

А.П. Волоха

ЛІУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКА БАКТЕРІАЛЬНИХ МЕНІНГІТІВ У ДІТЕЙ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

*Бактеріальний менінгіт належить до невідкладних медичних станів. Найбільша частота гнійних менінгітів (до 75% випадків) спостерігається у дітей перших 5 років життя. Близько 10% дітей з гнійним менінгітом помирають, до 40% мають віддалені наслідки, включаючи глухоту та інші неврологічні ускладнення. Рання діагностика й адекватна антимікробна терапія є ключовими аспектами ведення хворих з бактеріальними менінгітами. Ефективна імунопрофілактика, спрямована проти основних збудників гнійних менінгітів (*N. meningitidis*, *H. influenzae* тип b та *S. pneumoniae*), дозволяє суттєво знизити кількість випадків бактеріальних менінгітів у дітей.*

Ключові слова: бактеріальний менінгіт, діти, антибактеріальна терапія, вакцинація проти *N. meningitidis*, *H. influenzae* тип b та *S. pneumoniae*.

Бактеріальний менінгіт — запалення м'якої та арахноїдальної оболонки головного мозку. Бактеріальний менінгіт залишається однією з найважчих інфекційних хвороб у дитячому віці. Найбільша частота гнійних менінгітів (до 75% випадків) спостерігається у дітей перших 5 років життя [16]. За відсутності лікування смертність при гнійному менінгіті досягає 100% [17]. Незважаючи на значні досягнення антибактеріальної терапії, летальність при гнійних менінгітах у дітей ще досить висока — від 10–25% у новонароджених до 5–10% у дітей більш старшого віку. Віддалені наслідки після перенесеного гнійного менінгіту, включаючи глухоту та інші неврологічні ускладнення, мають понад 40% дітей [10].

Ключовими моментами покращення ситуації з гнійними менінгітами є їх рання діагностика, удосконалення інтенсивної та антибактеріальної терапії, широке впровадження профілактичних заходів, таких як активна імунізація та хіміопротекція. Так, введення активної імунізації проти *H. influenzae* тип b (Hib) в 90-х роках, дозволило у багатьох розвинутих країнах знизити частоту бактеріальних менінгітів, спричинених цим збудником, на понад 90% [15]. Частота менінгітів, викликаних *S. pneumoniae* та *N. meningitidis* (серотип C), також суттєво знизилась в регіонах, де була введена вакцинація кон'югованими вакцинами проти цих мікроорганізмів [10]. Ефективна імунопрофілактика більшості гнійних менінгітів в Україні ще недоступна, тому рання й адекватна терапія, яка можлива лише за умови своєчасної діагностики захворювання, є основною передумовою зниження летальності та ускладнень.

Етіологія та епідеміологія гнійних менінгітів у дітей

Менінгіти у новонароджених викликані переважно мікрофлорою, якою дитина колонізується від матері у період пологів [16]. Не менш актуальним є також інфікування нозокоміальними патогенами, що циркулюють у пологовому будинку, зрідка джерелом інфекції можуть бути домашні контакти. Найбільш значущими збудниками менінгітів у новонароджених є *Streptococcus* групи B (45%), *E. coli* (20%), інші грамнегативні бактерії (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Salmonella* — 10%), *S. pneumoniae* (6%), *L. monocytogenes* (5%), *St. aureus*. Описані спалахи менінгітів, спричинені *Citrobacter koseri*.

У дітей старше місяця понад 80% випадків гнійних менінгітів викликають *N. meningitidis*, *H. influenzae* тип b та *S. pneumoniae*.

Менінгококовий менінгіт. Найбільша частота менінгококової інфекції — у дітей від 6 місяців до 2 років, повторний менший пік захворюваності спостерігається у віці 15–19 років. Частота менінгококової інфекції у Європі становить 2–89 на 100 000 на рік у дітей 1 року та 1–27 на 100 000 на рік у дітей віком 1–4 років [16]. Більшість випадків захворювання в Європі зумовлені збудником груп B та C. Масова імунізація проти менінгококу групи C розпочата у Великобританії у 1999 р. з наступним поширенням в інших європейських країнах, що призвело до зниження захворюваності на менінгококову інфекцію групи C в 10 разів. Водночас епідемії менінгококової інфекції на Африканському континенті обумовлені менінгококом серогрупи A. В Україні найбільш поширені інвазивні форми менінгококової інфекції серогрупи B.

Пневмококовий менінгіт. Пік захворюваності на пневмококовий менінгіт спостерігається у дітей перших двох років життя. До введення вакцинації проти пневмококу частота пневмококового менінгіту в Європі становила 1–8 випадків на 100 000 на рік у дітей молодше 5 років. Масова імунізація гептавалентною пневмококовою кон'югованою вакциною розпочата вперше США в 2000 р., у Великобританії — в 2006 р. Гептавалентна вакцина включає полісахаридні антигени семи з 84 відомих серотипів пневмококу (4, 6B, 9, 14, 18F, 19F, 23F), які є найчастішими збудниками інвазивних пневмококових інфекцій, насамперед менінгіту та пневмонії. Частота інвазивних захворювань, викликаних *S. pneumoniae*, у тому числі гнійного менінгіту, зменшилась на понад 90% після початку масової імунізації пневмококовою кон'югованою вакциною в США та країнах Європи [10]. На сьогодні ліцензовані ще декілька кон'югованих вакцин проти пневмококу — 10- та 13-валентна.

