

Вторинний гнійний менінгіт у пацієнтів відділень інтенсивної терапії: діагностика та лікування

19–21 вересня 2019 р. у Києві відбувся освітній захід «Конгрес анестезіологів України», в ході якого провідні українські спеціалісти та науковці висвітлили актуальні проблеми анестезіології та інтенсивної терапії, а також сучасні аспекти антибактеріальної терапії та принципи заповігання антибіотикорезистентності. Етіологію, класифікацію та сучасні принципи діагностики і лікування пацієнтів із вторинним гнійним менінгітом у своїй лекції «Вторинний гнійний менінгіт у хворих відділень інтенсивної терапії» висвітив професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, доктор медичних наук **Олександр Галушко**.

Менінгіт — запалення мозкових оболонок, яке характеризується класичною (менінгеальною) триадою симптомів: лихоманкою, головним болем та ригідністю потиличних м'язів. Менінгіт класифікують на первинний (зазвичай зумовлений *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) та вторинний (ускладнення вже наявного локального чи загального інфекційного процесу, етіологія залежить від анамнезу захворювання, локалізації первинного вогнища інфекції тощо).

Вторинний гнійний менінгіт (ВГМ) займає одну з провідних позицій у структурі інфекцій центральної нервової системи: захворюваність становить 2–5–40 випадків на 100 тис. населення. При цьому відзначають високу летальність, спричинену цією патологією: від 3–19% у розвинених країнах до 37–69% у країнах, що розвиваються. Адекватна антибіотикотерапія має ключове значення у менеджменті хворих на ВГМ.

Етіологія ВГМ значною мірою залежить від причини (попередньої травми, локалізації первинного вогнища інфекції та ін.), яка зумовила його розвиток, а також імунного статусу, віку хворого та анамнезу життя. Розрізняють такі **види ВГМ**:

- посттравматичний (розвивається внаслідок відкритої черепно-мозкової травми, при переломах основи черепа, зазвичай спричинюється *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, за відсутності перелому основи черепа — *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* та ін.);
- ВГМ як ускладнення захворювань центральної нервової системи (розриву артеріальної аневризми, спонтанного внутрішньомозкового крововиливу тощо);
- ятрогенний (внаслідок порушення правил асептики під час анестезіологічних та/чи нейрохірургічних маніпуляцій);
- ВГМ як ускладнення госпітальної бактеріємії, яка призвела до утворення метастатичних гнійних вогнищ.

Серед збудників ВГМ — представники облигатних і факультативних анаеробів, облигатних аеробів, грамнегативні та грампозитивні бактерії (стрептококи, стафілококи, клебсієли, лістерії, ентєробактерії, синьогнійна паличка та ін.). Останнім часом підвищується частота ВГМ, спричиненого *Acinetobacter spp.*, осо-

бливостями якого є висока стійкість у навколишньому середовищі та резистентність до антибактеріальних препаратів. *Acinetobacter spp.* зазвичай зберігається на поверхні предметів та передається контактним шляхом через руки медичного персоналу.

До факторів, які спричиняють розвиток ВГМ, належать перебування у відділенні інтенсивної терапії, тривала штучна вентиляція легень, часті ін'єкції, тривала катетеризація магістральних судин, наркоманія в анамнезі, наявність у хворого ліквореї, гнійного синуситу, отиту, мастоїдиту, остеомієліту, флегмони обличчя, ендокардиту, перебування на гемодіалізі, злоякісні новоутворення, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, хронічні захворювання печінки, легень, цереброваскулярна патологія, сепсис.

Окрім класичних симптомів менінгіту, **клінічна картина ВГМ має деякі особливості та характеризується**:

- другою хвилею лихоманки (виникає після перенесеного отиту, синуситу тощо);
- швидким зростанням внутрішньочерепного тиску;
- глибокими порушеннями свідомості, у тому числі комою;
- частим розвитком набряку головного мозку та блокування лікворних шляхів;
- тривалим неврологічним дефіцитом після одужання.

Діагностика ВГМ базується на оцінці даних клінічної картини, анамнезу та результатів лабораторних досліджень. Диференційна діагностика менінгіту відповідно до результатів дослідження спинномозкової рідини наведена в **табл. 1**. Для ВГМ характерне підвищення рівня прокальцитоніну у плазмі крові >0,075 нг/мл (у поєднанні з підвищенням рівня лактату в лікворі >3,45 ммоль/л специфічність сягає 96%). Важливе значення у специфічній діагностиці ВГМ належить бактеріоскопічному (фарбування за Грамом), бактеріологічному дослідженню матеріалів ліквору, крові, мокротиння тощо з подальшим визначенням чутливості до антибактеріальних препаратів. Найточнішим методом ідентифікації інфекційного збудника є молекулярно-генетичне дослідження — полімеразна ланцюгова реакція, чутливість і специфічність якого сягає 98–99%.

