

УДК 616.37-007.2

Обзор практических рекомендаций по ведению пациентов с бактериальным менингитом Американского общества инфекционных болезней

(A.R. Tunkel, B.J. Hartman, S.L. Kaplan, B.A. Kaufman, K.L. Roos, W. Michael Scheld, and R.J. Whitley. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. Clin Infect Dis 2004; 39:1267-84)

И.А. Карпов¹, А.С. Иванов², И.В. Юркевич¹, Е.П. Кишкурно¹, Е.Ф. Качанко¹

¹ Кафедра инфекционных болезней МГМИ, Минск, Беларусь,

² НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

В статье представлен анализ имеющихся в настоящее время возможностей диагностики бактериальных менингитов, лечения и ведения больных с этим заболеванием с точки зрения доказательной медицины. В основу легли опубликованные результаты исследований в данной области. Приведены аргументы за и против использования соответствующих методов диагностики бактериальных менингитов, различные мнения относительно сроков начала антимикробной терапии и целесообразности использования

дополнительной терапии глюкокортикоидами на основании результатов клинических исследований и их качества. Представлены современные антимикробные средства и режимы терапии бактериальных менингитов у пациентов разных возрастных категорий в зависимости от предполагаемой и подтвержденной этиологии заболевания.

Ключевые слова: бактериальный менингит, практические рекомендации, диагностика, антибиотикотерапия.

Review of the IDSA Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis

(A.R. Tunkel, B.J. Hartman, S.L. Kaplan, B.A. Kaufman, K.L. Roos, W. Michael Scheld, and R.J. Whitley. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. Clin Infect Dis 2004; 39:1267-84)

I.A. Karpov¹, A.S. Ivanov², I.V. Yurkevich¹, E.P. Kishkurno¹, E.F. Kachanko¹

¹ Department of infectious diseases MSMI, Minsk, Belarus

² Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

In this paper currently available data on the management, diagnosis and treatment of bacterial meningitis were discussed in accordance with the principles evidence-based medicine. The guideline represents data published through May 2004 in this field. The argumenta-

tion pro and contra using of diagnostic methods, timing of antimicrobial therapy and appropriateness of adjunctive therapy with corticosteroids were provided based on results of clinical trials and their quality. Modern antimicrobials and treatment regimens for bacterial meningitis in different age groups depending on presumptive or confirmed etiology were also discussed.

Key words: bacterial meningitis, practice guidelines, diagnosis, antimicrobial therapy.

Контактный адрес:
Алексей Сергеевич Иванов
214019, Смоленск, а/я 5
Эл. почта: aleksey@antibiotic.ru

Введение

Цель настоящей статьи – ознакомление клиницистов с рекомендациями по диагностике и лечению *бактериальных менингитов* (БМ), предложенными экспертами Американского общества инфекционных болезней. Данные рекомендации, как и все рекомендации этого общества, разработанные в последние годы, основываются в первую очередь на доказательных данных (категории качества доказательных данных приведены в табл. 1). В то же время представленные в статье рекомендации не являются бесспорным и непосредственным руководством к действию, в первую очередь в связи с потенциально разной распространенностью антибиотикорезистентности в США и странах СНГ. Так, в большинстве регионов России уровень устойчивости пневмококков к β -лактамам не так высок, как в США, что, конечно же, не оправдывает рутинное включение ванкомицина в схемы терапии внебольничного бактериального менингита.

Общие особенности эпидемиологии и терапии бактериальных менингитов, представленные в рекомендациях по ведению пациентов с бактериальным менингитом Американского общества инфекционных болезней

Лечение пациентам с БМ обычно назначают врачи приемного отделения и реаниматологи в начальный период заболевания, часто при участии специалистов по инфекционным болезням, неврологов и нейрохирургов. Данные об эффективности и безопасности антимикробной терапии БМ в отличие от аналогичных данных о большинстве других инфекционных заболеваний не всегда основаны на результатах рандомизированных, проспективных, двойных слепых клинических исследований, а чаще – на данных, исходно полученных в экспериментах на животных.

Летальность при БМ в настоящее время колеблется от 10 до 24%, а в отдельных возрастных категориях достигает 60% [1–4]. Антибактериальная терапия (АБТ) является ключевым фактором, определяющим исход заболевания. Сложности при ее проведении могут быть связаны не только с наличием гематоэнцефалического барьера, отсутствием лимфооттока от головного мозга и мозговых оболочек, строго ограниченным костной тканью объемом, где развивается патологический процесс, но и устойчивостью возбудителей к антимикробным препаратам.

Менингококковый БМ. В последние десятилетия в развитых странах заболеваемость менинго-

кокковым БМ составляла 2–2,5 случая на 100 тыс. населения [5]. *Neisseria meningitidis* – основной возбудитель БМ у пациентов до 18 лет в странах, где вакцинация против инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae*, входит в программу плановой вакцинации [5], причем дети в возрасте 4–24 мес составляют около половины заболевших. В то же время летальность при менингококковых БМ не превышает 3–5% [6]. Поскольку резистентность менингококков, связанная с продукцией β -лактамаз, наблюдается крайне редко и не имеет тенденции к нарастанию, пенициллин до сих пор сохраняет высокую эффективность при лечении менингококкового БМ [5–7]. Цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) также обладают высокой активностью в отношении данного возбудителя [6]. Несмотря на низкий уровень устойчивости менингококков к хлорамфениколу, его применение не показано, в первую очередь ввиду высокой токсичности [1, 3, 6, 7].

Пневмококковый БМ. Пневмококковый менингит наиболее часто наблюдается у взрослых пациентов, составляя до 47% зарегистрированных случаев БМ [2, 8, 11]. Заболевание обычно развивается у пациентов, у которых отмечаются факторы риска, основным из которых является алкоголизм [2, 9, 10]. К другим факторам риска относятся хирургические вмешательства в лицевой области и на головном мозге, а также травмы головы [8]. Рецидивирующие менингиты у пациентов с ликвореей практически всегда имеют пневмококковую природу [11].