Менінгіт, викликаний *H. influenzae* тип b. Більшість випадків Hib-інфекції виникає у дітей перших двох років життя. До початку імунізації кон'югованою Hib-вакциною в Європі частота інвазивних захворювань, викликаних *H. influenzae* тип b, становила 15–24 випадки на 100 000 на рік у дітей <5 років, з них 60% — гнійний менінгіт. З введенням масової імунізації проти *H. influenzae* тип b частота гнійних менінгітів у країнах, де основною причиною гнійних менінгітів у дітей був цей збудник, суттєво знизилась. У більшості країн Європи масова імунізація кон'югованою Hib-вакциною розпочата у 1992–1996 рр., що призвело до зменшення кількості

випадків Ніб-інфекції на 90% [15]. Універсальна вакцинація проти *H. influenzae* тип *b* розпочата в Україні в 2006 році. Після введення щеплень проти Ніб-інфекції в нашій країні показник смертності від інвазивних захворювань, викликаних цим збудником, у тому числі і гнійного менингіту, знизився у 1,5–2 рази [3].

Фактори ризику гнійного менингіту. Підвищена схильність до гнійного менингіту зумовлена віковими особливостями імунного захисту організму, наявністю вродженого або набутого імунodefіциту, анатомічних дефектів, хронічних захворювань.

У новонароджених спостерігається підвищена частота септицемії та менингіту внаслідок фізіологічного дефіциту або незрілості багатьох захисних механізмів. Діти з переломами та вродженими дефектами кісток черепа, що супроводжуються ліквореєю, відносяться до групи високого ризику менингіту, як і діти з аспленією та ВІЛ-інфекцією. Вроджені дефіцити термінальних компонентів комплексу характеризуються підвищеною схильністю до менингококової інфекції. Проникаючі травми голови, нейрохірургічні втручання можуть ускладнитись менингітом, спричиненим стафілококами, стрептококами та грамнегативними ентеробактеріями, такими як *E. coli*, *Klebsiella*, *Ps. aeruginosa*. Вентрикулоперитонеальний шунт зумовлює схильність до гнійного менингіту, викликаного *St. epidermidis*. У пацієнтів з кохлеарним імплантом в 30 разів зростає ризик виникнення пневмококового менингіту. Рецидивні пневмококові та менингококові менингіти вимагають ретельного обстеження на предмет імунodefіциту або анатомічних дефектів. Підвищена частота бактеріальних менингітів характерна для пацієнтів з такими хронічними захворюваннями, як цукровий діабет, ниркова недостатність, муковісцидоз, бронхоектактична хвороба та інші.

Патогенез бактеріального менингіту

Бактерії проникають в лептоменингеальний простір гематогенним шляхом при бактеріємії або при інвазії з ближніх локусів інфекції, таких як отит, синусит, мастоїдит, особливо за наявності вроджених або посттравматичних дефектів кісток черепа, вроджених дефектів твердої оболонки мозку. Найбільшими інвазивними властивостями володіють капсульні мікроорганізми *H. influenzae* тип *b*, *N. meningitidis* та *S. pneumoniae* завдяки наявності полісахаридної капсули. Колонізація носоглотки трьома збудниками спостерігається у 5–40% дітей раннього віку. Респіраторні вірусні інфекції сприяють інвазії бактеріальних збудників. Капсульні бактерії здатні протистояти захисним механізмам імунної системи в циркуляції крові, вони уникають дії системи комплементу та фагоцитозу. При тривалій бактеріємії ці бактерії проходять через гематоенцефалічний бар'єр в ліквор і за відсутності дії клітин імунної системи в субарахноїдальному просторі відбувається їх швидке розмноження. Розвиток запальної відповіді призводить до ураження нервової системи, характерного для гнійного менингіту. У ліквор виділяється велика кількість активних компонентів клітинної стінки бактерій, які стимулюють продукцію цитокинів макрофагами та ендотеліальними клітинами, в першу чергу таких, як інтерлейкін-1 та фактор некрозу пухлин-альфа [13]. Під дією прозапальних цитокинів підвищується проникність гематоенцефалічного бар'єру, активація нейтрофілів і міграція їх в субарахноїдальний простір. Розвиток набряку мозку, підвищення внутрішньочерепного тиску, токсична дія продуктів деградації нейтрофілів спричиняють ураження нейронів та їх загибель.

Клініка гнійних менингітів у дітей

Клінічні прояви менингіту залежать від віку дитини та тривалості хвороби на момент огляду. Симптоми менингіту часто неспецифічні, подібні до інших інфекційних і неінфекційних захворювань, що суттєво ускладнює ранню діагностику захворювання. Лихоманка, ригідність потиличних м'язів, порушення свідомості присутні менш ніж у 50%, а симптоми Керніга та Брудзинського — лише у 5% дорослих з бактеріальним менингітом [15]. Тріада симптомів подразнення менингеальних оболонок недостатньо специфічна для діагностики бактеріального менингіту у дітей. Як свідчать дані досліджень, менингеальні знаки присутні у 60–80% дітей з гнійним менингітом та водночас у 25% дітей з нормальними показниками ліквору [10]. У третини дітей з бактеріальним менингітом початковим симптомом є судоми [10,15]. Судоми спостерігаються частіше у дітей з менингітом, спричиненим *Hib* або *S. pneumoniae*, порівняно з менингококовим менингітом. Петехіальна висипка та пурпура класично асоціюються з менингококовою інфекцією, хоча можуть визначатись при бактеріальних менингітах іншої етіології.

Початок менингіту у малюків може бути неспецифічним у вигляді ізольованої лихоманки неясної етіології, часто супроводжується виразним неспокоєм або сонливістю, відмовою від їжі. У частини дітей першими ознаками захворювання є апное, вибухання великого тім'ячка. У 15% дітей при госпіталізації з підозрою на менингіт може бути присутня вогнищева неврологічна симптоматика, насамперед при пневмококовому менингіті (30%).

