрована чутливість становить 78–100%, для *S. pneumoniae* 59–100% і для *N. meningitidis* на 22–93%. У клінічній практиці тестування на латексну аглютинацію дає незначне додаткове значення перед іншими тестами. У ретроспективному дослідженні у 176 дітей з негативними культурами СМР, які отримували антибіотики до люмбальної пункції, тест на латекс-аглютинацію не був позитивним. Дослідження 28 пацієнтів з негативними культурами СМР, але з клінічною характеристикою бактеріального менінгіту та клінічно-дефіцитною недостатністю, показало чутливість 7% тестів на латекс-аглютинацію. У третьому дослідженні було виявлено сім позитивних тестів на аглютинацію латексу в 478 пробах СМР: у всіх семи патоген також був ідентифікований за забарвленням по Граму. Чутливість тестів латексної аглютинації зменшилася з 60% до 9% у пацієнтів, у яких почалося лікування до проведення люмбальної пункції.

Через обмежене значення латексної аглютинації, ці тести не рекомендуються при діагностиці бактеріального менінгіту при наявності інших методів, таких як фарбування за Грамом.

Імунохроматографічний антигенний тест для виявлення *S. pneumoniae* на СМР оцінювали в дослідженні, що включає 450 дітей з підозрою на гострий бактеріальний менінгіт. Показано, що випробування було 100% чутливим і специфічним для діагностики пневмококового менінгіту; загальна чутливість цього тесту

становила 95–100%. В іншому дослідженні, в тому числі 1179 зразків СМР дітей з Бангладеш з підозрою на бактеріальний менінгіт, також виявлено високу чутливість (98,6%) та специфічність (99,3%). Імунохроматографія СМР перевершувала культуру СМР і латекс-аглютинацію в цьому дослідженні, але порівняння з фарбуванням за Грамом СМР не проводилося. У хворих на менінгіт, викликаний іншими видами стрептококів, зареєстровані помилкові результати. Необхідно проводити подальші дослідження у пацієнтів з негативною культурою СМР та забарвленням за Грамом, щоб визначити, чи має цей метод будь-яке значення на додаток до стандартних методів діагностики.

Сироваткові маркери запалення. При диференціації між вірусним і бактеріальним менінгітом, сироваткові маркери запалення можуть сприяти діагностиці. Кілька ретроспективних досліджень показали, що сироваткові концентрації С-реактивного білка (СРБ) і прокальцитоніну є високодискримінаційними між дитячим бактеріальним і вірусним менінгітом. Зазначена чутливість у дослідженні 507 дітей з рівнем СРБ > 40 мг/л становила 93% зі специфічністю 100%. Мета-аналіз кількох невеликих досліджень, у тому числі 198 дітей, показав підвищення концентрації прокальцитоніну в сироватці та СРБ, пов'язаних з гострим бактеріальним менінгітом. Дослідження у дорослих показало хорошу чутливість і специфічність прокальцитоніну у 105 хворих на бактеріальний менінгіт, вірусний менінгіт або без менінгіту. У клінічній практиці інші бактеріальні інфекції, такі як сепсис і пневмонія, можуть бути включені в диференціальну діагностику бактеріального менінгіту, і в цих ситуаціях СРБ і прокальцитонін можуть мати незначне значення для діагностики бактеріального менінгіту.

Культури крові. Культури крові є цінними для виявлення збудника і встановлюють моделі чутливості, якщо культури СМР є негативними або недоступними, наприклад, при протипоказках до люмбальної пункції. Швидкість позитивності культури крові відрізняється для кожного збудника і становить 75% хворих на пневмококовий менінгіт, 50-90% у хворих на менінгіт *H. influenzae* і 40-60% у хворих на менінгококовий менінгіт. Показано, що результативність культур

крові зменшується на 20%, якщо пацієнтів лікують антибіотиками перед дослідженням культури крові.

Інші методи діагностики вивчені при бактеріальному менінгіті. Безліч досліджень оцінювало, чи можуть бути корисними для діагностики бактеріального менінгіту окремі хемокіни, цитокіни, фактори комплементу і рівні метаболітів, кількісна ЕЕГ, магнітно-резонансна томографія (МРТ) або термограма.

Кілька маркерів реплікувалися в незалежних когортах або порівнювалися з тестовими характеристиками маркера до стандартних діагностичних тестів. Ці дослідження можуть бути цінними для патофізіологічних досліджень, але до цих пір не досягли впровадження в клінічних умовах.

Висновки

Рівень 2 При менінгіті новонароджених, кількості лейкоцитів у СМР, рівні глюкози та загального білка часто знаходяться в межах норми або лише трохи підвищені.

Рівень 2 Показано, що у дітей та дорослих класичні ознаки (підвищений рівень білка, знижений рівень глюкози, лейкоцитоз СМР) бактеріального менінгіту присутні у 90% пацієнтів. Цілком нормальні показники СМР можливі, але дуже рідко.

Рівень 2 Концентрація лактату володіє хорошою чутливістю і специфічністю для диференціації бактеріального від асептичного менінгіту. Значення лактату СМР обмежене у пацієнтів, які отримували попередню антибіотикотерапію, або пацієнтів з іншими захворюваннями центральної нервової системи в диференційній діагностиці.

Рівень 2 Культура СМР позитивна у 60–90% хворих на бактеріальний менінгіт залежно від визначення бактеріального менінгіту. Попередній прийом антибіотиків знижує результативність культури СМР на 10-20%.

Рівень 2 Дослідження СМР за Грамом має чудову специфічність і різну чутливість, залежно від мікроорганізму. Результат зменшується незначно, якщо пацієнт приймав антибіотики перед проведенням люмбальної пункції.

Рівень 2 У пацієнтів з негативною культурою СМР і забарвленням СМР за Грамом, ПЛР має додаткове значення в ідентифікації патогена.

Рівень 2 Тестування за допомогою латексної аглютинації має невелике додаткове значення в діагностиці бактеріального менінгіту.

Рівень 2 Неясно, чи має імунохроматографічне тестування антигенів додаткове значення в діагностиці бактеріального менінгіту.

Рівень 2 У дітей з менінгітом підвищений рівень СРБ і прокальцитоніну в крові пов'язаний з бактеріальними інфекціями. Діагноз бактеріального менінгіту, однак, не може поставлений за цими тестами.

Рівень 2 У дорослих і дітей з бактеріальним менінгітом культури крові корисні для виділення збудника мікроорганізму. Результативність культур крові зменшується, якщо пацієнт попередньо отримує антибіотики.

Рекомендації

Рівень А У пацієнтів з підозрою на бактеріальний менінгіт настійно рекомендується визначати кількість лейкоцитів, концентрацію білка і глюкози, а також проводити культуральне дослідження СМР і забарвлення по Граму.

Рівень А У пацієнтів з негативними культурами СМР мікроорганізми-збудники можуть бути ідентифіковані за допомогою ПЛР та потенційно шляхом імунохроматографічного тестування антигенів.

Рівень А У пацієнтів з підозрою на бактеріальний менінгіт настійно рекомендується виконувати культуральне дослідження крові перед введенням першої дози антибіотиків.

Візуалізація перед поперековою пункцією

Показання до краніальної візуалізації перед поперековою пункцією. Поперекова пункція має вирішальне значення в діагностиці бактеріального менінгіту для підтвердження діагнозу, виявлення патогена і визначення структури резистентності для раціоналізації лікування антибіотиками. Перед виконанням люмбальної пункції лікар повинен встановити, чи існують протипокази. Люмбальна

пункція може бути небезпечною, якщо відбувається зсув головного мозку внаслідок простору, яке займає ураження. Виведення СМР на поперековому рівні може збільшити зсув мозку, що може призвести до церебральної грижі. У літературному пошуку ідентифіковано 19 досліджень, що описують 74 пацієнта з бактеріальним менінгітом, у яких при своєчасному виконанні люмбальної пункції відбувалася мозкова грижа.