Резистентность пневмококков к пенициллину в настоящее время возрастает, но распространяется в разных регионах неравномерно. В странах Европы частота выделения пенициллинорезистентных пневмококков колеблется от 4 до 62% [12, 13]. Часто такие штаммы устойчивы и к другим антибактериальным препаратам: макролидам, тетрациклинам, хлорамфениколу, сульфаниламидам [13]. Пенициллин недостаточно эффективен при лечении БМ, вызванных умереннорезистентными штаммами пневмококков, поскольку его концентрации в оболочках головного мозга не достаточны для элиминации таких штаммов [13]. Несмотря на относительно низкую распространенность пенициллинорезистентных пневмококков в России и ряде других стран СНГ, в отечественной практике для лечения пневмококкового БМ рекомендуется использовать цефалоспорины III поколения (цефтриаксон или цефотаксим) в высоких дозах (продолжительность курса не менее 10–14 дней). Необходимость в проведении более длительных курсов АБТ обусловлена не только более медленной санацией спинномозговой жидкости (СМЖ),

Таблица 1. Система оценки качества рекомендаций в клинических руководствах Американского общества по инфекционным болезням – Службы здравоохранения США

Категория, степень	Определение
Достоверность рекомендаций	
A	Сильные доказательства в поддержку рекомендаций для использования; следует всегда использовать
B	Умеренные доказательства в поддержку рекомендаций по использованию; обычно следует использовать
C	Слабые доказательства в поддержку рекомендаций; необязательны
D	Умеренные доказательства против использования рекомендаций; обычно не следует использовать
E	Сильные доказательства против использования рекомендаций; никогда не следует использовать
Качество данных	
I	Доказательства, полученные хотя бы в одном должным образом проведенном рандомизированном, контролируемом исследовании
II	Доказательства, полученные хотя бы в одном хорошо организованном клиническом исследовании без рандомизации; когортные или аналитические исследования «случай – контроль» (предпочтительно наличие >1 центра); при анализе множественных временных рядов; на основании драматичных результатов неконтролируемых экспериментов
III	Доказательства, основанные на мнениях авторитетных лиц, клиническом опыте, результатах описательных исследований или отчетов экспертных комитетов

но и относительно высоким риском рецидива пневмококкового БМ [12, 14].

В регионах, где чувствительность пневмококков к β -лактамам антибиотикам снижена, больным пневмококковым БМ целесообразно дополнительно назначать ванкомицин [13, 14]. Учитывая, что в России резистентные к цефалоспорином пневмококки встречаются редко, необходимость в использовании ванкомицина для лечения пневмококкового БМ, как правило, отсутствует. При лечении пациентов с избыточной массой тела и детей до 1 мес предпочтительно использовать цефотаксим, поскольку в этом случае удастся избежать развития таких нежелательных реакций цефтриаксона, как псевдохолелитиаз и ядерная желтуха новорожденных [14–16]. Эндолюмбальное введение препаратов с целью повышения концентрации антибиотика в СМЖ не имеет преимуществ перед внутривенным с точки зрения как фармакокинетики, так и безопасности [1, 15, 16].

Стафилококковые БМ. БМ стафилококковой этиологии обычно являются следствием стафилококкового сепсиса с наличием конкретного первичного очага. Пациенты после нейрохирургических вмешательств, находящиеся на программном гемодиализе, у которых имеются онкологические заболевания и сахарный диабет, а также лица, недавно перенесшие стафилококковые инфекции (фурун-

кулез, остеомиелит, синусит и т.д.), входят в группу риска развития стафилококкового БМ [17]. При выборе антимикробных препаратов следует учитывать возможность нозокомиального происхождения возбудителей [17, 18], поэтому в качестве препарата выбора для лечения стафилококковых БМ рассматривается не только оксациллин, но и ванкомицин, если предполагается или доказана роль метициллинорезистентных стафилококков (MRSA) в развитии БМ. Для лечения БМ, вызванных MRSA, в качестве альтернативного препарата может быть применен линезолид [8, 9, 19]. Курс АБТ должен быть длительным (более 3 нед) [1, 18, 20].

БМ, вызванный *H. influenzae*. Данный микроорганизм вызывает до 7% БМ [1, 2]. До введения в клиническую практику гемофильной вакцины *H. influenzae* являлась основным возбудителем БМ у детей в возрасте до 1 года [21, 22]. В последнее десятилетие удалось значительно снизить заболеваемость этим БМ [23]. Гемофильные БМ возникают преимущественно у недоношенных детей и взрослых, имеющих тяжелую фоновую патологию (сахарный диабет, хроническая печеночная и почечная недостаточность, онкологические заболевания) [24].

Ампициллин, обладающий природной активностью в отношении *H. influenzae*, в настоящее время утрачивает свое клиническое значение в свя-

зи с распространением резистентности, опосредованной продукцией β -лактамаз. В разных регионах мира выделяют от 5 до 35% ампициллинорезистентных штаммов. [1, 15, 16, 24, 25]. По этой причине препаратами выбора для эмпирической АБТ гемофильных БМ являются цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон). Рекомендуемая длительность АБТ составляет 14 дней [24].

Листерийные БМ. *Listeria monocytogenes* не занимает ведущих позиций в этиологической структуре БМ (до 7%), однако летальность при БМ, вызываемых этими микроорганизмами, может достигать 15–29% [1]. Наиболее часто заболевание отмечается у детей в возрасте до 1 мес и взрослых старше 60 лет [15, 16]. Важное значение в возникновении листерийных БМ имеет наличие фоновой патологии (сахарный диабет, коллагенозы, онкологические заболевания, хроническая печеночная и почечная недостаточность, травмы центральной нервной системы), а также терапия цитостатиками и кортикостероидами [1, 15, 16]. У лиц с нормальным иммунитетом листерийные менингиты развиваются крайне редко, за исключением неонатального периода, когда БМ и сепсис, обусловленные *L. monocytogenes*, отмечаются в 16% случаев [15].

Ампициллин остается препаратом выбора для лечения листерийных БМ [1, 7]. В качестве альтернативы возможно назначение ко-тримоксазола [15] и ванкомицина, однако в последнем случае происходит более медленная элиминация возбудителя [1, 2, 16].

БМ, вызванные грамотрицательными бактериями. Аэробные грамотрицательные палочки (*Klebsiella* spp., *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp. и др.) вызывают БМ преимущественно у пациентов со сниженным иммунитетом, новорожденных и лиц пожилого возраста [7]. Эти возбудители играют ведущую роль у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на головном мозге или черепно-мозговую травму [1, 15]. АБТ менингитов этой категории проводят цефалоспоринами III–IV поколений, при необходимости используют карбапенемы и фторхинолоны. С учетом относительно высокого (около 30%) уровня резистентности *E. coli* к ко-тримоксазолу в России рекомендации по использованию этого препарата для лечения БМ, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, малоприменимы в отечественной клинической практике. При БМ, вызванных синегнойной палочкой, препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим и меропенем.