Лабораторна діагностика гнійних менингітів

Верифікація діагнозу бактеріального менингіту вимагає негайного проведення **люмбальної пункції і дослідження спинномозкової рідини**. З метою ранньої діагностики менингіту люмбальна пункція повинна здійснюватись у будь-якому випадку підозри на менингіт за відсутності протипоказань до її невідкладного проведення [9,14].

Аналіз спинномозкової рідини включає бактеріоскопічне (з фарбуванням за Грамом) і бактеріологічне дослідження, визначення цитозу, рівня білка і глюкози [8,16]. Характерним показником ліквору при бактеріальному менингіті є плеоцитоз, зазвичай кількість лейкоцитів становить понад 1000/мм³ з переважанням нейтрофілів, у 90% випадків >100/мм³. Інколи на ранній стадії менингіту визначається нормальна кількість лейкоцитів у лікворі, можуть переважати лімфоцити. У більшості випадків гнійних менингітів (~60%) концентрація глюкози в лікворі знижена (<2,2 ммоль/л), співвідношення рівня глюкози у лікворі і сироватці крові становить <0,6 у новонароджених і <0,4 у дітей старше двох місяців. У 90% хворих на гнійний менингіт концентрація білка в лікворі підвищена >0,45 г/л, часто в межах 1–2 г/л [15,16].

Мазок ліквору з фарбуванням за Грамом вказує на позитивний результат у 80–90% пацієнтів з нелікованим бактеріальним менингітом. Нижній рівень детекції збудника при мікроскопії ліквору становить 10⁵ КОЕ/мл [10]. Визначення полісахаридних антигенів у спинномозковій рідині методом латекс-аглотинації найбільш інформативне у хворих на *Hib*-менингіт (85–95%) порівняно з пневмококовим (50–75%) та менингококовим менингітом (33–50%). Хоча тест вважається недостатньо специфічним, він допомагає ідентифікувати збудника менингіту у разі призначення антибіотиків до проведення люмбальної пункції і негативного результату бактеріологічного дослідження.

Спинномозкова рідина швидко стає стерильною після парентерального введення антибіотиків, через 2 години

Таблиця 1

Емпірична антибактеріальна терапія гнійних менінгітів у дітей

| Вік, додаткові чинники | Антибіотик |
|---|--|
| Вік 0–4 тижні | Ампіцилін + цефотаксим або аміноглікозид |
| Вік 1–3 місяці | Ампіцилін + цефотаксим + ванкоміцин* |
| Вік 3 місяці – 15 років | Цефтриаксон або цефотаксим + ванкоміцин* |
| Хворі з порушенням клітинного імунітету | Ампіцилін + цефтриаксон або цефотаксим + ванкоміцин* |
| Хворі з вентрикулоперитонеальним шунтом, після травми голови, нейрохірургічного втручання | Ванкоміцин + цефтазидим |

Примітка: *Ванкоміцин додається до емпіричного режиму у випадку наявності у даному регіоні пеніцилінрезистентних штамів *S. pneumoniae*.

Таблиця 2

Емпірична антибактеріальна терапія гнійних менінгітів залежно від результатів мікроскопії ліквору

| Морфологія мазка | Антибіотик |
|-----------------------|--|
| Грампозитивні коки | Ванкоміцин + цефтриаксон або цефотаксим |
| Грамнегативні коки | Цефтриаксон або цефотаксим |
| Грампозитивні палички | Ампіцилін + аміноглікозид |
| Грамнегативні палички | Цефтриаксон або цефотаксим + аміноглікозид |

при менінгококовому менінгіті, через 6 годин при пневмококовому менінгіті [10]. Виключенням є менінгіт, викликаний грамнегативними ентеробактеріями, при якому циркуляція збудників в лікворі може бути досить тривалою навіть на тлі антибактеріальної терапії — до декількох днів і більше. У всіх випадках підозри на гнійний менінгіт слід проводити також бактеріологічне дослідження крові. Посіви матеріалу із зівя та носоглотки не вважаються інформативними в ідентифікації збудника менінгіту.

Все ширшого застосування у встановленні етіології менінгіту набуває молекулярна діагностика. Полімеразна ланцюгова реакція є високочутливим тестом (до 90%), дозволяє визначити мікробну ДНК при менінгітах у дітей, що отримали попереднє лікування антибіотиками [5,16]. На сьогодні розроблені діагностичні зонди для одночасної детекції трьох основних збудників гнійних менінгітів *N. meningitidis*, *H. influenzae* тип *b*, *S. pneumoniae*, які використовують ампліфікацію гена 16S рРНК [15].

Для диференціальної діагностики бактеріальних і вірусних менінгітів проводиться дослідження рівня С-реактивного протеїну та прокальцитоніну в сироватці крові. Більш інформативним вважається визначення концентрації сироваткового прокальцитоніну. Чутливість і специфічність показника прокальцитоніну $\geq 0,5$ нг/мл досягала 89% у одному з досліджень у 162 дітей з менінгітом [6].

Лікування гнійних менінгітів у дітей

Бактеріальний менінгіт належить до невідкладних медичних станів і вимагає термінового початку лікування. Антибактеріальна терапія призначається негайно після проведення люмбальної пункції. У разі відкладання люмбальної пункції проводиться бактеріологічний посів крові до введення антибіотиків.

1. Антибактеріальна терапія**1.1 Вибір антибактеріальних препаратів**

Вибір антибіотика для лікування гнійного менінгіту залежить від його активності по відношенню до збудника та здатності проникати в спинномозкову рідину і досягати в ній бактерицидної концентрації. Внаслідок ушкодження ГЕБ при менінгіті збільшується проникність антибіотиків в ліквор. Концентрація β -лактамних антибіотиків у лікворі становить в середньому 5–20% від їх вмісту у сироватці крові. Пенетрація в спинномозкову рідину антибіотиків, розчинних в ліпідах, таких як хлор-

амфенікол, рифампіцин та фторхіролони, досягає 30–50% від сироваткової концентрації препарату.