Однак причинно-наслідковий зв'язок важко встановити, так як грижа мозку також виникає під час перебігу захворювання бактеріального менінгіту, незалежно від люмбальної пункції. Ризик церебральної грижі внаслідок люмбальної пункції може бути зменшений шляхом виявлення умов, пов'язаних зі зсувом головного мозку шляхом візуалізації черепа (зазвичай комп'ютерної томографії, КТ), таких як абсцес мозку, субдуральна емпієма або великий інфаркт мозку. Показано, що краніальна візуалізація призводить до істотної затримки в початку лікування антибіотиками, що пов'язано з поганим результатом. Дослідження, проведене на 235 дорослих з підозрою на бактеріальний менінгіт, показало, що внутрішньочерепні утворення пов'язані з клінічними характеристиками. Таким чином, клінічне обстеження може бути використано для вибору пацієнтів з ризиком ураження, що викликає зсув головного мозку, при якому КТ до люмбальної пункції виправдана. На основі вищезазначеного дослідження було запропоновано набір критеріїв для відбору пацієнтів для краніальної візуалізації: фокальний неврологічний дефіцит (включаючи паралічі черепних нервів), нові напади, сильно змінений психічний стан (визначено) як шкала за шкалою ком Глазго <10) і сильно ослаблений імунітет (наприклад, у реципієнтів трансплантата органів та хворих на ВІЛ).

За відсутності вищезгаданих ознак, КТ не рекомендується проводити перед поперековою пункцією у пацієнтів з підозрюваним бактеріальним менінгітом, оскільки навряд чи це дасть нову інформацію щодо ризику виникнення пов'язаної з грижею після люмбальною пункцією. У цих хворих краніальна візуалізація для інших діагностичних цілей, таких як виявлення мастоїдиту або синуситу, повинна проводитися після люмбальної пункції.

Дослідження, описані вище, були проведені у дорослих. Ми не знайшли жодних досліджень, які б вирішували це питання для дітей в нашому пошуку. Консенсус комітету з орієнтування полягає в тому, щоб використовувати ті ж самі показання для виконання КТ перед поперековою пункцією у дітей (за межами неонатального віку), як у дорослих.

Для новонароджених немає даних, які б вказували на щоденну практику щодо використання допоміжних досліджень до люмбальної пункції.

Іншими протипоказами до люмбальної пункції, не пов'язаними з внутрішньочерепними ураженнями, що займають простір, є порушення коагуляції, місцеві інфекції шкіри та необхідність гемодинамічної стабілізації до подальших діагностичних процедур.

Підзапитання 4.1. Якщо наявна затримка люмбальної пункції, чи слід починати лікування?

Лікування до або після люмбальної пункції. Пошук літератури дав два проспективних і шість ретроспективних досліджень, що оцінюють вплив термінів лікування антибіотиками на результат бактеріального менінгіту. Ці дослідження показали, що відкладений початок лікування антибіотиками у хворих на бактеріальний менінгіт сильно пов'язаний зі смертю та поганим результатом.

Затримка в лікуванні часто була обумовлена краніальною візуалізацією перед поперековою пункцією. Тому антибіотикотерапію у пацієнтів з гострим бактеріальним менінгітом слід починати якомога швидше, а період від вступу в стаціонар до початку лікування антибіотиками не повинен перевищувати 1 години. Кожного разу, коли поперекова пункція затримується, наприклад, через КТ черепа, емпіричне лікування необхідно починати негайно після клінічної підозри, навіть якщо діагноз не встановлено. У цих пацієнтів до початку антибіотиків необхідно взяти забір для культурального дослідження крові, щоб підвищити ймовірність виявлення збудника.

Висновки

Рівень 2 Ризик церебральної грижі після люмбальної пункції у пацієнтів з підозрою на бактеріальний менінгіт підвищений порівняно з нормальними індивідуумами.

Рівень 3 Клінічні характеристики можуть бути використані для ідентифікації пацієнтів з підвищеним ризиком ураження, пов'язаних з підвищеним ризиком виникнення церебральних гриж через поперекову пункцію.

Рівень 2 Затримка в застосуванні лікування антибіотиками пов'язана з поганим результатом і тому її слід уникати.

Рекомендації

Рівень А Настійно рекомендується виконувати краніальну томографію перед поперековою пункцією у пацієнтів з:

- вогнищевим неврологічним дефіцитом (виключаючи паралічі черепних нервів);
- нові напади судом;
- важко змінений психічний стан (шкала ком Глазго <10);
- сильно ослаблений імунітет.

У пацієнтів, які не мають цих характеристик, краніальна візуалізація перед поперековою пункцією не рекомендується.

Рівень А Настійно рекомендується почати антибіотикотерапію якнайшвидше у пацієнтів з гострим бактеріальним менінгітом. Період часу до введення антибіотиків не повинен перевищувати 1 години. Кожного разу, коли поперекова пункція затримується, наприклад, через КТ черепа, емпіричне лікування повинно починатися негайно за клінічною підозрою, навіть якщо діагноз не встановлено.

Лікування бактеріального менінгіту

Ключове запитання 5. Який оптимальний тип, тривалість і спосіб введення емпірично розпочатої антибіотикотерапії після того, як збудник був ідентифікований або в культурально-негативних пацієнтів?

Лікування антибіотиками

Емпіричне лікування антибіотиками. Вибір емпіричного лікування антибіотиками залежить від віку пацієнта та регіональної швидкості

зниження сприйнятливості *S. pneumoniae* до пеніциліну та цефалоспоринів третього покоління (табл. 2). Спектр збудників у новонароджених значно відрізняється від спектру дітей, що не входять до неонатального віку, та дорослих, що відображено *L. monocytogenes* в емпіричному лікуванні антибіотиками для цієї вікової групи. Коли існує ризик зниження сприйнятливості *S. pneumoniae*, емпіричне лікування повинно включати ванкоміцин або рифампіцин. Однак, деякі експерти рекомендують використовувати цефтріаксон або цефотаксим як емпіричне лікування замість ванкоміцину або рифампіцину, коли справжньої резистентності до цефалоспоринової третього покоління (мінімальна інгібуюча концентрація (MIC) > 2 мг/л) не очікується. Коли фактори ризику інфікування присутні у дорослих у віці до 50 років (наприклад, діабет, застосування імуносупресивних препаратів, рак) або у дорослих старше 50 років, емпіричне антибіотикотерапія повинна включати амоксицилін або ампіцилін покриття для *L. monocytogenes*. Недавнє загальнонаціональне дослідження показало, що протягом 6 років чотири випадки *L. monocytogenes* сталися у дорослих у віці до 50 років без специфічних факторів ризику (з 259 пацієнтів у віці <50 років без імунодефіцитного стану (1,5%)). Якщо лікар хоче покрити цю рідкісну можливість, емпіричне лікування антибіотиками повинно включати амоксицилін або ампіцилін для всіх дорослих з бактеріальним менінгітом.

Специфічне антибіотикотерапія після виявлення збудника. Після виявлення збудника через дослідження культури та чутливості до антибіотиків, можна оптимізувати лікування антибіотиками.