Представляемые в настоящей статье рекомендации Американского общества по инфекционным

болезням касаются таких вопросов, как алгоритм ведения пациентов, у которых заподозрен БМ, диагностическая ценность различных методик этиологической диагностики БМ, целесообразность использования глюкокортикоидов, современная эмпирическая и этиологическая антибактериальная терапия БМ и сроки ее начала.

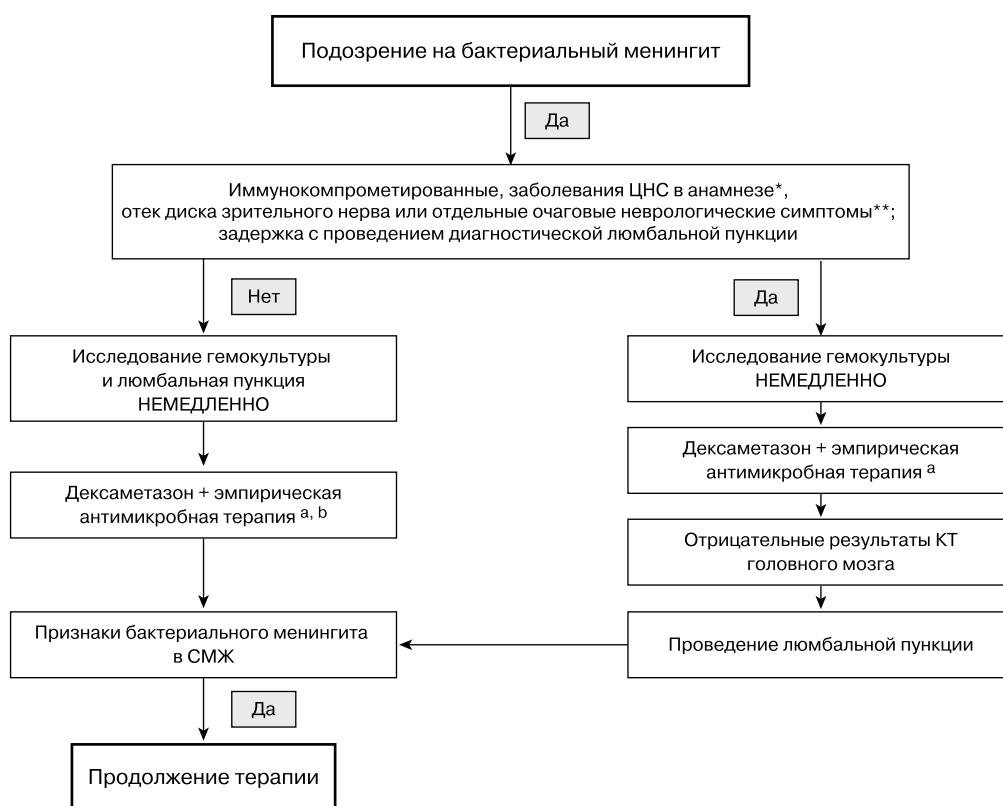
Еще раз необходимо подчеркнуть, что изложенные далее рекомендации нуждаются в адаптации к условиям отечественной клинической практики с учетом изложенных выше комментариев.

Общие принципы ведения пациента с бактериальным менингитом

Первичная тактика в отношении пациента, у которого заподозрен острый БМ, заключается в раннем распознавании менингеального синдрома, экстренном диагностическом обследовании и немедленном назначении антимикробной и сопутствующей терапии [26]. Предлагаемый алгоритм ведения больных БМ представлен на рис. 1 и 2.

При подозрении на острый БМ должны быть взяты образцы крови для культурального исследования и немедленно выполнена люмбальная пункция. Однако у некоторых пациентов нельзя немедленно выполнить диагностическую люмбальную пункцию, например когда невозможно получить СМЖ при повторных попытках, даже если диагноз БМ рассматривается как наиболее вероятный. Другая ситуация: у больного имеются клинические проявления, свидетельствующие о наличии объемного образования в ЦНС или другой причине повышения внутричерепного давления, в связи с чем до выполнения люмбальной пункции необходимо провести компьютерную томографию (КТ) головного мозга. У пациентов, которым люмбальная пункция отсрочена либо которым была выполнена КТ, интервал между моментом установления диагноза БМ и началом соответствующей терапии может быть значительным. У таких пациентов должны быть получены образцы крови для культурального исследования и назначена необходимая антимикробная и сопутствующая терапия до выполнения люмбальной пункции или перед тем, как пациент будет направлен на КТ.

Отсрочка с началом АБТ приводит к значительному возрастанию риска летального исхода у пациентов с острым БМ. Выбор эмпирической АБТ в этих случаях определяется возрастом пациента и наличием сопутствующих состояний, предрасполагающих к возникновению менингита. Хотя результативность культурального исследования СМЖ и микроскопии мазка по Граму может быть снижена из-за уже назначенной до люмбальной пункции



* Заболевания, связанные с наличием ликвороотводящих шунтов, гидроцефалией или травмой, возникшие в связи с нейрохирургическими вмешательствами или различными объемными образованиями.

** Паралич VI и VII пар черепных нервов не является показанием для отсрочки люмбальной пункции.

^а См. табл. 4.

^б Дексаметазон и АБТ следует назначать немедленно после получения СМЖ.

Рис. 1. Алгоритм ведения новорожденных и детей при подозрении на БМ.

АБТ, гемокультура, полученная до начала лечения, и показатели СМЖ (повышенный уровень лейкоцитов, уменьшенное содержание глюкозы и повышенная концентрация белка) в большинстве случаев позволяют подтвердить или исключить диагноз БМ.