Бактеріологічна ефективність антибіотиків залежить від їх фармакодинамічних властивостей. Аміноглікозиди та фторхінолони демонструють активність, залежну від їх максимальної концентрації в біологічній рідині (дозозалежна ефективність). Ефективність β -лактамних антибіотиків та ванкоміцину визначається терміном часу, протягом якого мінімальна бактеріологічна концентрація переважає мінімальну інгібіторну концентрацію. Ці препарати вводяться частіше, з меншим інтервалом.

1.2. Емпіричний режим антибактеріальної терапії призначається негайно після забору крові та ліквору для бактеріологічного дослідження. Оптимальним вважається введення емпіричного режиму антибіотиків не пізніше, ніж через годину після встановлення попереднього діагнозу бактеріального менінгіту [9,14]. Вибір антибактеріальних препаратів для емпіричного режиму здійснюється з урахуванням найбільш поширених збудників гнійного менінгіту та їх чутливості у даній віковій групі, а також додаткових чинників, що можуть вказувати на можливу етіологію захворювання. Комбінація ванкоміцину з цефтриаксоном або цефотаксимом вважається найбільш оптимальним емпіричним режимом у дітей після періоду новонародженості, ефективним проти пеніцилінрезистентних пневмококів та резистентної *H. influenzae* тип *b*, що продукує β -лактамазу (табл. 1) [9,15,17].

У разі отримання позитивного результату мікроскопії ліквору (фарбування за Грамом) рекомендуються наступні емпіричні режими (табл. 2).

Відповідно до національних рекомендацій з лікування бактеріальних менінгітів у дітей, у якості емпіричної терапії рекомендуються цефалоспорины III покоління (цефтриаксон або цефотаксим) [2].

1.3 Антимікробна терапія з урахуванням специфічних збудників

Пневмококовий менінгіт. Антимікробна терапія пневмококового менінгіту розпочинається з призначення комбінації цефалоспоринов (цефтриаксон, цефотаксим, цефепім) та ванкоміцину. За можливості проводиться визначення чутливості виділеного з ліквору пневмококу до пеніциліну та цефалоспоринов. За ступенем чутливості до β -лактамних антибіотиків пневмококи розподіляються на три групи: чутливі до пеніциліну та цефалоспо-

Рекомендовані дози антимікробних препаратів при бактеріальних менінгітах у дітей [8, 13]

| Антимікробний препарат | Новонароджені (0-7 днів) | Новонароджені (8-28 днів) | Діти старше 1 місяця |
|------------------------------|--|---------------------------|----------------------|
| | Загальна добова доза (інтервал між введеннями, в год.) | | |
| Амікацин | 15–20 мг/кг (12) | 30 мг/кг (8) | 20–30 мг/кг (8) |
| Ампіцилін | 150 мг/кг (8) | 200 мг/кг (6-8) | 300 мг/кг (6) |
| Цефепім | - | - | 150 мг/кг (8) |
| Цефотаксим | 100–150 мг/кг (8–12) | 150–200 мг/кг (6–8) | 225–300 мг/кг (6–8) |
| Цефтазидим | 100–150 мг/кг (8–12) | 150 мг/кг (8) | 150 мг/кг (8) |
| Цефтриаксон | - | - | 80–100 мг/кг (12–24) |
| Хлорамфенікол | 25 мг/кг (24) | 50 мг/кг (12–24) | 75–100 мг/кг (6) |
| Гентаміцин | 5 мг/кг (12) | 7,5 мг/кг (8) | 7,5 мг/кг (8) |
| Меропенем | - | - | 120 мг/кг (8) |
| Оксацилін | 75 мг/кг (8–12) | 150–200 мг/кг (6–8) | 200 мг/кг (6) |
| Пеніцилін | 0,15 млн Од. (8-12) | 0,2 млн Од. (6-8) | 0,3 млн Од. (4–6) |
| Рифампін | - | 10–20 мг/кг (12) | 10-20 мг/кг (12–24) |
| Тобраміцин | 5 мг/кг (12) | 7,5 мг/кг (8) | 7,5 мг/кг (8) |
| Триметоприм-сульфаметоксазол | - | - | 10–20 мг/кг (6–12) |
| Ванкоміцин | 20–30 мг/кг (8–12) | 30–45 мг/кг (6–8) | 60 мг/кг (6) |

ринів з мінімальною інгібіторною концентрацією (МІК) <0,06 $\mu\text{г}/\text{мл}$, із середнім рівнем резистентності (МІК 0,1–1,0 $\mu\text{г}/\text{мл}$) — резистентні до пеніциліну та чутливі до цефалоспоринів та високорезистентні штами до пеніциліну і цефалоспоринів (МІК >1,0 $\mu\text{г}/\text{мл}$).

Встановлено, що пневмококи можуть формувати толерантність до β -лактамних антибіотиків і ванкоміцину [8]. Ці бактерії характеризуються дефектом лізису і, як наслідок, персистеруть у лікворі в присутності β -лактамних антибіотиків, спричиняють рецидив менінгіту після закінчення курсу антибактеріальної терапії. Ці штами пневмококу асоціюються з високим рівнем смертності при бактеріальних менінгітах у дітей.