Streptococcus pneumoniae - Streptococcus pneumoniae в даний час є найпоширенішим збудником у дорослих і другим найбільш поширеним у дітей за межами неонатального віку. Знижена сприйнятливість *S. pneumoniae* до пеніциліну і цефалоспоринів третього покоління є зростаючою проблемою в Європі, хоча показники стійкості значно відрізняються між країнами. Наприклад, показники зниженої сприйнятливості до пеніциліну в Нідерландах, Англії, Данії та Німеччині становлять <1%, тоді як знижені показники чутливості до 20–50% повідомляються для Іспанії, Франції та Румунії (дані Європейського центру профілактики захворювань 2011 року

та звіт про контрольне спостереження). Коли *S. pneumoniae* було ідентифіковано і дослідження чутливості очікується або відсутнє, лікування повинно ґрунтуватися на місцевих показниках стійкості (Таблиця 3).

Таблиця 2. Емпіричне антибактеріальне лікування в стаціонарі для позалікарняних бактеріальних менінгітів

Група пацієнтів	Стандартне лікування		Внутрішньовенна доза ^a
Новонароджені <1 міс	Знижена антибактеріальна чутливість <i>Streptococcus pneumoniae</i> до пеніциліну	<i>S. pneumoniae</i> є чутливий до пеніциліну	Вік <1 тиждень: цефотаксим 50 мг/кг кожні 8 год; ампіцилін/амоксицилін 50 мг/кг кожні 8 год; гентаміцин 2,5 мг / кг кожні 12 год Вік 1–4 тижні: ампіцилін 50 мг/кг кожні 6 год; цефотаксим 50мг/кг кожні 6–8 год; гентаміцин 2,5 мг/кг кожні 8 год; тобраміцин 2,5 мг/кг кожні 8 год; амікацин 10 мг/кг кожні 8 год
Вік від 1 місяця до 18 років	Цефотаксим або цефтріаксон плюс ванкоміцин або рифампіцин	Цефотаксим або цефтріаксон	Ванкоміцин 10–15 мг/кг кожні 6 год для досягнення концентрації у сироватці крові 15–20 мкг/мл; рифампіцин 10 мг / кг кожні 12 год до 600 мг/день; цефотаксим 75

			мг/кг кожні 6-8 год; цефтриаксон 50 мг/кг кожні 12 год (максимум 2 г кожні 12 год)
Вік > 18 і <50 років	Цефотаксим або цефтриаксон плюс ванкоміцин або рифампіцин	Цефотаксим або цефтриаксон	Цефтриаксон 2 г кожні 12 год або 4 г кожні 24 год; цефотаксим 2 г кожні 4-6 год; ванкоміцин 10-20 мг/кг кожні 8-12 год для досягнення концентрації у сироватці крові 15- 20 мкг/мл; рифампіцин 300 мг кожні 12 год
Вік >50 років, або Вік >18 і <50 років плюс фактори ризику для <i>Listeria monocytogenes</i>^a	Цефотаксим або цефтриаксон плюс ванкоміцин або рифампіцин плюс амоксицилін / ампіцилін / пеніцилін G	Цефотаксим або цефтриаксон плюс амоксицилін / ампіцилін / пеніцилін G	Цефтриаксон 2 г кожні 12 год або 4 г кожні 24 год; цефотаксим 2 г кожні 4-6 год; ванкоміцин 10-20 мг/кг кожні 8-12 год для досягнення концентрації у сироватці крові 15- 20 мкг/мл; рифампіцин 300 мг кожні 12 год, амоксицилін або ампіцилін 2 г кожні 4 год

^aЦукровий діабет, застосування імуносупресивних препаратів, раку та інші умови, що викликають імунодефіцит.

Підзапитання 5.1. Чи доповнює додавання ванкоміцину або рифампіцину до цефалоспорину третього покоління поліпшення результату у пацієнтів з пневмококовим менінгітом в умовах високого рівня резистентності пневмококів?

Існує невизначеність щодо користі від додавання ванкоміцину або рифампіцину до цефалоспорину третього покоління у пацієнтів з пневмококовим менінгітом в умовах зниженої частоти пневмококів. Ми систематично оцінювали літературу для вивчення ефективності ванкоміцину та рифампіцину при інфекціях, викликаних пневмококами, стійкими до цефалоспоринів третього покоління, але були виявлені лише дослідження на тваринах. Вони показали, що цефтріаксон, комбінований з ванкоміцином або рифампіцином, призвів до більш високого рівня стерилізації СМР через 24 години порівняно з монотерапією цефтріаксоном. В іншому дослідженні на тваринах було показано перевагу цефтріаксону, комбінованого з рифампіцином або рифампіцином і ванкоміцином, порівняно з цефтріаксоном у поєднанні з ванкоміцином.

Незважаючи на відсутність клінічних доказів додавання ванкоміцину або рифампіцину при зниженні рівня сприйнятливості до пневмококів, комітет рекомендує додавати ванкоміцин або рифампіцин до цефалоспоринів третього покоління на основі моделей сприйнятності *in vitro*. Рекомендована тривалість лікування - 10-14 днів.

Neisseria meningitidis - За останні десятиліття спостерігалось пропорційне збільшення менінгококових штамів зі зниженою сприйнятливістю до пеніциліну у хворих на менінгококовий менінгіт. У іспанському дослідженні описано, що до 80% штамів менінгококів зменшили сприйнятливість до пеніциліну. Більшість пацієнтів з штамми *N. meningitidis* проміжної сприйнятливості до пеніциліну, описаними в літературі, добре відповіли на терапію пеніциліном. Проте дослідження у дітей з менінгококовим менінгітом описали більш високу смертність і ризик наслідків при інфікуванні штамів зі зниженою сприйнятливістю.

Таким чином, пацієнти з підозрою на менінгококовий менінгіт, викликані бактеріальними штамми, які на основі локальної епідеміології, ймовірно, будуть стійкими до пеніциліну, третьої генерації цефалоспоринів, слід проводити до проведення тесту на чутливість *in vitro*. Рекомендована тривалість лікування - 7 днів.

Показано, що *Listeria monocytogenes* — лінезолід, пеніцилін, ампіцилін, гентаміцин, хінолони, меропенем, хлорамфенікол і ванкоміцин ефективні проти видів *Listeria* в дослідженнях *in vitro*. Однак, існують обмежені клінічні дані для чітких рекомендацій для одного з цих агентів при менінгіті *Listeria*. Стандартною терапією для менінгіту *L. monocytogenes* був амоксицилін, ампіцилін або пеніцилін G. Існує суперечка щодо додавання аміноглікозидів до режиму, оскільки дві ретроспективні серії показали, що додавання аміноглікозиду було пов'язано з нирковою недостатністю. У цих дослідженнях, однак, дещо зміщує зробили пряме порівняння лікування груп важчим. Додавання аміноглікозидів (гентаміцину) може розглядатися як схема лікування для *L. monocytogenes meningitis*. Лікування лікарями повинно бути обережним, особливо при додавання гентаміцину, особливо з точки зору ниркової недостатності. Немає дослідження, що оцінює оптимальну тривалість терапії у менінгіту *L. monocytogenes*; панель рекомендацій рекомендує 21 день терапії або довше.