Адекватна антибактеріальна терапія з раннім початком у пацієнтів із ВГМ зумовлює сприятливий прогноз. Найчастіше призначають β-лактамі антибіотики (пеніциліни, цефалоспорини,

Таблиця 1. Диференційна діагностика менінгіту відповідно до змін у лікворі

Показник	Результати дослідження спинномозкової рідини			
	Кількість лейкоцитів в 1 мкл	Домінуючий тип клітин	Глюкоза	Білок, якісний склад
Нормальний ліквор	<5	Лімфоцити	>2,6 ммоль/л або % рівня глюкози у крові при одночасному заборі	<0,5 г/л (альбуміни), якісні реакції на глобуліни (Панді, Нонне – Апельта, Фрідмана та ін.) негативні
Бактеріальний менінгіт	>1000	90–100% нейтрофілів. У перші години може бути низький вміст лейкоцитів	У більшості випадків – низький рівень	1,0–7,0 г/л, іноді клітинно-білкова дисоціація, позитивні реакції на глобуліни
Туберкульозний менінгіт	25–500	Лімфоцити (на ранньому етапі можуть домінувати нейтрофіли)	Низький рівень (на ранніх етапах може бути нормальний рівень)	1,0–10,0 г/л, виражена білково-клітинна дисоціація, різко позитивна реакція на глобуліни
Вторинний менінгіт, який є ускладненням отиту, мастоїдиту, синуситу тощо	0–50 (може бути більше)	Нейтрофіли (рідко на ранньому етапі – лімфоцити)	Нормальний рівень (низький рівень при тяжкому перебігу)	Деяко підвищений рівень, часто позитивні реакції на глобуліни

Таблиця 2. Рекомендовані дози антибактеріальних препаратів для дорослих

Препарат	Добова доза	Інтервали між введеннями, год
Ампіцилін	12 г	4
Цефотаксим	12 г	6
Цефтріаксон	4 г	12
Цефтазидим	6 г	8
Цефепім	6 г	8
Меропенем	6 г	8
Хлорамфенікол	4 г	6
Ванкоміцин	30 мг/кг	12
Лінезолід	1200 мг	12
Ко-тримоксазол	10–20 мг/кг	6–12
Ципрофлоксацин	800–1200 мг	8–12

Таблиця 3. Рекомендована тривалість антибактеріальної терапії залежно від етіології ВГМ

Збудник	Тривалість антибактеріальної терапії, дб
<i>Neisseria meningitidis</i>	5–7
<i>Haemophilus influenzae</i>	7–10
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10–14
<i>Listeria monocytogenes</i>	21
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14–21
<i>S. aureus</i>	7–10
<i>Enterobacteriaceae spp.</i>	21–28

карбапенеми) та фторхінолони. Важливо враховувати проникність антибактеріальних препаратів через гематоенцефалічний бар'єр. Найпоширеніша схема антибактеріальної терапії при ВГМ включає

цефалоспорин III покоління (цефтріаксон, цефотаксим), ванкоміцин або їх поєднання. Для лікування пацієнтів із ВГМ, спричиненим *Staphylococcus aureus* або грамнегативними бактеріями, застосовують комбінацію цефепіму або меропенему з ванкоміцином. Ця схема також ефективна для лікування пацієнтів із ВГМ, спричиненим метицилінрезистентним стафілококом. При виявленні стійкості до ванкоміцину препаратом резерву є лінезолід. Рекомендовані дози антибактеріальних препаратів для лікування пацієнтів із менінгітом наведені в **табл. 2**.

Тривалість антибактеріальної терапії при ВГМ визначають етіологією процесу та динамікою санації ліквору. Рекомендована тривалість лікування залежно від етіології ВГМ наведена в **табл. 3**. У разі нез'ясованої етіології ВГМ тривалість антибактеріальної терапії становить 14–21 дб (залежно від клініко-лабораторної динаміки).

Показниками ефективності лікування пацієнтів із ВГМ є нормалізація температури тіла, лікворологічних показників (санація ліквору (цитоз <100 кл/мкл, лімфоцитів >90%), рівня білка та глюкози у крові, негативний результат бактеріологічного дослідження та покращення загального стану хворого.

Таким чином, у багатьох хворих, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії, є багато факторів, які можуть спричиняти розвиток ВГМ. Урахування цих факторів, ретельне дотримання правил асептики під час маніпуляцій, вдосконалення діагностики та лікування дозволяє знизити летальність і тяжкість неврологічного дефіциту у пацієнтів із ВГМ.