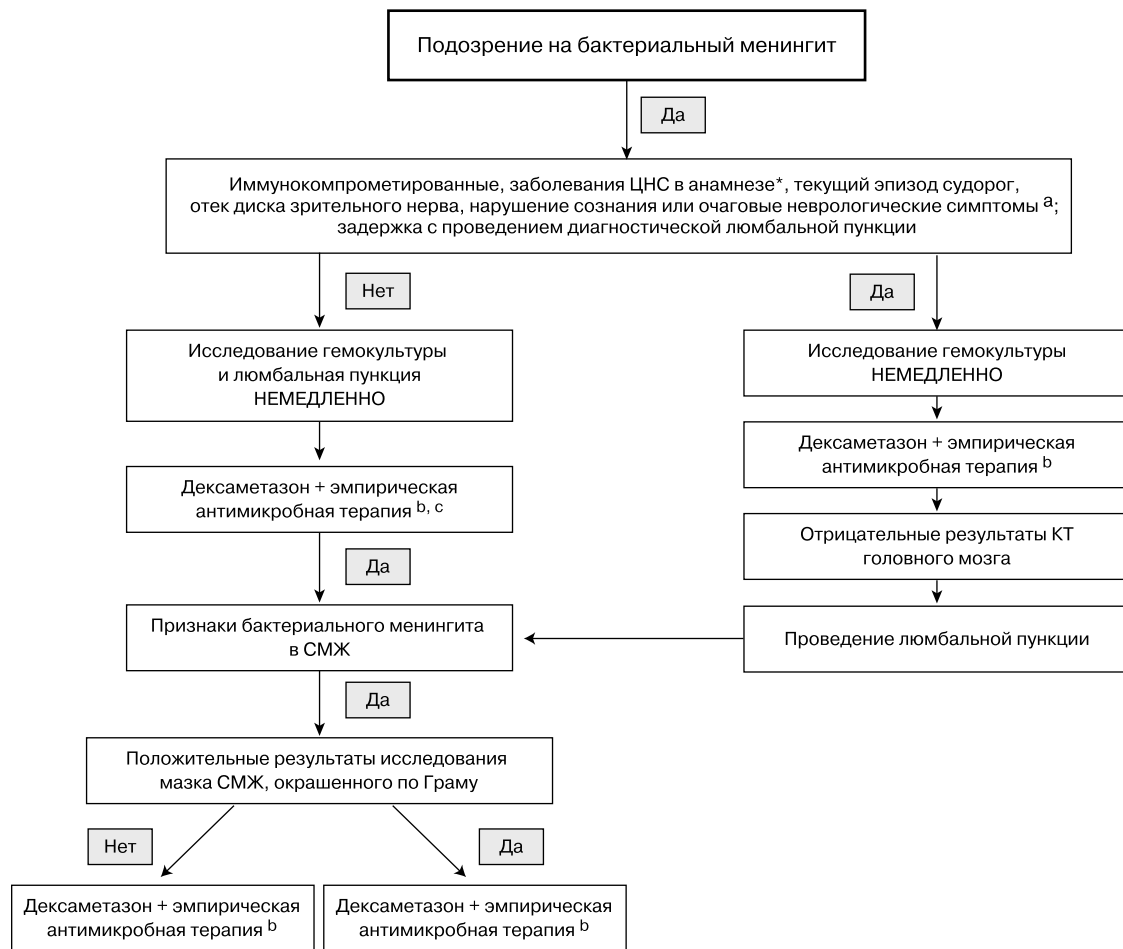
У детей с БМ в возрасте более 1 мес проведение эмпирической терапии ванкомицином в комбинации с цефотаксимом или цефтриаксоном можно начать, не дожидаясь результатов культурального исследования. Данная рекомендация основывается на том, что интерпретация окрашенного по Граму мазка СМЖ зависит от экспертной оценки специалиста, причем некоторые эксперты предлагают применять такую стратегию и у взрослых пациентов с БМ. Вместе с тем положительные результаты микроскопии мазка СМЖ по Граму могут стать основанием для модификации выбранной терапии (например, дополнительное назначение ампициллина при наличии грамположительных палочек). Если же результаты микроскопии отрицательные,

назначают эмпирическую АБТ в зависимости от возраста пациента и наличия определенных фоновых и сопутствующих заболеваний.

В последующих разделах подробно рассмотрены обоснования рекомендаций в соответствии с приведенными алгоритмами. Доказательства сгруппированы применительно к вопросам, касающимся пациента с предполагаемым или подтвержденным БМ.

Показания к проведению компьютерной томографии головного мозга до выполнения люмбальной пункции при подозрении на бактериальный менингит

Люмбальная пункция может сопровождаться различными осложнениями – от легкого дискомфорта до вклинения продолговатого мозга, которое может возникнуть у пациента с повышенным внутричерепным давлением [27, 28]. После люмбальной пункции в норме отмечается легкое, транзиторное снижение давления СМЖ в спинномозговом канале в результате ее удаления и продол-



^a См. табл. 2.

^b См. табл. 4.

^c Дексаметазон и АБТ следует назначать немедленно после получения СМЖ.

^d См. табл. 3.

Рис. 2. Алгоритм ведения взрослых пациентов при подозрении на БМ.

жение медленного просачивания через отверстия в арахноидальной мембране, которые сообщаются с субарахноидальным пространством. У пациентов с объемными внутричерепными образованиями уже имеется относительный градиент давления, способствующий смещению головного мозга и ствола мозга вниз, который может увеличиться в результате люмбальной пункции. В одном из исследований, посвященном изучению исходов люмбальной пункции у 129 пациентов с повышенным внутричерепным давлением, у 1,2% пациентов с отеком диска зрительного нерва и 12% без него наблюдались неблагоприятные исходы в течение 48 ч после процедуры [29]. Когда эти данные были объединены с приведенными в обзоре сведениями о 418 пациентах с отеком диска зрительного нерва, авторы пришли к выводу, что фактический риск развития тяжелых осложнений люмбальной пункции при

наличии отека диска зрительного нерва был ниже 1,2%. Наконец, еще в одном исследовании, в которое были включены 302 новорожденных и детей с БМ, установлено, что грыжа мозга сформировалась у 6% пациентов в течение 8 ч после люмбальной пункции [30].

В недавно выполненном исследовании, в которое был включен 301 взрослый пациент с БМ [31], клиническими признаками при первичном обследовании, которые в последующем были связаны с патологическими проявлениями при КТ головного мозга, были возраст 60 лет и более, заболевание ЦНС в анамнезе (объемное образование, инсульт или очаговая инфекция), иммунокомпрометированный статус (например, ВИЧ-инфекция или СПИД, иммуносупрессивная терапия или трансплантация), судороги в течение 1 нед до поступления и некоторые специфические патологические

Таблица 2. Рекомендованные критерии для взрослых пациентов, у которых заподозрен БМ и которым следует выполнить КТ перед проведением люмбальной пункции (В-II)

Критерий	Комментарии
Иммунокомпрометированный статус	ВИЧ-инфекция или СПИД, иммуносупрессивная терапия, состояние после трансплантации
Заболевания ЦНС в анамнезе	Объемное образование, инсульт или очаговая инфекция
Новый эпизод судорог	В течение 1 нед до появления симптомов; некоторые эксперты не рекомендуют выполнять люмбальную пункцию пациентам с продолжительными судорогами или рекомендуют отсрочить ее на 30 мин у пациентов с короткими, клоническими судорогами
Отек диска зрительного нерва	Наличие пульсации вен свидетельствует об отсутствии повышенного внутричерепного давления
Нарушения сознания	...
Очаговые неврологические симптомы	Широкий, не реагирующий на свет зрачок, нарушение движений глазных яблок, нарушение полей зрения, паралич зрения