Staphylococcus aureus - для стафілококового менінгіту, флуклоксацилін, нафцилін, оксацилін або комбінована терапія, включаючи фосфоміцин або рифампіцин, є рекомендованими засобами. Ванкоміцин рекомендується для метицилін-резистентного стафілококового менінгіту. Лінезолід можна вибирати у випадках стійкості до ванкоміцину (MIC >2 мкг/мл) або у випадках протипоказань до ванкоміцину. Рифампіцин також можна розглядати як додаткову терапію разом з ванкоміцином або лінезолідом. Триметопрім/сульфаметоксазол або даптоміцин можуть бути використані в якості варіантів терапії, хоча тільки повідомлення про випадки підтримують їх застосування при стафілококовому менінгіті. Рифампіцин і фосфоміцин не повинні використовуватися в якості монотерапії, щоб уникнути розвитку резистентності. Незважаючи на відсутність дослідження, що порівнювало тривалість терапії стафілококового менінгіту, панель рекомендацій рекомендує принаймні 14 днів терапії. Якщо стафілококи ідентифіковані як причина бактеріального менінгіту, слід враховувати інші локалізації інфекцій, такі як ендокардит або епідуральні абсцеси хребта, які можуть вимагати хірургічного втручання і тривалої антибіотикотерапії.

Культурально-негативні пацієнти - У пацієнтів з СМР, що свідчить про бактеріальний менінгіт, у яких культура СМР та інші тести (наприклад, ПЛР) залишаються негативними, а збудник не ідентифікований з інших локалізацій (наприклад, культура крові, культура петехіальної висипки) - продовжувати емпіричне лікування тривалістю не менше 2 тижнів. Однак, залежно від клінічного стану пацієнта, можливо буде необхідним продовження терапії.

Тривалість лікування. Оптимальну тривалість лікування антибіотиками при бактеріальному менінгіті вивчали у шести рандомізованих клінічних дослідженнях у дітей. Мета-аналіз цих випробувань показав, що недостатньо доказів для короткого курсу антибіотиків. Велике РКД показало, що 5-денний режим виявився таким же ефективним, як 10 днів антибіотиків у дітей з бактеріальним менінгітом, які перебували у стабільному стані після 3 днів лікування. Більшість дітей були мешканцями Малаві або Пакистану, а велика їх частка мала менінгіт *H. influenzae* типу *b*. Хоча існувала еквівалентність короткострокових і тривалих курсів антибіотиків, підгрупи для кожного збудливого мікроорганізму були занадто малі, щоб довести еквівалентність. Через істотні відмінності в епідеміології, клінічних характеристиках та супутній патології між досліджуваною популяцією та дітьми в європейській ситуації результати цього дослідження не можуть бути екстрапольовані на європейську ситуацію, і тому тривалість лікування залишається, як зазначено в таблиці 3. Рекомендована тривалість лікування ґрунтується на емпіричних даних.

Спосіб введення антибіотиків. Антибіотики можна вводити шляхом безперервної інфузії або болюсно (наприклад, кожні 4 години). Використання постійної внутрішньовенної інфузії антибіотиків має гіпотетичну роль у лікуванні бактеріального менінгіту. Наш пошук літератури дав 98 статей; шість статей були релевантними, що склалися з трьох досліджень на тваринах, двох оглядів і одного РКД. Це дослідження не виявило значних відмінностей між безперервним і болюсним введенням цефотаксиму у дітей з бактеріальним менінгітом. Через результати цього випробування та інших проблем, таких як фармакокінетичні/фармакодинамічні параметри СМР (наприклад, тривалий період напіврозпаду антибіотиків, низька швидкість росту бактерій) і застосування

дексаметазону, в даний час не може бути дана рекомендація щодо безперервного або болюсного введення.

Таблиця 3. Етіотропне антибактеріальне лікування в стаціонарі для позалікарняних бактеріальних менінгітів ^a

Збудник	Стандартне лікування	Альтернатива	Тривалість
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			
Сприйнятливі до пеніциліну (MIC <0,1 Ог/мл)	Пеніцилін або амоксицилін / ампіцилін	Цефтріаксон, цефотаксим, хлорамфенікол	10-14 днів
Резистентний до пеніциліну (MIC >0,1 Ог/мл), чутливий до цефалоспорину третього покоління (MIC <2 Омг/мл)	Цефтріаксон або цефотаксим	Цефепім, меропенем, моксифлоксацин ^b	10-14 днів
Резистентний до цефалоспорину (MIC ≥2 Омг / мл)	Ванкоміцин плюс рифампіцин, або ванкоміцин плюс цефтріаксон або цефотаксим, або рифампіцин плюс цефтріаксон або цефотаксим ^c	Ванкоміцин плюс моксифлоксацин, ^b лінезолід	10-14 днів
<i>Neisseria meningitidis</i>			
Сприйнятливі до пеніциліну (MIC <0,1 мкг/мл)	Пеніцилін або амоксицилін / ампіцилін	Цефтріаксон, цефотаксим, хлорамфенікол	7 днів

Резистентний до пеніциліну (МІК 0,1 мкг/мл)	Цефтріаксон або цефотаксим	Цефіпім, меропенем, ципрофлоксацин або хлорамфенікол	7 днів
Listeria monocytogenes	Амоксицилін або ампіцилін, пеніцилін G ^d	триметопрім-сульфаметоксазол, моксифлоксацин, б меропенем, лінезолід	Щонайменше 21 день
Haemophilus influenzae			
β-лактамазо-негативна	Амоксицилін або ампіцилін	Цефтріаксон, цефотаксим або хлорамфенікол	7–10 днів
β-лактамазо-позитивна	Цефтріаксон або цефотаксим	Цефіпім, ципрофлоксацин, хлорамфенікол	7–10 днів
β-лактамазо-негативний стійкий до ампіциліну	Цефтріаксон або цефотаксим плюс меропенем	Ципрофлоксацин	7-10 днів
Staphylococcus aureus			
Метицилін чутливий	Флуклоксацилін, нафцилін, оксацилін	Ванкоміцин, лінезолід, рифампіцин, ^e фосфоміцин, ^e даптоміцин ^b	Не менше 14 днів
Резистентний до метициліну	ванкоміцин ^f	Триметопрім / сульфаметоксазол, лінезолід, рифампіцин, ^e фосфоміцин, ^e даптоміцин	Не менше 14 днів
Резистентний до ванкоміцину (МІК > 2,0 мкг/мл)	Лінезолід ^f	Рифампіцин, ^e фосфоміцин, ^e даптоміцин ^b	Не менше 14 днів

- a Рекомендації повинні відповідати результатам тестування сприйнятливості.
- b На основі звітів про випадки.
- c Дозування цефтріаксона 2 г кожні 12 год і цефотаксим 2–3 г кожні 6 год.
- d Можна розглядати додавання аміноглікозиду.
- e Можна не застосовувати в монотерапії.
- f Можна розглядати додавання рифампіцину.

Висновки

Рівень 3 Емпіричне лікування антибіотиками у пацієнтів з бактеріальним менінгітом базується на експертних висновках та диференційовано за демографічними / епідеміологічними факторами (вік та рівень зниженої сприйнятливості до антибіотиків).

Рівень 3 Конкретна антибіотикотерапія у пацієнтів з бактеріальним менінгітом базується на тестуванні антимікробної сприйнятливості.

Рівень 2 Немає достатніх доказів для підтримки короткого курсу антибіотиків у дітей та дорослих з бактеріальним менінгітом в європейському середовищі.

Рівень 1 Немає доказів переваги ні безперервного, ні болюсного введення антибіотиків у пацієнтів з бактеріальним менінгітом.

Рекомендації

Рівень А Рекомендована емпірична терапія для пацієнтів з бактеріальним менінгітом базується на вікових та місцевих показниках стійкості, як показано в таблиці 2.

Рівень А Рекомендоване специфічне лікування пацієнтів з бактеріальним менінгітом повинно визначатися за схемою сприйнятливості до антибіотиків, як показано в таблиці 3.

Рівень А Рекомендоване лікування хворих на бактеріальний менінгіт, у яких збудник не можна культивувати, повинен проводитися за емпіричним режимом протягом мінімум 2 тижнів.