Цефотаксим та цефтриаксон залишаються ефективними препаратами проти пеніцилінрезистентних пневмококів. Високорезистентні до цефалоспоринів штами пневмококу вимагають лікування ванкоміцином, у разі недостатньої ефективності внутрішньовенного ванкоміцину розглядаються інтратекальний або інтравентрикулярний шляхи введення препарату. Для синергічного ефекту до ванкоміцину може бути доданий рифампіцин. Альтернативним варіантом антимікробної терапії для цефалоспоринонрезистентних пневмококів у дітей є меропенем. Вивчається роль нових класів антибіотиків, а саме лінезоліду (група оксазолідінону) та фторхінолонів. За даними досліджень, левофлоксацин, гатіфлоксацин та моксифлоксацин є ефективними в лікуванні цефалоспоринонрезистентних штамів *S. pneumoniae*, демонструють гарну пенетрацію у спинномозкову рідину [5,9,13].

Тривалість лікування пневмококового менінгіту становить не менше двох тижнів.

Менінгококовий менінгіт. Цефалоспоринони III покоління є препаратами вибору в лікуванні менінгококового менінгіту. Санація ліквору відбувається швидко у випадку неускладненого менінгококового менінгіту. Хлорамфенікол може бути рекомендований у випадку гіперчутливості пацієнта до β -лактамних антимікробних препаратів. Тривалість лікування менінгококового менінгіту становить 7–10 днів. У випадку тяжких та ускладнених форм менінгококового менінгіту може бути рекомендований меропенем, у дорослих — моксифлоксацин [7,9,14].

Менінгіт, викликаний *H. influenzae* тип b. Комбінація ванкоміцину з цефалоспоринонами III покоління є

ефективною проти резистентних штамів *H. influenzae* тип b, що продукують β -лактамазу. Тривалість лікування *Hib*-менінгіту становить не менше 10–14 днів.

Менінгіт, викликаний грамнегативними ентеро-бактеріями. Найчастішими представниками цієї групи, що викликають гнійні менінгіти у дітей, є *E. coli* та *Klebsiella*. [15]. Цефалоспоринони III покоління (цефотаксим, цефтриаксон та цефтазидим) у комбінації з аміноглікозидом демонструють однакову ефективність при менінгітах, викликаних грамнегативними бацилами. Виняток становлять псевдомонадні менінгіти, для лікування яких застосовуються комбінації цефтазидиму, цефепіму або меропенему з аміноглікозидом. Альтернативними препаратами для лікування менінгітів, викликаних резистентними грамнегативними бактеріями, можуть бути фторхінолони (ципрофлоксацин, пefлоксацин) та колістин [13]. За необхідності аміноглікозиди можуть вводитися інтратекально, враховуючи їх недостатню пенетрацію в ліквор. Для санації менінгітів, викликаних грамнегативними бацилами, рекомендується проведення антибактеріальної терапії не менше трьох тижнів.

Стафілококовий менінгіт. Менінгіти, викликані *S. aureus* або коагулазо-негативними стафілококами, потребують призначення ванкоміцину. У разі недостатньої ефективності ванкоміцину в схему може бути включений рифампіцин. Для збільшення концентрації ванкоміцину в лікворі препарат вводять інтратекально або інтравентрикулярно. Є дані про успішне застосування лінезоліду для лікування стафілококового менінгіту [13].

Менінгіт, викликаний *L. monocytogenes*. Основною схемою лікування лістеріозного менінгіту є комбінація ампіциліну та аміноглікозиду, тривалість лікування — не менше трьох тижнів. Слід вважати, що *L. monocytogenes* нечутлива до цефалоспоринів. У пацієнтів з алергією на пеніцилін як альтернативний препарат рекомендують триметоприм-сульфаметоксазол [15].

Протизапальна терапія

Введення бактерицидних антибіотиків призводить до руйнування бактеріальної стінки, вивільнення її компонентів, що стимулюють продукцію прозапальних цитокінів (інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлин) у субарахноїдальному просторі. Дексаметазон здатний пригнічувати продукцію фактору некрозу пухлин макрофагами та клі-

тинами мікроглії. Найбільш ефективно протизапальний ефект дексаметазону проявляється при введенні його за 20–30 хвилин перед першою дозою антибіотика [10].

Результати клінічних досліджень застосування дексаметазону у якості протизапальної терапії у дітей з менінгітами, викликаними *H. influenzae* та *S. pneumoniae*, продемонстрували зниження активності менінгеального запалення та ускладнень менінгіту, насамперед зниження слуху [4,15]. За даними проспективного європейського дослідження протизапальної терапії гострих бактеріальних менінгітів у 300 дорослих, дексаметазон дозволяє суттєво знизити смертність та частоту негативних наслідків менінгіту [8].

Найбільш оптимальним вважають призначення дексаметазону за 20–30 хвилин до введення першої дози антибіотика. Якщо антибактеріальна терапія вже розпочата, дексаметазон може бути введений невдовзі після початку лікування антибіотиками, але не пізніше 12 години з моменту введення першої дози антибіотиків [17]. Дексаметазон призначається в дозі 0,6–0,8 мг/кг/добу на 2–4 введення впродовж 2–4 днів. Слід пам'ятати, що глюкокортикоїди стабілізують гематоенцефалічний бар'єр і впливають на проникнення антибіотиків в ліквор. Тому курс лікування дексаметазоном не повинен перевищувати 4 днів, оскільки більш тривале введення глюкокортикоїдів призводить до зниження концентрації антибіотиків у лікворі і зменшення ефективності антибактеріальної терапії при гнійному менінгіті.

2. Підтримуюча терапія

Лікування пацієнтів з гнійним менінгітом обов'язково включає заходи з ліквідації набряку головного мозку та підвищеного внутрішньочерепного тиску. Інтенсивна терапія цих ускладнень є надзвичайно важливим аспектом ведення хворих з інфекцією ЦНС, впливає на частоту розвитку віддалених наслідків.