Анастасія Козловська

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Терапія із застосуванням фторхінолонів: несприятливі наслідки з боку серцево-судинної системи

Фторхінолони — клас антибактеріальних лікарських засобів із широким спектром дії та високим рівнем абсорбції при пероральному застосуванні — які досить широко використовують у клінічній практиці. Поряд з тим останнім часом зростає частота повідомлень про ті чи інші несприятливі реакції від застосування цих препаратів. Розвиток деяких з них (наприклад відшарування сітківки) зумовлений впливом поєднаних факторів. Натомість інші несприятливі побічні наслідки, включаючи аневризму та розшарування аорти, розвиток периферичних нейропатій та серцевих аритмій, найбільшою мірою корелюють з попереднім застосуванням антибіотиків фторхінолового ряду. Передбачуваний механізм розвитку подібних ускладнень пов'язують з доведеною *in vitro* здатністю фторхінолонів ініціювати пошкодження сполучної тканини в цілому і колагенових структур зокрема.

Так, в одному з нещодавніх досліджень (Schjøtt J., Messner T., 2018) описано випадок пролапса аортального клапана невдовзі після початку лікування ципрофлоксацином протягом 2 днів за відсутності будь-яких інших можливих пояснень розвитку зазначеного стану. Подібно до сполучнотканинного каркасу аорти, основою позаклітинного матриксу аортального та мітрального клапанів є колагенові волокна, які забезпечують функціональність названих структур. Тому ураження сполучної тканини призводить до розвитку пролапса клапана та регургітації. Наприклад, у пацієнтів із синдромом Марфана системні uszkodження сполучної тканини спричиняють частіший розвиток пролапса серцевих клапанів, що згодом може прогресувати до тяжких форм мітральної регургітації через розрив хорд і призвести до розвитку серцевої недостатності, а в окремих випадках — раптової смерті.

У роботі наукових співробітників Університету Британської Колумбії (University of British Columbia), Канада, представлено нові дані про те, що пероральне застосування антибіотиків фторхінолового ряду, зокрема ципрофлоксацину, підвищує ризик розвитку у пацієнтів мітральної та аортальної регургітації в 2,4 раза порівняно з особами, яким призначали препарати групи пеніцилінів (амоксцилін). Встановлено, що найвищий ризик розвитку зазначених несприятливих наслідків відзначається при застосуванні цих препаратів протягом 30 днів з моменту призначення.

Проаналізовано дані системи сповіщень Управління за санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (U.S. Food and Drug Administration's adverse reporting system), США, про несприятливі реакції у зв'язку з призначенням цих препаратів. Крім того, проведено оцінку бази даних приватних страхових виплат США, що відображає демографічні показники, ідентифікацію лікарських засобів, призначене дозування і тривалість курсу лікування. Загалом проаналізовано 9 053 240 даних пацієнтів із бази даних PharMetrics Plus. Нещодавній вплив лікарського засобу визначали як застосування фторхінолонів протягом 31–60 днів і 61–365 днів до дати реєстрації несприятливих наслідків. Порівняння проводили з пацієнтами, яким призначали антибіотики групи напівсинтетичних пеніцилінів (амоксцилін) та макролідів (азитроміцин).

За результатами порівняльного аналізу випадок — контроль зафіксовано 12 505 випадків розвитку клапанної регургітації на 125 020 випадків контролю у випадковій вибірці з-поміж >9 млн пацієнтів. Скориговані показники відношення шансів для пацієнтів, які застосовували фторхінолони на момент дослідження, порівняно з особами, яким призначали амоксицилін та азитроміцин, становили 2,40 (95% довірчий інтервал 1,82–3,16) та 1,75 (95% довірчий інтервал 1,34–2,29) відповідно. Встановлено, що ризик розвитку аортальної та мітральної регургітації найнижчий при аналізі віддалених можливих наслідків терапії фторхінолонами порівняно з несприятливими реакціями, що можуть реєструватись у найближчий час від початку застосування призначеної терапії.

Автори висловили сподівання, що аналогічні результати будуть підтверджені додатковими паралельними дослідженнями, і це дозволить обґрунтовано говорити про ризики розвитку аортальної та мітральної регургітації як потенційні побічні ефекти застосування фторхінолонів. Крім того, дослідники звернули увагу цілової аудиторії на беззаперечну важливість зваженого підходу до призначення антибіотиків, враховуючи ризики небажаних наслідків. Отримані результати зможуть стати переконливим аргументом для використання клініцистами альтернативних класів антибактеріальних препаратів як першої лінії захисту при лікуванні неускладнених інфекційних захворювань.

Etminan M., Sodhi M., Ganjizadeh-Zavareh S. et al. (2019) Oral fluoroquinolones and risk of mitral and aortic regurgitation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 74 (11): 1444–1450.

Наталія Савельєва-Кулик