неврологические симптомы (нарушение сознания, неспособность ответить правильно на два последовательно заданных вопроса или выполнить две последовательно отданные команды, расширение зрачков, нарушение полей зрения, паралич мышц лица, сведение верхних и нижних конечностей, патологическая речь). Ни одно из этих состояний не выявлено при первичном осмотре у 96 из 235 пациентов, которым была выполнена КТ. Результаты КТ были в норме у 93 пациентов, в связи с чем отрицательная диагностическая ценность метода составила до 97%. Из 3 оставшихся пациентов только у одного при КТ обнаружены минимально выраженные признаки объемного образования, и всем им выполнена люмбальная пункция в связи с недоказанностью наличия грыжи мозга. Эти данные требуют уточнения для различных популяций пациентов, у которых заподозрен менингит. Рекомендуются Американским обществом инфекционных болезней показания к проведению КТ до выполнения люмбальной пункции представлены в табл. 2. Кроме того, некоторые эксперты предлагают отложить люмбальную пункцию на 30 мин у пациентов с кратковременными клоническими судорогами или не делать ее вообще, если судороги продолжительные, поскольку они могут быть обусловлены преходящим повышением внутричерепного давления. Однако это не практикуется в педиатрической практике, поскольку судороги возникают у 30% детей с БМ до госпитализации.

Микробиологическое исследование спинномозговой жидкости

Результаты исследования СМЖ, полученной при люмбальной пункции, в большинстве случаев

являются определяющим фактором для установления диагноза БМ [26, 32]. Начальное давление СМЖ обычно колеблется от 200 до 500 мм вод. ст., хотя эти значения могут быть ниже у новорожденных и детей младшего и старшего возраста с острым БМ. Внешне СМЖ может быть мутной в зависимости от количества лейкоцитов, эритроцитов, бактерий и/или концентрации белка. В отсутствие адекватной АБТ уровень лейкоцитов повышен, обычно составляя 1000–5000 клеток/мм³, однако диапазон колебаний может быть значительно шире (от <100 до >10000 клеток/мм³). В большинстве случаев в СМЖ доминируют нейтрофилы: при типичном течении БМ они составляют 80–95%. У 10% пациентов с БМ в СМЖ преобладают лимфоциты (>50% лимфоцитов или моноцитов). Концентрация глюкозы ниже 40 мг/дл отмечается примерно у 50–60% пациентов. Соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и сыворотке крови $\leq 0,4$ характеризуется чувствительностью 80% и специфичностью 98% для установления диагноза БМ у детей старше 2 мес. Поскольку это соотношение выше у новорожденных, у них коэффициент $\leq 0,6$ рассматривается как специфичный для БМ. Концентрация белка в СМЖ теоретически повышена у всех пациентов с БМ. Результаты культурального исследования СМЖ положительны у 70–85% пациентов, не получавших до этого АБТ, но для идентификации культуры может потребоваться до 48 ч. В связи с этим целесообразно применение быстрых диагностических тестов для установления бактериальной этиологии менингита.

Окраска по Граму. Это исследование СМЖ характеризуется специфичностью 97% и более и дает возможность быстро и точно идентифициро-

вать бактерии у 60–90% пациентов с внебольничным БМ [26]. Вероятность визуализации бактерий при окраске мазка по Граму коррелирует с концентрацией бактерий в СМЖ: при концентрации 10^3 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл и ниже положительные результаты отмечаются в 25% случаев, 10^3 – 10^5 КОЕ/мл – в 60%, выше 10^5 КОЕ/мл – в 97% случаев [33]. Вероятность визуализации бактерий при окраске мазка по Граму может быть повышена в 100 раз при использовании цитоцентрифугирования [34]. Вероятность получения положительных результатов при окраске мазка по Граму определяется также особенностями бактериального патогена, вызвавшего менингит [28, 35]: в 90% случаев БМ, вызванного *S. pneumoniae*, в 86% – *H. influenzae*, в 75% – *N. meningitidis*, в 50% – грамотрицательными бактериями и примерно в $\frac{1}{3}$ случаев менингита, вызванного *L. monocytogenes* [36]. Несмотря на наличие ложноположительных результатов микроскопии мазков СМЖ, связанных с неверной интерпретацией, контаминацией реагентов или использованием закупоренных игл для люмбальной пункции (в которых остающийся фрагмент кожи контаминирован бактериями), тест является быстрым, недорогим и высокоспецифичным методом диагностики БМ [28, 37]. Однако результативность данного метода может быть примерно на 20% ниже у пациентов, получавших до этого АБТ. Таким образом, проведение микроскопии окрашенных по Граму мазков СМЖ рекомендуется всем пациентам, у которых заподозрен менингит (А-III).

Латекс-агглютинация. Разработано несколько тестов для быстрой этиологической диагностики БМ. К доступным тестам относятся встречный иммуноэлектрофорез, коаггутинация и латекс-агглютинация. Последний представляет собой простейший, не требующий для выполнения специального оборудования и быстрый (результаты доступны в течение 15 мин) метод. В зависимости от возбудителя тесты на основе латекс-агглютинации показали хорошую чувствительность при определении антигенов большинства менингеальных патогенов [35], которая составила 78–100% для *H. influenzae* типа b, 67–100% для *Streptococcus pneumoniae*, 69–100% для *S. agalactiae* и 50–93% для *N. meningitidis*. Однако отрицательный результат теста не позволяет гарантированно исключить инфекцию, обусловленную специфическим менингеальным патогеном.

Вопрос о рутинном использовании латекс-агглютинации для этиологической диагностики БМ до последнего времени оставался спорным. В одном из исследований проанализированы результаты 901

теста на бактериальные антигены СМЖ, выполненных в течение 37-месячного периода [38], при этом не произошло никаких изменений в лечении 22 из 26 пациентов, у которых получены положительные результаты теста. Ложноположительные результаты, хотя и отмечаются редко, могут обусловить нецелесообразное назначение терапии и продление госпитализации. В другом исследовании, в котором проанализировано 344 образца СМЖ, взятые для выявления бактериальных антигенов, установлено, что только в 10 образцах присутствовали жизнеспособные микроорганизмы (по результатам культурального исследования; чувствительность методики – 70%, специфичность – 99,4%) [39]. Положительные результаты теста на выявление антигена в СМЖ не повлияли ни на характер терапии, ни на продолжительность пребывания больных в стационаре, при этом в 3 случаях были получены ложноотрицательные результаты и в 2 – ложноположительные. Более того, у пациентов с менингитом, у которых получены отрицательные результаты культурального исследования, чувствительность тестов на основе латекс-агглютинации составила лишь 7%, согласно результатам одного из исследований [40], несмотря на то что у всех пациентов, включенных в анализ, имелись патологические изменения СМЖ (концентрация глюкозы <34 мг/дл, соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и крови $<0,23$, содержание белка >220 мг/дл, количество лейкоцитов $>2000/\text{мм}^3$, нейтрофилов $>1180/\text{мм}^3$).