Проведення інфузійної терапії необхідне для забезпечення адекватної системної та церебральної перфузії. Надмірна затримка рідини в організмі з гіпонатріємією ($\text{Na}^+ < 130$ мекв/л) може виникати в перші дні захворювання внаслідок синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону. Важливими показниками є вага тіла хворого та рівень натрію в сироватці крові, контроль водного балансу. За можливості рекомендують контролювати також осмолярність крові та сечі хворого на гнійний менінгіт. Проведення інфузійної терапії спрямоване на досягнення стану нормоволемії, підтримки балансу електrolітів та запобігання гіпоглікемії. На думку експертів, обмеження введення рідини дітям з бактеріальним менінгітом не є корисним, оскільки у них нерідко зустрічається дегідратація [9,10].

При гострому підвищенні внутрішньочерепного тиску показано введення осмотичних діуретиків (20% розчин манітол 0,25–1,0 г/кг/дозу: 0,25 г/кг кожні 2–3 год, 1 г/кг кожні 4–6 год), за необхідності додається фуросемід.

Моніторинг клінічного стану дитини з гнійним менінгітом віком до 18 місяців включає регулярне проведення ретельного неврологічного обстеження, щоденний контроль обводу голови.

При судомах негайно призначаються антиконвульсанти внутрішньовенно. Судоми ліквідуються поступово, оскільки необхідний рівень препаратів в ЦНС досягається через 15–60 хвилин.

Прогноз і віддалені наслідки гнійних менінгітів у дітей

Застосування сучасних методів лікування дозволило суттєво знизити смертність від гнійних менінгітів у дітей —

до 5–10%. Найбільший рівень летальності та ускладнень залишається при пневмококовому менінгіті. Частота віддалених наслідків гнійних менінгітів у дітей становить 10–40%, і залежить від етіології захворювання [13,18].

Сенсоневральна втрата слуху є одним з найчастіших ускладнень перенесеного гнійного менінгіту, виникає у 8–10% випадків захворювання. Вона може бути різного ступеня, однобічна або двобічна. Порушення слуху переважно зумовлене ураженням слухового нерва та ядер слухового аналізатора, інколи — запаленням внутрішнього вуха і розвитком лабіринтиту. Після перенесеного гнійного менінгіту рекомендується обов'язкове проведення аудіометрії безпосередньо після виписки із стаціонару або протягом місяця, при виявленні порушень — систематичний контроль аудіометрії. **Хронічна гідроцефалія** (1–2%) розвивається внаслідок менінгеального фіброзу в ділянці базальних цистерн та конвексимальної поверхні головного мозку, стенозу сільвієвого водогону. Гідроцефалія прогресує поступово, протягом декількох тижнів або місяців. Контроль нейросонографії показаний всім дітям, що перенесли неонатальний менінгіт, оскільки вентрикулодилатація розвивається значно раніше, ніж збільшення обводу голови. У 2–5% дітей виникають вогнищеві або генералізовані **судоми** після перенесеного гнійного менінгіту, які можуть бути транзиторними або стійкими. Стійка **вогнищеза неврологічна симптоматика** у вигляді геміплегії, тетрапарезу, як наслідок гнійного менінгіту, визначається у 2–4% дітей.

Затримка психомоторного розвитку важкого ступеня спостерігається у 1–3% дітей після гнійного менінгіту, хоча легкий ступінь інтелектуальної недостатності виявляли у багатьох дітей у віддалений період після захворювання. Понад 25% дітей мають помірні когнітивні порушення після перенесеного гнійного менінгіту [11].

Профілактика. Профілактика бактеріальних менінгітів включає два основні напрямки — хіміопрофілактику та імунізацію [5,10,15].

H. influenzae тип b

Хіміопрофілактика. Ризик інвазивних захворювань зростає серед невакцинованих дітей віком до 4 років, які були в контакті з хворим на Ніб-менінгіт. Хіміопрофілактика показана всім особам з домашнього оточення нещепленої або не повністю щепленої проти Ніб дитини віком до 4 років, всім імунокомпromетованим дітям [10,15]. Хіміопрофілактика рекомендована в дитячих дошкільних закладах, якщо ≥ 2 випадків інвазивних форм Ніб-інфекції виявлено впродовж 60 днів.

Рифампіцин вважається найбільш ефективним засобом для профілактики, оскільки дозволяє знищити носійство *H. influenzae* типу b на слизовій оболонці носоглотки [13]. Хіміопрофілактика рифампіцином проводиться два дні за схемою 20 мг/кг/добу у два прийоми.

Імунопрофілактика. Імунізація кон'югованою вакциною проти *H. influenzae* тип b введена в Україні з 2006 року. Відповідно до національного календаря профілактичних щеплень [1] вакцинація проти Ніб-інфекції проводиться дітям у віці 3, 4 і 18 місяців. Вакцинації проти *H. influenzae* тип b підлягають усі діти віком до 5 років. У віці старше 5 років щеплення показано дітям, які не були щеплені раніше та мають високий ризик розвитку інвазивної форми Ніб-інфекції: з анатомічною чи функціональною аспленією, з селективним дефіцитом антитіл IgA, дефіцитом системи комплементу, ВІЛ-інфікованим пацієнтам.

N. meningitidis

Хіміопрофілактика. Антимікробна профілактика показана у всіх випадках контакту дітей з хворим на

менінгококову інфекцію в домашніх умовах та в дитячих дошкільних закладах. Хіміопротифілактика призначається якомога швидше після виявлення менінгококової інфекції, оптимально в перші 24 години. Проведення хіміопротифілактики рекомендоване також щепленим особам, оскільки імунізація не дозволяє створити ефективний захист проти всіх серотипів менінгококу. Ефективними препаратами (90–95%) для хіміопротифілактики є цефтриаксон, рифампіцин, цiproфлосацин, азитроміцин [15,19]. Ампіцилін і хлорамфенікол не дозволяють повністю елімінувати назофарингеальну колонізацію менінгококами.