Рівень D Комітет не рекомендує короткий курс антибіотиків у дітей і дорослих з бактеріальним менінгітом.

Рівень C Через відсутність доказів, комітет не надає рекомендації щодо використання безперервного або болюсного введення антибіотиків у пацієнтів з бактеріальним менінгітом.

Ключове питання 6. Чи має дексаметазон сприятливий вплив на смерть, функціональний результат і втрату слуху у дорослих і дітей з бактеріальним менінгітом?

Додаткове лікування дексаметазоном

Докази додаткового лікування дексаметазоном. Експериментальні дослідження на тваринах показали, що результат бактеріального менінгіту пов'язаний з тяжкістю запалення в субарахноїдальному просторі. Імуномодуляцію запальної реакції з кортикостероїдами оцінювали як стратегію лікування в декількох РҚД. Кокранівський огляд 2013 року включав 25 РҚД, у тому числі 4121 хворих на бактеріальний менінгіт. Оновлення літературного огляду в керівництві не виявило додаткових РҚД, які були опубліковані після публікації цього мета-аналізу.

В кокранівському мета-аналізі виявлено, що кортикостероїди знижують загальну втрату слуху та неврологічні наслідки, але не знижують смертність. Не було виявлено надлишкових побічних ефектів дексаметазону порівняно з групою плацебо. Аналіз підгруп показав, що кортикостероїди знижують смертність при пневмококовому менінгіті, але не при менінгіті через інші патогени. Подальші аналізи підгруп показали, що застосування кортикостероїдів було корисним в дослідженнях, проведених у країнах з високим рівнем доходу з високим рівнем медичної допомоги, але жодного ефекту не спостерігалось в дослідженнях, проведених у країнах з низьким рівнем доходу. Опубліковано лише одне РҚД щодо застосування додаткових кортикостероїдів при неонатальному менінгіті. Це дослідження показало сприятливий вплив кортикостероїдів, але було невеликим, і групи лікування не були добре збалансовані щодо віку пацієнта, позитивності культури та збудників мікроорганізмів. Тому додаткові РҚД, що оцінюють кортикостероїди при неонатальному менінгіті, необхідно виконати до того, як можна зробити висновки про роль лікування дексаметазоном при неонатальному менінгіті. Використання дексаметазону для новонароджених в даний час не рекомендується.

Більшість досліджень, включених в мета-аналіз, використовували дексаметазон; це найбільш широко використовуваний

кортикостероїд для бактеріального менінгіту. Рекомендований режим дексаметазону у дітей становить 0,15 мг/кг кожні 6 годин і дорослим 10 мг кожні 6 годин, обидва протягом 4 днів.

Підзапитання 6.1. До якого моменту лікування дексаметазон показаний, якщо антибіотики вже призначені?

Терміни лікування дексаметазоном. У найбільших РКД дексаметазон був наданий до або з першою дозою антибіотиків, щоб запобігти запальній реакції в результаті бактеріолізу. Тому рекомендується починати дексаметазон з першою дозою антибіотиків. Коли дексаметазон не розпочався з першої дози антибіотиків, незрозуміло, в який момент допоміжний дексаметазон перестає бути корисним. Не було проведено жодних РКД, що стосуються термінів терапії кортикостероїдами. При експериментальному пневмококовому менінгіті концентрації бактерій у СМР на початку лікування виявилися більш важливим фактором, що впливає на антимикробну індуковану запальну реакцію, ніж час початку терапії дексаметазоном. Мета-аналіз даних про окремих пацієнтів показав, що дексаметазон знижує втрату слуху, незалежно від того, чи був препарат призначений до або після антибіотиків.

Оскільки немає даних, що підтверджують певний час, комітет з орієнтування досяг консенсусу (на основі думки експертів), що лікування дексаметазоном все ще можна розпочати до 4 годин після початку лікування антибіотиками.

Підзапитання 6.2. Чи слід зупинити введення дексаметазон, якщо виявлено інші патогени, окрім *S. pneumoniae*?

Припинення введення дексаметазону після виявлення збудника. Кокранівський мета-аналіз показав, що допоміжний дексаметазон ефективний у зниженні втрати слуху та неврологічних наслідків при бактеріальних менінгітах, викликаних усіма патогенами. В аналізі підгруп було показано, що ефект дексаметазону найбільш виражений при пневмококовому менінгіті, а також знижує смертність у цій групі. Крім того, для менінгіту *H. influenzae* виявлено

сильний вплив на втрату слуху. Для *N. meningitidis* аналіз підгруп не показав жодного впливу на будь-який з результатів. Однак, оскільки частота подій (смертність, втрата слуху) у менінгококовому менінгіті істотно нижче, ніж при пневмококовому менінгіті, не можна зробити висновок про ефективність дексаметазону внаслідок невеликого числа менінгококового менінгіту, включеного в мета-аналіз. Дослідження впровадження показало, що застосування дексаметазону є безпечним у хворих на менінгококовий менінгіт, але це не призвело до значного зменшення втрати слуху або смерті.

Комітет з керівництва робить висновок, що введення дексаметазону слід припинити, якщо виявлено, що у пацієнта не спостерігається бактеріального менінгіту, або якщо бактерія, що викликає менінгіт, є видом, відмінним від *H. influenzae* або *S. pneumoniae*, хоча деякі експерти рекомендують продовжувати додаткове лікування.

Висновки

Рівень 1 Кортикостероїди значно знижували втрату слуху та неврологічні наслідки, але не знижували загальну смертність. Дані підтримують застосування кортикостероїдів у пацієнтів з бактеріальним менінгітом за межами неонатального віку в країнах з високим рівнем медичної допомоги. Не було виявлено корисних ефектів допоміжних кортикостероїдів в дослідженнях, проведених у країнах з низьким рівнем доходу. Використання дексаметазону для новонароджених в даний час не рекомендується.

Рівень 3 За відсутності наукових доказів, Комітет дійшов висновку, що коли вже розпочато лікування антибіотиками, додаткове лікування дексаметазоном можна продовжувати до 4 годин після початку лікування антибіотиками.

Рівень 3 За відсутності наукових доказів, комітет з керівництва приходить до висновку, що дексаметазон слід припинити, якщо виявлено, що у хворого немає бактеріального менінгіту, або якщо бактерія, що викликає менінгіт, є видом, відмінним від *H. influenzae* або *S. pneumoniae*, хоча деякі Експерти рекомендують продовжувати додаткове лікування незалежно від збудника.

Рекомендації

Рівень А Емпіричне лікування дексаметазоном рекомендується всім дорослим (10 мг 4 рази на день протягом 4 днів) та дітям (0,15 мг/кг протягом 4 днів) з гострим бактеріальним менінгітом у країнах з високим рівнем доходу.

Рівень А Лікування дексаметазоном настійно рекомендується починати з першої дози лікування антибіотиками.

Рівень С Якщо внутрішньовенна антибіотикотерапія вже розпочалася, дексаметазон все ще можна вводити до 4 годин після початку першої дози внутрішньовенних антибіотиків.

Рівень В Рекомендується припинити застосування дексаметазону, якщо виявлено, що у нього не бактеріальний менінгіт, або якщо бактерія, що викликає менінгіт, є іншим видом, ніж *H. influenzae* або *S. pneumoniae*, хоча деякі експерти рекомендують продовжувати додаткове лікування незалежно від збудника бактерії.

Ключове запитання 7. Чи впливають гліцерин, манітол, ацетамінофен / парацетамол, гіпотермія, протиепілептичні препарати або гіпертонічний сольовий розчин на смерть, функціональний результат і втрату слуху у дорослих і дітей з бактеріальним менінгітом?