Учитывая, что определение бактериальных антигенов не является основанием для выбора и коррекции АБТ, а также принимая во внимание сообщения о ложноположительных результатах, авторы данных рекомендаций считают нецелесообразным использовать эту методику для рутинного определения бактериальной этиологии менингита (D-II). Некоторые специалисты предлагают применять латекс-агглютинационные тесты у пациентов, у которых получены отрицательные результаты микроскопии окрашенных мазков СМЖ (C-II). Латекс-агглютинация может оказаться наиболее результативной у пациентов, которые уже получили АБТ и у которых результаты микроскопии мазка и культурального исследования СМЖ отрицательные в связи с гибелью микроорганизмов под влиянием АБТ (B-III).

Limulus Amebocyte Lysate (LAL)-тест. Лизат, приготовленный из амебоцитов краба рода *Limulus* (*Limulus polyphemus*), был предложен в качестве теста для пациентов, у которых заподозрен менингит, вызванный грамотрицательными возбудителями, поскольку его положительный результат

предполагает присутствие эндотоксина в исследуемом образце [35]. Правильно выполненный анализ позволяет детектировать примерно 10^3 граммотрицательных бактерий в 1 мл СМЖ и, по меньшей мере, 0,1 нг/мл эндотоксина. В одном из исследований чувствительность метода достигла 93%, а специфичность – 99,4%, что было сравнимо с аналогичными характеристиками культурального метода идентификации граммотрицательных бактерий [35]. В то же время в другом исследовании чувствительность метода у новорожденных с граммотрицательным менингитом составила только 71% [41], свидетельствуя о том, что тест не является в достаточной степени чувствительным в качестве скрининговой процедуры при диагностике граммотрицательного менингита у новорожденных. Более того, тест не позволяет установить различия между специфическими граммотрицательными микроорганизмами, его отрицательный результат не исключает диагноз граммотрицательного менингита, его результаты мало влияют на тактику лечения пациента, наконец, тест недоступен для общей лабораторной практики. Таким образом, рутинное использование LAL-теста у пациентов с менингитом в настоящее время не рекомендуется (D-II).

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) была использована для детекции ДНК причинного микроорганизма в СМЖ, полученной от пациентов с менингитами, вызванными наиболее часто встречающимися менингеальными патогенами (*N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* тип b, *S. agalactiae* и *L. monocytogenes*) [26, 35]. При изучении образцов СМЖ, полученных от 54 пациентов с менингококковой инфекцией, а также от пациентов, у которых был выполнен анализ СМЖ, но отсутствовал менингококковый менингит [42], чувствительность и специфичность ПЦР составили 91%. В другом исследовании, в котором была применена специальная полугнездовая ПЦР для параллельного определения *N. meningitidis*, *H. influenzae* и стрептококков в 304 клинических образцах СМЖ (включая 125 образцов от пациентов с БМ), диагностическая чувствительность метода составила 94%, специфичность – 96% [43]. Клинические преимущества ПЦР в диагностике БМ оценивали с использованием широкого спектра бактериальных праймеров. Чувствительность ПЦР с общими праймерами достигает 100%, специфичность – 98,2%, прогностическая ценность положительного результата – 98,2%, отрицательного результата – 100% [44], поэтому этот вид ПЦР может быть использован для исключения диагноза БМ и может послужить основанием для начала и прекращения АБТ.

Несмотря на всю перспективность ПЦР в этиологической диагностике БМ, только дальнейшее ее усовершенствование может обеспечить широкое применение этого метода у пациентов с БМ, у которых результаты микроскопии окрашенного по Граму мазка СМЖ были отрицательными (B-II).

Лабораторные тесты для дифференциальной диагностики бактериального и вирусного менингитов

В настоящее время нет теста, с помощью которого можно было бы однозначно определить, имеется ли БМ у пациента с изменениями в СМЖ, соответствующими диагнозу БМ и отрицательными результатами микроскопии мазка СМЖ и культурального исследования. Сочетание результатов разных исследований может уточнить прогноз вероятности БМ по сравнению с вирусным. При обследовании 422 пациентов с острым бактериальным или вирусным менингитом было установлено, что концентрация глюкозы в СМЖ <34 мг/дл, соотношение концентраций глюкозы в СМЖ и крови $<0,23$, концентрация белка >220 мг/дл, количество лейкоцитов >2000 в 1 мм^3 и нейтрофилов >1180 в 1 мм^3 являлись характерными прогностическими факторами бактериального, а не вирусного менингита с достоверностью $\geq 99\%$ [45]. Эта модель была подтверждена в ретроспективном обзоре, касавшемся взрослых пациентов с бактериальным или вирусным менингитом [46], однако для подтверждения ее клинического значения необходимы проспективные исследования. Данную модель не следует использовать для клинического обоснования сроков начала АБТ у отдельных пациентов с менингитом.

Определение концентрации лактата. Повышенная концентрация лактата в СМЖ может быть использована для дифференциальной диагностики бактериального и небактериального менингита у пациентов, не получавших до этого АБТ. В одном из исследований, включавшем 78 пациентов с острым менингитом, у которых концентрация лактата в СМЖ превышала 4,2 ммоль/л и рассматривалась как отличительный фактор БМ [47], чувствительность теста составила 96%, специфичность – 100%, прогностическая ценность положительного результата – 100%, отрицательного – 97%. Несмотря на высокую чувствительность и положительную предсказательную ценность измерения концентрации лактата в СМЖ при диагностике БМ, результаты теста в целом неспецифичны и практически не дают дополнительной диагностической информации. К тому же другие факторы (церебральная гипоксия/ишемия, анаэробный гликолиз, недостаточность мозгового кровообращения и метаболизм лейкоци-

тов СМЖ) также способны вызывать повышение концентрации лактата в СМЖ. В связи с этим определение концентрации лактата не рекомендуется проводить при подозрении на внебольничный БМ (D-III).