Показання для хіміопротифілактики менінгококової інфекції:

- всі контакти з домашнього оточення хворого;
- контакти у дитячих дошкільних закладах протягом 7 днів до початку захворювання;
- близькі контакти з хворим (поцілунки, спільний посуд, спільне проживання) протягом 7 днів до початку захворювання;
- реанімація рот в рот, незахищений контакт при ендотрахеальній інкубації.

Імунопротифілактика. Найбільш ефективним профілактичним заходом проти *N. meningitidis* є вакцинація. П'ять серогруп менінгококу відповідальні майже за всі форми менінгококової інфекції у людей. На сьогодні можлива вакцинація проти всіх п'яти серотипів менінгококу, включаючи нову рекомбінантну вакцину проти менінгококу групи В, яка нещодавно ліцензована в Європі.

Три типи вакцин доступні проти менінгококу: полісахаридні, кон'юговані та рекомбінантна [7,19,20].

Понад 30 років у світі застосовуються полісахаридні вакцини проти менінгококу. Бівалентні (групи А і С) або тетравалентні (групи А, С, Y, W135) полісахаридні менінгококові вакцини володіють задовільною імуногенністю у дорослих та дітей старше двох років. Полісахариди менінгококу групи А можуть викликати імунну відповідь у малюків перших років життя, але вона швидко знижується впродовж 18 місяців, полісахариди менінгококу групи С неімуногенні у дітей до двох років. З віком тривалість захисту після однієї дози менінгококового полісахариду групи А/С збільшується, у віці 4 років і старше формуються захист на декілька років.

Кон'югована вакцина проти менінгококу групи С використовується у світі з 1999 року, продемонструвала безпечність та ефективність у боротьбі з менінгококовою інфекцією. На сьогодні ліцензовані також кон'югована вакцина проти менінгококу групи А та тетравалентна кон'югована вакцина проти менінгококу груп А, С, Y, W135. Кон'югована менінгококова вакцина викликає адекватну продукцію антитіл і формування імунологічної пам'яті у малюків, щеплених у віці 2–4 місяців.

В Україні зареєстрована кон'югована тетравалентна вакцина проти менінгококу груп А, С, Y, W135 та полісахаридна вакцина проти менінгококу груп А і С. Вакцинація проти менінгококу за станом здоров'я показана пацієнтам з первинними та вторинними імунodefіцітними, які мають високий ризик розвитку інвазивних форм менінгококової інфекції, у тому числі і менінгіту (дефіцит системи комплементу, аспленія, ВІЛ-інфекція). Вакцинація проти менінгококу рекомендована при епідемічному підйомі захворюваності з генералізованими формами особам, які мешкають на ендемічних територіях та у вогнищах інфекції, викликані менінгококом відповідної серогрупи [1].

Кон'югована вакцина проти менінгококу може застосовуватись у дітей, починаючи з 2–3 місяця життя, з введенням трьох доз на першому році життя або однієї дози вакцини у підлітковому віці. Полісахаридна вакцина проти менінгококу груп А і С може бути рекомендована для вакцинації дітям старше двох років життя.

S. pneumoniae

Хіміопротифілактика пневмококової інфекції рекомендована для окремих категорій хворих з високим ризиком розвитку інвазивних форм інфекції [10]. Протифілактика пеніциліном може бути призначена дітям з анатомічною та функціональною аспленією.

Імунопротифілактика. У багатьох розвинутих країнах введена календарна вакцинація кон'югованою пневмококовою вакциною, починаючи з віку 2–3 місяців життя [12]. В Україні зареєстровані кон'юговані 7-, 10- та 13-валентні вакцини проти пневмококу та 23-валентна пневмококова полісахаридна вакцина. Згідно з Національним календарем профілактичних щеплень, вакцинація пневмококовою вакциною може бути рекомендована особам з високим ризиком розвитку інвазивних форм пневмококової інфекції: з дефіцитом системи комплементу, аспленією, селективним дефіцитом IgA, назальною ліквореєю, хронічними ураженнями нирок, печінки, легень, серцево-судинної системи, онкогематологічними захворюваннями, цукровим діабетом, ВІЛ-інфікованим пацієнтам [1].

Вакцинація малюків проти *Streptococcus pneumoniae* включає чотири дози кон'югованої пневмококової вакцини у дітей віком 2, 4, 6 і 12–15 місяців. Дітям 7–23 місяців рекомендується дві або три дози вакцини проти пневмококової інфекції (за умови, якщо дитина попередньо не щеплювалась проти *Streptococcus pneumoniae*). Неповна вакцинація у дітей 24–59 місяців потребує двох доз вакцини з інтервалом вісім тижнів. Якщо дитина раніше отримала три дози, додатково призначається ще одна. Одна доза кон'югованої вакцини проти пневмококу може бути рекомендована дітям 6–18 років, що належать до групи ризику, не щепленим раніше проти *Streptococcus pneumoniae*.