Інше додаткове лікування

У цьому розділі розглядається рутинне застосування допоміжних стратегій лікування у невиборних пацієнтів. Індивідуально можуть бути покази до лікування одним з описаних агентів, наприклад, протиепілептичні препарати для пацієнтів, які мають судоми. Розділ Ускладнення при бактеріальному менінгіті під час госпіталізації надає подробиці для таких випадків.

Осмотична терапія. Лікування осмотичними препаратами традиційно застосовується в ряді неврологічних захворювань для зниження внутрішньочерепного тиску. Найбільш вивченими осмотичними агентами при бактеріальному менінгіті є гліцерин. Пошук літератури щодо застосування гліцерину при бактеріальному менінгіті дав 73 статті, вісім з яких були актуальними. Виявлено п'ять РКД, чотири з яких були включені в кокранівський мета-аналіз 2013 року. Одне РКД у дорослих було зупинено через більш високий рівень смертності в групі лікування, одна РКД у дітей, що користувалися гліцерином, і три РКД не

показали ніякої різниці. Існували суттєві відмінності між дослідженнями щодо географії (Південна Америка, Європа або Африка), вікової групи (дорослі або діти) та досліджуваної дози ліків (максимум 100 мл/день або 300 мл/день) і тривалості лікування (2 або 4 дні). Дослідження, проведене в Європі, не показало ефекту. Не було проведено жодних досліджень у новонароджених з бактеріальним менінгітом. Оскільки не існує чіткої переваги гліцерину, його не слід давати дорослим або дітям з бактеріальним менінгітом. Інші осмотичні агенти, такі як манітол або гіпертонічний сольовий розчин, не вивчалися в РКД або порівняльних дослідженнях пацієнтів з бактеріальним менінгітом. Таким чином, недостатньо доказів для надання рекомендації щодо цього лікування.

Парацетамол (ацетамінофен). Вважається, що парацетамол (ацетамінофен) покращує результат, зменшуючи запальну реакцію і зменшуючи температуру. Дані спостережень у пацієнтів з бактеріємією показали, що використання парацетамолу пов'язане з поліпшеним прогнозом. Наш пошук літератури визначив 19 відповідних статей, два з яких були РКД. Обидва випробування досліджували парацетамол у факторній конструкції з другим втручанням. Ніякого сприятливого ефекту не спостерігалося.

Терапевтична гіпотермія. Запропоновано, що терапевтична гіпотермія є нейропротекторною і широко вивчена при важких нейротравмах і пост-токсичній енцефалопатії з різними результатами. Пошук літератури дав одне РКД і два обсерваційні дослідження. РКД було зупинено рано через надмірну смертність у групі гіпотермії. Тому у пацієнтів з бактеріальним менінгітом гіпотермія не рекомендується.

Протиепілептичне лікування. Пошук літератури дав 320 статей, жодна з яких не була актуальною. Не було проведено жодних РКД, які б оцінювали використання стандартного протиепілептичного лікування при бактеріальному менінгіті при відсутності судом.

Гіпертонічний сольовий розчин. Пошук літератури дав 21 статтю, жодна з яких не була актуальною. РКД не проводили для оцінки використання гіпертонічного фізіологічного розчину при бактеріальному менінгіті.

Лікування, основане на внутрішньочерепному тиску. Під час бактеріального менінгіту внутрішньочерепний тиск підвищується

внаслідок декількох факторів (наприклад, набряк мозку або гідроцефалія). Було описано кілька стратегій багатоступеневого лікування для зниження внутрішньочерепного тиску в спостережних дослідженнях і було запропоновано поліпшити результат. Проте РКД не проводилися, і результати значно варіювалися від спостережних досліджень. Оскільки описані заходи можуть також завдати шкоди, необхідні подальші дослідження до того, як ці стратегії лікування можуть бути рекомендовані для рутинного використання у пацієнтів з бактеріальним менінгітом.

Інші допоміжні процедури. Кілька інших допоміжних методів лікування оцінювали у пацієнтів з бактеріальним менінгітом.

- Бактеріальний менінгіт, включений до інтенсивної терапії у РКД, які отримували активований білок С, показав підвищену швидкість крововиливу в групі лікування, тому це лікування не рекомендується (і фактично більше не доступне).
- В порівняльному (нерандомізованому) дослідженні у дітей з бактеріальним менінгітом було випробувано інтратекальні і внутрішньовенні імуноглобуліни. Не було виявлено істотної різниці в результаті або смертності, але групи були невеликими.
- Ад'ювантний гепарин тестували в дослідженні 15 пацієнтів з бактеріальним менінгітом. У групі лікування було виявлено більш високий ризик кровотеч і смертності, тому гепарин не рекомендується.

Висновки

Рівень 1 Наведені дані не підтримують застосування гліцерину у дорослих з гострим бактеріальним менінгітом. Хоча потенційний корисний ефект існує у дітей, рекомендації не можуть бути зроблені, оскільки не існує сильних доказів.

Рівень 1 Терапевтична гіпотермія пов'язана з більш високою смертністю у пацієнтів з бактеріальним менінгітом.

Рівень 1 Використання парацетамолу (ацетамінофену) у хворих на бактеріальний менінгіт не покращило результат.

Рівень 3 Використання маніту, протиепілептичних препаратів і гіпертонічного сольового розчину потребує подальшої оцінки, щоб зробити переконливі рекомендації щодо його рутинного використання у пацієнтів з бактеріальним менінгітом.

Рівень 2 Використання моніторингу та лікування внутрішньочерепного тиску/мозкової перфузії потребує подальшої оцінки, щоб зробити остаточну рекомендацію щодо його використання у пацієнтів з бактеріальним менінгітом.

Рекомендації

Рівень D Не рекомендується звичайна ад'ювантна терапія манітолом, ацетамінофеном, протиепілептичними препаратами або гіпертонічним сольовим розчином. Гіпотермія і гліцерин протипоказані при бактеріальному менінгіті.

Рівень C Використання внутрішньочерепного тиску / моніторингу та лікування перфузійного тиску мозку може бути рятувальним для окремих пацієнтів, але не може бути рекомендовано як рутинне управління, оскільки відсутні суттєві докази і може виникнути шкода.

Рівень D Ад'ювантна терапія з імуноглобулінами, гепарином і активованим білком C не рекомендується.

Профілактика

Ключове запитання 8. Чи зменшує профілактичне лікування домашніх контактів вторинні випадки захворювання?

Профілактичне лікування домашніх контактів хворих на менінгококовий менінгіт. Ризик менінгококової інфекції збільшується в 400–800 разів у осіб, що перебувають у тісному контакті з хворим на менінгококовий менінгіт, з найвищим ризиком для побутових контактів. Цьому ризику можна запобігти шляхом призначення профілактичних антибіотиків. Було проведено кілька досліджень для визначення корисності профілактичних антибіотиків. Наш пошук літератури дав 258 результатів, з яких вісім статей були актуальними, включаючи Кокранівський мета-аналіз, включаючи 24 РКД. Кокранівський аналіз включав 19 РКД, у тому числі 2531 учасника та 5 кластерних РКД, у тому числі 4354 учасники. Цефтріаксон, рифампіцин і ципрофлоксацин виявилися найбільш ефективними для запобігання вторинних випадків і для досягнення ерадикації *N. meningitidis* з носоглотки. Таким чином, антибіотикопрофілактика повинна бути надана всім тісним контактам пацієнта з інвазивною

менінгококовою хворобою для запобігання вторинних випадків та зменшення передачі. Тісні контакти визначаються як члени сім'ї, контакти по догляду за дітьми та будь-хто, хто безпосередньо піддається дії перорального секрету.