Вместе с тем установлено, что измерение концентрации лактата по прогностической ценности превышает определение соотношения концентраций глюкозы в СМЖ и крови при диагностике БМ у пациентов после нейрохирургических вмешательств, у которых в качестве пограничного диагностического значения была использована концентрация лактата в СМЖ 4 ммоль/л [48]. Чувствительность методики составила 88%, специфичность – 98%, прогностическая ценность положительного результата – 96%, отрицательного – 94%. Концентрация лактата в СМЖ может представлять диагностическую ценность в подгруппе пациентов, для которой обычные изменения СМЖ – увеличение количества лейкоцитов (общего и нейтрофилов), положительные результаты микроскопии мазка по Граму, сниженная концентрация глюкозы и повышенный уровень белка – не являются в достаточной мере ни чувствительными, ни специфическими для надежной дифференциации менингеального синдрома бактериальной и небактериальной этиологии. В связи с этим у пациентов после нейрохирургических вмешательств эмпирическую АБТ следует начинать при концентрации лактата в СМЖ 4 ммоль/л и более, до получения результатов дополнительных исследований (B-II).

Определение концентрации С-реактивного белка (СРБ). Некоторые острофазовые показатели были оценены с точки зрения целесообразности их использования для диагностики острого БМ. Однако ни один из них не обладает диагностической ценностью при БМ, поэтому их не следует использовать для решения вопроса о необходимости проведения антимикробной терапии у конкретного пациента. Ценность определения СРБ, синтезируемого в печени и секретируемого в течение 6 ч после начала воспалительной реакции, была проанализирована у пациентов с менингитом [49]. Опубликованы результаты мета-анализа, посвященного изучению целесообразности измерения концентрации СРБ в сыворотке крови и СМЖ для дифференциальной диагностики бактериального и вирусного менингитов [50]. Согласно полученным данным, определение концентраций СРБ в сыворотке крови характеризовалось чувствительностью 69–99% и специфичностью 28–99%. Несмотря на такие широкие колебания, отношение шансов для концентрации СРБ в сыворотке крови при постановке диагноза БМ составило 150 (95% ДИ, 44-509). В

другом исследовании, включившем 385 пациентов с БМ, установленным на основании положительных результатов культурального исследования СМЖ, и 182 детей с подтвержденным или предполагаемым БМ [51], определение концентрации СРБ в сыворотке крови позволяло дифференцировать БМ при наличии отрицательных результатов микроскопии мазка по Граму, с чувствительностью 96%, специфичностью 93% и прогностической ценностью отрицательного результата – 99%. Концентрации СРБ в СМЖ также были оценены с точки зрения возможности использования в дифференциальной диагностике бактериального и вирусного менингитов [50]: чувствительность метода колебалась от 18 до 100%, специфичность – от 75 до 100% с отношением шансов, равным 241 (95% ДИ, 59-980). Измерение концентрации СРБ в сыворотке крови может быть полезным у пациентов с изменениями в СМЖ, характерными для менингита, но только в том случае, если результаты окраски мазка по Граму отрицательны и врач предполагает воздержаться от антимикробной терапии. Это заключение основано на данных, свидетельствующих, что нормальный уровень СРБ имеет высокую прогностическую ценность (при отрицательном результате) в диагностике БМ (B-II).

Определение концентрации прокальцитонина. Повышенные концентрации полипептида прокальцитонина в сыворотке крови, которые обнаруживаются у пациентов с тяжелой бактериальной инфекцией, имеют значение для дифференциальной диагностики бактериального и вирусного менингитов [49]. В исследовании, включившем 59 последовательных пациентов детского возраста, госпитализированных по поводу менингита [52], чувствительность определения концентрации прокальцитонина в сыворотке крови (при использовании пограничного значения $>5,0$ мкг/л) в диагностике БМ составила 94%, специфичность – 100%. У взрослых чувствительность и специфичность его концентрации в сыворотке крови $>0,2$ нг/мл в диагностике БМ достигают 100% [53], несмотря на то что другими авторами были получены ложноотрицательные результаты (чувствительность 69%) [54]. Методика определения концентрации прокальцитонина в сыворотке крови недоступна большинству клинических лабораторий, и в настоящее время она не может быть рекомендована для широкого применения (C-II).

Полимеразная цепная реакция. У пациентов с симптомами острого менингита важным диагностическим шагом служит выявление возможной энтеровирусной этиологии менингита. Быстрое определение вирусов с помощью ПЦР – ценная

методика, способная помочь в установлении диагноза энтеровирусного менингита. Энтеровирусная обратнотранскриптазная ПЦР (ОТ-ПЦР) была испытана в клинических условиях многими исследователями. Установлено, что она является более чувствительным методом определения вирусов, чем применение культуры клеток: чувствительность 86–100%, специфичность 92–100% [55]. Кроме того, сроки идентификации вирусов с помощью ОТ-ПЦР значительно короче (от нескольких часов до одного дня) по сравнению с методикой клеточной культуры [56], что может способствовать уменьшению длительности госпитализации, продолжительности АБТ при лечении предполагаемого БМ и необходимости во вспомогательных диагностических тестах (В-II).

Сроки начала антимикробной терапии при подозрении на бактериальный менингит

В настоящее время отсутствуют данные проспективных клинических исследований относительно взаимосвязи времени назначения антимикробных препаратов и клинических исходов БМ [26, 57]. Во всех проведенных исследованиях оценивали только продолжительность симптомов до назначения антибиотиков. Опираясь на клинические данные, невозможно точно определить, когда произошло обсеменение ЦНС менингеальным патогеном. Однако большинство врачей интуитивно согласились бы, что чем больше длительность симптомов у пациентов с БМ, тем более вероятна возможность неблагоприятного исхода, несмотря на то что нет определенных данных в поддержку этого заключения. Такая концепция подкрепляется результатами исследований, показывающими, что неблагоприятный исход связан с большей антигенной нагрузкой или количеством микроорганизмов в образцах СМЖ, полученных до начала АБТ [58, 59], а отсроченная стерилизация СМЖ, после 24 ч от начала АБТ, является фактором риска развития поздних неврологических осложнений [60, 61]. Предположение, что любая отсрочка в назначении АБТ может быть причиной неблагоприятного клинического исхода, стало основанием для исков по поводу преступной небрежности в отношении врачей, обвиненных в неосуществлении немедленной диагностики и лечения БМ [62].