Щеплення ВІЛ-інфікованих дітей 23-валентною полісахаридною пневмококовою вакциною вважається недостатньо ефективним, перевага надається застосуванню кон'югованих вакцин проти пневмококу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів: наказ МОЗ України № 595 від 16.07.2011 р. [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
2. Про затвердження Протоколів діагностики та лікування інфекційних хвороб у дітей: наказ МОЗ України № 354 від 09.07.2004 р. [Електронний документ]. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
3. Чернишова Л. І. Чи потрібна Ніб-вакцинація дітям в Україні? / Л. І. Чернишова, А. В. Бондаренко, Н. П. Винник // Здоров'я ребенка. — 2010. — № 2 (23). — С. 120–123.
4. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome relate to penicillin susceptibility and dexamethazone use / Arditi M., Mason E. O. Jr., Bradley Js. [et al.] // Pediatrics. — 2008. — Vol. 5. — P. 1087–1097.
5. Bamberger D. M. Diagnosis, initial management, and prevention of meningitis / D. M. Bamberger //

- American Family Physician. — 2010. — Vol. 82, № 12. — P. 1491—1498.
6. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multi-center case cohort study / Dubos F., Korczowski B., Aygun D. A. [et al.] // Arch Pediatr Adolesc Med. — 2008. — Vol. 162. — P. 1157.
 7. Booy R. Bacterial meningitis and meningococcal infection / R. Booy, J. S. Kroll // Current opinion in pediatrics. — 2009. — Vol. 10. — P. 13—18.
 8. Chavez-Bueno S. Bacterial meningitis in children / S. Chavez-Bueno, G. McCracken // Pediatric Clinics of North America. — 2005. — P. 795—810.
 9. EFNS guideline on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS Task Force on acute bacterial meningitis in older children and adults / Chaudhuri A., Martin P.M., Kennedy P. G. [et al.] // European Journal of Neurology 2008. — Vol. 15. — P. 649—659.
 10. Feigin R. D. Bacterial meningitis beyond the neonatal period / R. D. Feigin, W. B. Cutrer // Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. — 6th ed. / Feigin R. D., Cherry J. D., Demmler-Harrison G. J., Kaplan S. L. (eds). — Saunders, Philadelphia, 2009. — P. 439.
 11. Twelve year outcomes following bacterial meningitis: further evidence for persisting effects / Grimwood K., Anderson P., Anderson V. [et al.] // Arch. Dis. Child. — 2000. — Vol. 83. — P. 111—116.
 12. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization — WHO position paper WER No. 12, 2007, 82, 93—104 [Electronic resource]. — Assess mode : <http://www.who.int/wer>. — Title from a screen.
 13. Tunkel A. R. Acute meningitis / A. R. Tunkel, W. M. Scheld // Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. — 4th ed. — Churchill Livingstone, 2010. — P. 831—864.
 14. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis / Tunkel A. R., Hartman B. J., Kaplan S. L. [et al.] // Clinical Infectious Diseases. — 2004. — Vol. 39. — P. 1267—84.
 15. Saez-Llorens X. Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period / X. Saez-Llorens, G. H. McCracken // Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases / Long S. S., Pickering L. K., Prober C. G. — Churchill Livingstone. — 2009. — P. 284—291.
 16. Manual of childhood infections. The blue book. — 3d edition by M. Sharland. — Oxford University Press? 2011.
 17. Prober C. G. Acute bacterial meningitis beyond the neonatal period / C. G. Prober // Nelson Textbook of Pediatrics. — 19th ed. — W. B. Saunders Company, 2012 — P. 707—713.
 18. Acute-phase neurologic complications of Haemophilus influenzae type b meningitis: association with developmental problems at school age / Taylor H. G., Schatschneider C., Watters G. [et al.] // J. Child. Neurol. — 2010. — Vol. 13, № 3. — P. 113—119.
 19. World Health Organization. Meningococcal meningitis. Fact sheet № 141. November 2012 update. [Electronic resource]. — Assess mode : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/>. Last accessed 15 Jan 2013. — Title from a screen.
 20. World Health Organization. Meningococcal position paper // Weekly epidemiological record № 44. — 2002. — 77. — P. 329—40 [Electronic resource]. — Assess mode : http://www.who.int/immunization/wer7740meningococcal_Oct02_position_paper.pdf. — Title from a screen.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА БАКТЕРИАЛЬНЫХ МЕНИНГИТОВ У ДЕТЕЙ

А.П. Волоха

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина
 Бактериальный менингит относится к неотложным медицинским состояниям. Наибольшая частота гнойных менингитов (до 75% случаев) наблюдается у детей первых 5 лет жизни. Около 10% детей с гнойным менингитом умирают, до 40% имеют отдаленные последствия, такие как глухота и другие неврологические осложнения. Ранняя диагностика и адекватная антимикробная терапия являются ключевыми аспектами ведения больных с бактериальными менингитами. Эффективная иммунопрофилактика с использованием конъюгированных вакцин, направленная против основных возбудителей гнойных менингитов (*N. meningitidis*, *H. influenzae* тип *b* та *S. pneumoniae*), позволяет существенно снизить количество случаев бактериальных менингитов.

Ключові слова: бактериальный менингит, дети, антибактериальная терапия, вакцинация против *N. meningitidis*, *H. influenzae* тип *b* та *S. pneumoniae*.

TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF BACTERIAL MENINGITIS IN CHILDREN

A.P. Volokha

National Medical Academy of Postgraduate Education named P.L.Shupyk

Bacterial meningitis is a medical emergency. The highest frequency of bacterial meningitis (about 75% cases) registered in children younger than five years of age. Approximately 10% children with bacterial meningitis die, 40% have sequelae including hearing impairment and other neurologic sequelae. Early diagnostic and adequate antimicrobial therapy is the key aspects of managements of patients with bacterial meningitis. Effective immunoprophylaxis with conjugate vaccine against main pathogens of bacterial meningitis (*N. meningitidis*, *H. influenzae* type *b* and *S. pneumoniae*) is crucial in preventing bacterial meningitis.

Key words: bacterial meningitis, children, antibacterial therapy, vaccination against *N. meningitidis*, *H. influenzae* typ *b* and *S. pneumoniae*.

Сведения об авторах:

Волоха Алла Петровна — проф. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. e-mail: volokha@gmail.com

Статья поступила в редакцию 12.07.2013.