Ципрофлоксацин, призначений у вигляді одноразової пероральної дози, цефтріаксон, призначений у вигляді однієї внутрішньом'язової дози, або рифампіцин, призначений перорально протягом 2 днів, є препаратами вибору і повинен розпочинатися протягом 24 годин після ідентифікації. Пацієнти, які отримують пеніцилін, повинні також отримувати ефективні антибіотики перед випискою; ті, хто отримав терапію менінгіту у вигляді внутрішньовенного введення цефтріаксона, не потребують додаткової профілактики.

Підзапитання 8.1. Чи показана вакцинація після поза лікарняного пневмококового менінгіту?

Вакцинація хворих на пневмококовий менінгіт. Ризик рецидиву епізоду пневмококового менінгіту становить приблизно 5%. Серед випадків рецидиву менінгіту більшість мають фактор ризику менінгіту, наприклад витік СМР через травму або попередню операцію, або імунодефіцит, такий як спленектомія або гіпогамаглобулінемія. У однієї чверті пацієнтів з рецидивуючим менінгітом (1% від загальної кількості випадків) не виявлено фактора ризику рецидиву менінгіту. На підставі виявленої частоти рецидивів у хворих на пневмококовий менінгіт ця популяція все ще може вважатися з високим ризиком, і тому вакцинація може бути виправданою.

У літературному пошуку ми не виявили РКД або випадок-контрольні дослідження щодо вакцинації хворих на менінгіт та рецидиву пневмококової інфекції. На підставі експертного висновку комітет рекомендує проводити вакцинацію у всіх хворих на пневмококовий менінгіт. Поряд з відновленням дурального бар'єру пацієнти з витіком СМР повинні отримувати пневмококові вакцинації, а також можна розглядати *H. influenzae* і менінгококову вакцинацію. Для пацієнтів з іншими факторами ризику, такими як спленектомія, гіпоспленізм або гіпогамаглобулінемія, застосовуються інші існуючі рекомендації.

Висновки

Рівень 1 Профілактична антибіотикотерапія домашніх контактів хворих на менінгококовий менінгіт запобігає вторинним випадкам та попереджує передачу збудника.

Рівень 3

- Виходячи з ризику рецидиву 1 - 5% пневмококового менінгіту, комітет бачить значні переваги у вакцинації пневмококовими вакцинами після епізоду пневмококового менінгіту.
- Вакцинація пневмококовими вакцинами вважається корисною у хворих на бактеріальний менінгіт з витоком СМР для зменшення рецидивів.
- Вакцинацію *H. influenzae* типу *b* і менінгоковою вакциною (або серогрупа С, серогрупа В або чотиривалентна А/С/У/W135, залежно від місцевої епідеміології) можна розглядати у пацієнтів з бактеріальним менінгітом з витоком СМР.

Рекомендації

Рівень А Настійно рекомендується лікувати домашні контакти та інші тісні контакти менінгококового менінгіту з антибіотикопротекцією, що складається з цефтріаксону, ципрофлоксацину або рифампіцину (див. Таблицю 4).

Рівень В Рекомендується проводити вакцинацію пацієнтам пневмоковою вакциною після епізоду пневмококового менінгіту та осіб з витоком СМР разом з відновленням дурального бар'єру. Додаткова вакцинація вакциною *H. influenzae* типу *b* і *N. meningitidis* може бути розглянута у пацієнтів з витоком СМР.

Ключове запитання 9. Які ускладнення виникають при позалікарняному бактеріальному менінгіті, які додаткові дослідження виправдані при виникненні ускладнень і як їх лікувати?

Ускладнення при бактеріальному менінгіті під час госпіталізації

Клінічний перебіг бактеріального менінгіту може ускладнюватися як неврологічними, так і системними ускладненнями. У пацієнтів може розвинути зниження психічного статусу, вогнищевий неврологічний дефіцит, гемодинамічна нестабільність або

дихальна недостатність. Причину погіршення необхідно визначити шляхом фізикального і неврологічного дослідження, і можуть з'явитися необхідні додаткові дослідження, такі як лабораторні дослідження, зображення черепа і ЕЕГ. Частота ускладнень відрізняється між віковими групами і збудниками. Загальними ускладненнями, що з'являються під час неонатального менінгіту, є шок, судоми і гідроцефалія (табл. 4).

Таблиця 4. Рекомендована доза профілактичного лікування антибіотиками для побутових контактів та інших тісних контактів хворих на менінгококовий менінгіт

Антибіотик	Доза	Тривалість
Рифампіцин	Дитина віком до 3 місяців: 5 мг/кг двічі на день перорально Діти від 3 місяців до 12 років: 10 мг/кг двічі на день перорально (макс. 600 мг) Діти >12 років: 600 мг двічі на день Дорослий: 600 мг двічі на день Вагітність: 600 мг двічі на день - тільки після перших 3 місяців вагітності	2 дні
Ципрофлоксацин	Дорослі >16 років: 500 мг перорально Вагітність: Не використовуйте	Одноразово
Цефтріаксон	Дитина до 16 років: 125 мг внутрішньом'язово Дорослі ≥16 років: 250 мг внутрішньом'язово Вагітність: 250 мг внутрішньом'язово (перший вибір під час вагітності)	Одноразово

У половини дорослих з бактеріальним менінгітом розвивається фокальний неврологічний дефіцит протягом свого клінічного перебігу, а у третини хворих розвивається гемодинамічна або дихальна недостатність. Діагностична обробка у цих пацієнтів може складатися з КТ або МРТ черепа при підозрі на внутрішньочерепні аномалії (у яких МРТ є кращою через його високу роздільну здатність, але наявність і швидкість КТ часто більше), повторна люмбальна пункція та ЕЕГ. Однак вихід повторної люмбальної пункції, ймовірно, обмежений, і тому рутинне повторення поперекової пункції не показано. При виявленні гідроцефальних або космічних уражень, таких як субдуральна емпієма, абсцес головного мозку або внутрішньомозкові кровотечі, можна виявити нейрохірургічне втручання для запобігання церебральної грижі і іноді видалення ураження. У більшості пацієнтів з обструктивною гідроцефалією показано розміщення зовнішнього шлуночкового стоку. У пацієнтів, які мають зв'язок з гідроцефалією, які не сплять і можуть клінічно контролюватися,, можуть розглядатися інвазивні заходи, такі як повторні поперекові проколи або розміщення зовнішнього стовбура поперекового відділу, але можуть бути і не потрібними. Під час бактеріального менінгіту нерідко виникають цереброваскулярні ускладнення, які можуть складатися з інфарктів головного мозку, субарахноїдальної кровотечі, внутрішньочерепної кровотечі та тромбозу венозних синусів. Розвиток внутрішньомозкової кровотечі було пов'язано з використанням антикоагулянтних препаратів і тому припинення прийому цих препаратів слід враховувати у пацієнтів з бактеріальним менінгітом. У пацієнтів з бактеріальним менінгітом і тромбозом венозних синусів комітет вважає, що підвищений ризик мозкових геморагій гірше, ніж користь антикоагулянтів, принаймні протягом гострої фази менінгіту.

Висновки

Рівень 2 Неврологічні та системні ускладнення виникають у великій частці дітей і дорослих з бактеріальним менінгітом. У пацієнтів з неврологічним погіршенням часто проводять краніальну

візуалізацію (МРТ або КТ), і в окремих випадках можуть бути показані повторні люмбальні пункції і ЕЕГ.

Рівень 3 Бактеріальний менінгіт, ускладнений гідроцефалією, субдуральною емпіємою і абсцесом мозку, може вимагати нейрохірургічного втручання.

Рекомендації

Рівень А Оскільки неврологічні та системні ускладнення часто виникають під час бактеріального менінгіту, лікарі повинні бути обачними для виявлення цих ускладнень, виконувати допоміжні дослідження при погіршенні стану і при необхідності ініціювати специфічне лікування.

Догляд за хворими на бактеріальний менінгіт

Ключове запитання 10. Як слід проводити спостереження за хворими на поза лікарняний бактеріальний менінгіт, що придбали громаду (наприклад, тестування на втрату слуху, нейропсихологічну оцінку)?

Підраховано, що третина пацієнтів, які пережили епізод бактеріального менінгіту, матимуть персистуючі скарги. Проведено систематичний огляд наслідків бактеріального менінгіту у дітей, у тому числі 18 183 пацієнтів, які пережили бактеріальний менінгіт, включених до 132 досліджень. У цьому огляді найпоширенішою причиною менінгіту був *H. influenzae* тип *b*, за яким слідували *S. pneumoniae* (20%) та *N. meningitidis* (16%); інші бактерії були виявлені у 12% пацієнтів. Медіана спостереження склала 24 місяці. Найбільш поширеними тяжкими наслідками були втрата слуху (34%), судоми (13%), моторний дефіцит (12%), когнітивні дефекти (9%), гідроцефалія (7%) і втрата зору (6%). Один з п'яти дітей мав численні наслідки.

Поширеними наслідками у дорослих є неврологічні дефіцити внаслідок інфарктів головного мозку, втрати слуху і когнітивної повільності. Важливо виявити пацієнтів, у яких при виписці з лікарні вказано нейропсихологічне дослідження. Пацієнти, члени сім'ї та

опікуни повинні бути проінформовані про потенційні наслідки та коли звертатися до свого лікаря.

Втрата слуху

Бактеріальний менінгіт є найпоширенішою причиною набутої втрати слуху у дітей, а втрата слуху відбувається також у новонароджених і дорослих після бактеріального менінгіту. Приблизно 5–35% хворих на бактеріальний менінгіт розвивають сенсоневральну приглухуватість, у 4% хворих - важка двобічна втрата слуху. У дослідженні щодо втрати слуху у пережили пневмококовий менінгіт, у тому числі у пацієнтів без клінічної підозри на втрату слуху, 54% пацієнтів мали аудіометричні ознаки втрати слуху. Втрата слуху може бути при поступленні або може розвинути під час перебігу захворювання. Особливо у маленьких дітей вона може залишатися непоміченою протягом певного періоду часу. Це може негативно вплинути на розвиток мовлення цих дітей. Кохлеарний імплантат може запобігти цьому, якщо його вчасно встановити. Якщо імплантація затримується, може виникнути кохлеарний фіброз і кальцифікація, що обмежує функцію імплантату.

Через необхідність швидкого виявлення втрати слуху як у дітей, так і у дорослих з бактеріальним менінгітом, оцінку слуху слід проводити під час госпіталізації. У дітей отоакустична емісія може бути використана в якості скринінгового тесту. Якщо тест на отоакустичну емісію не вдасться, діти повинні бути направлені в центр з аудіологічною експертизою для подальшого оцінювання слуху за допомогою аудіометрії відповіді стовбура мозку або аудіометрії тону мови, залежно від віку пацієнта. У дорослих аудіометрія мовного тону повинна бути виконана під час прийому. У пацієнтів без втрати слуху під час початкової госпіталізації може бути зазначено подальше тестування, оскільки втрата слуху може виявитися через 6-12 місяців після епізоду менінгіту. У пацієнтів з втратою слуху понад 30 дБ або прогресуючою втратою слуху з плином часу показано контрастну МРТ, повторну оцінку слуху та консультацію фахівця з кохлеарної імплантації.

Нейропсихологічні наслідки

Нейропсихологічні наслідки у дітей часто складаються з неспроможності вчитися в школі і поганого розвитку пізнавальних здібностей до їхнього віку. Наступне дослідження коротко- та довгострокового впливу пневмококового менінгіту серед 102 дітей Бангладеш у віці 2–59 місяців виявило високий рівень затримки когнітивних процесів, що вплинуло на їхню здатність до навчання, розвитку мови та соціальних відносин. Половину пацієнтів спостерігали протягом 30–40 днів після виписки, а іншу половину - через 6–24 місяці після виписки; в обох групах 41% пацієнтів мали значні дефіцити когнітивного розвитку. Два інших дослідження повідомляли про когнітивні порушення при виписці у 13% дітей після пневмококового менінгіту. Оцінювання IQ також виявилися нижчими у молодих пацієнтів після бактеріального менінгіту порівняно з контрольними. Повна шкала IQ <85 повідомляється у 10–36% пацієнтів після пневмококового менінгіту. Проблеми навчання були виявлені у 10-20% дітей, і 12–33% дітей мали повторювати шкільні роки або вимагали направлення до школи з особливими потребами після пневмококового менінгіту в одному голландському дослідженні.

У голландському дослідженні, що включає 155 дорослих, що перенесли бактеріальний менінгіт, і 72 здорових контрольних, нейропсихологічне дослідження показало, що 32% мають когнітивні дефекти порівняно з 6% в контрольній групі. Найбільш очевидним дефектом була когнітивна повільність. Наступне дослідження в тій же популяції через 9 років після бактеріального менінгіту показало, що психологічне функціонування та якість життя повернулися до норми на груповому рівні, але деяка когнітивна повільність зберігалася на індивідуальному рівні. У німецькому дослідженні, що порівнювало 59 пацієнтів з бактеріальним менінгітом і 30 контролями, було виявлено, що у 37% хворих на бактеріальний менінгіт спостерігалися проблеми короткочасної пам'яті та робочої пам'яті.

Невропсихологічне обстеження не показано рутинно у пацієнтів з бактеріальним менінгітом. Пацієнтів слід інформувати про характер і частоту когнітивних розладів після бактеріального менінгіту (труднощі з концентрацією, когнітивна повільність, дефіцит пам'яті). Якщо підозрюються когнітивні дефекти, необхідно провести

нейропсихологічне обстеження і вказати направлення до (нейро) психолога / реабілітолога. Простих нейропсихологічних тестів може бути достатньо (наприклад, Монреальський когнітивний тест, МоСА) для скринінгу в досвідченого спеціаліста.

Висновки

Рівень 2 Послідовності виникають у значної частини дітей і дорослих з бактеріальним менінгітом і найчастіше передбачають втрату слуху, нейропсихологічні дефекти і фокальні неврологічні дефіцити.

Рівень 2 Втрата слуху повинна бути виявлена на ранніх стадіях захворювання для полегшення ефективної кохлеарної імплантації у випадку важкої втрати слуху.

Рекомендації

Рівень А У дітей з бактеріальним менінгітом при проведенні прийому (отоакустичної емісії) необхідно провести тестування на втрату слуху. У дорослих з бактеріальним менінгітом під час госпіталізації необхідно провести тестування на втрату слуху. У випадку втрати слуху пацієнтів слід направити до фахівця-оториноларинголога в медичний центр, що виконує кохлеарні імплантати.

Рівень В Не рекомендується рутинне нейропсихологічне обстеження. Якщо виникають когнітивні дефекти, необхідно провести нейропсихологічне обстеження і вказати направлення до (нейро) психолога / реабілітолога.

Переклад: Оксана Казмірчук

Джерело: <https://bit.ly/30CU43J>