Этические соображения, несомненно, препятствуют проведению исследований для оценки исходов БМ у пациентов, у которых АБТ была осознанно отложена. Для того чтобы ответить на вопрос, ухудшает ли отсрочка в диагностике и лечении исход БМ, было проведено несколько крупных

обзоров имеющихся публикаций. В одном из них, включавшем 4707 пациентов из 22 исследований, продолжительность симптомов перед началом антимикробной терапии оценена с точки зрения позднего развития осложнений [63]. Исследования были гетерогенными в отношении демографии пациентов, их количества, этиологии заболевания и длительности последующего наблюдения. Более того, часто отмечалось, что сообщались не все значимые данные и не все исследования содержали основные компоненты исследовательского дизайна. Поскольку клинические проявления были неспецифичными (например, общие неочаговые симптомы), возможно, короткая отсрочка (меньше 3–5 дней) не оказывала влияния на изменение риска развития осложнений или смерти. Однако в случае фульминантного менингита отсрочка начала антимикробной терапии оказалась не связанной с исходом; для пациентов с клинически выраженным менингитом нецелесообразная отсрочка терапии прогрессивно увеличивала риск необратимого повреждения. В последующем литературном обзоре 27 исследований (многие из предыдущего обзора), включавшем 5585 пациентов, леченных до августа 1995 г., только в 20% исследований четко определяли любые «симптомы» и не идентифицировали специфические «симптомы», относящиеся к фазе «пременингита» или же предвещавшие начало бактериального обсеменения ЦНС [64]. Предположительно, поскольку отсутствуют патогномичные клинические признаки БМ, суждения, опирающиеся на результаты наблюдения за клиническим течением заболевания у конкретного пациента и прогрессированием симптомов, были в лучшем случае интерпретативными и не позволяли с определенностью указать, когда возникало обсеменение ЦНС.

Эти вопросы были изучены также в нескольких ретроспективных исследованиях. В одном из них, включавшем 305 пациентов, госпитализированных в Великобритании с диагнозом БМ [65], 53 (17,4%) пациента получали антибиотик перед госпитализацией. В данной группе был отмечен только один (1,9%) летальный исход по сравнению с 30 (12%) среди 252 пациентов, не получавших антибиотика до поступления в стационар. На основании этих данных эксперты Британского инфекционного общества рекомендовали назначать соответствующую антимикробную терапию без отсрочки всем взрослым пациентам, у которых заподозрен БМ и которых планируется срочно госпитализировать [66]. В другом, более позднем, ретроспективном когортном исследовании, включавшем 269 взрослых пациентов с внебольничным БМ, проведенном в США [67], 3 исходных клинических признака

Таблица 3. Рекомендации по антимикробной терапии у взрослых пациентов с предполагаемой этиологией по положительному результату исследования мазка СМЖ, окрашенного по Граму

Микроорганизм	Рекомендуемая терапия	Альтернативная терапия
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ванкомицин + ЦС III ^{a,b}	Меропенем (С-III), фторхинолон ^c (В-II)
<i>Neisseria meningitidis</i>	ЦС III ^a	Пенициллин G, ампициллин, хлорамфеникол, фторхинолон, азтреонам
<i>Listeria monocytogenes</i>	Ампициллин ^d или пенициллин G ^d	Ко-тримоксазол, меропенем (В-III)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	Ампициллин ^d или пенициллин G ^d	ЦС III ^a (В-III)
<i>Haemophilus influenzae</i>	ЦС III ^a (А-I)	Хлорамфеникол, цефепим (А-I), меропенем (А-I), фторхинолон
<i>Escherichia coli</i>	ЦС III ^a (А-II)	Цефепим, меропенем, азтреонам, фторхинолон, ко-тримоксазол(?)

Примечания. 1. Качество всех рекомендаций соответствует А-III, если не указано специально. 2. У детей ампициллин добавляют к стандартному терапевтическому режиму (цефотаксим или цефтриаксон + ванкомицин), если подозревается *L. monocytogenes*, а аминогликозид при подозрении на грамотрицательную кишечную флору.

^a Цефтриаксон или цефотаксим.

^b Некоторые эксперты рекомендуют добавлять рифампин в случае, если назначают дексаметазон (В-III).

^c Моксифлоксацин.

^d Следует рассмотреть необходимость добавления аминогликозида.

(гипотензия, нарушение психического состояния и судороги), были ассоциированы с неблагоприятным исходом. Они были использованы для создания прогностической модели, предсказывающей клинический исход, в которой пациенты на основании этих клинических симптомов были стратифицированы в 3 прогностические стадии – низкого, среднего и высокого риска неблагоприятного исхода. Результаты исследования показали, что отсрочка начала антимикробной терапии после поступления пациента в отделение неотложной помощи была связана с неблагоприятным клиническим исходом, когда состояние пациента смещалось из стадии низкой или средней степени прогностической тяжести в стадию высокой степени. Эти данные подтверждают предположение о том, что лечение БМ до его перехода в высокую степень клинической тяжести улучшает исход.

Какие доказательные рекомендации могут быть предложены относительно времени начала АБТ у пациентов с подозреваемым или подтвержденным БМ? Ключевым фактором является необходимость назначения антимикробной терапии до того момента, когда клиническое состояние пациента будет соответствовать стадии высокого риска неблагоприятного исхода, т.е. когда вероятность добиться полного выздоровления пациента после лечения соответствующими антибиотиками наиболее низкая. Однако исход БМ имеет многофакторную природу и не всегда коррелирует с длительностью симптомов: у некоторых пациентов, которым установлен диагноз и начато лечение в течение нескольких

часов после поступления, развиваются тяжелые осложнения, в то время как у других при существовании симптомов в течение нескольких дней отмечается благоприятный исход. Следовательно, невозможно установить, когда достигается высокая степень клинической тяжести состояния. Логический и интуитивный подход заключается в назначении АБТ как можно быстрее после того, как заподозрен или подтвержден БМ, в частности, возможно введение антимикробного препарата перед госпитализацией, если пациент изначально находился вне стационара. Эта концепция была подтверждена результатами двух последних ретроспективных исследований [68, 69]. В одном установлено снижение смертности при раннем назначении антимикробной терапии [68], а другое продемонстрировало положительные результаты в отношении неврологического исхода и выживаемости пациентов, которые получили антимикробную терапию до того, как уровень нарушения сознания стал ниже 10 баллов по шкале комы Глазго [69]. Однако авторы полагают, что на основании имеющихся доказательств нет возможности для выработки специфических рекомендаций относительно продолжительности интервала между первичным врачебным осмотром и назначением первой дозы антимикробного препарата (С-III). Они подтверждают, что БМ является неотложным неврологическим состоянием и соответствующая терапия должна быть начата как можно быстрее после возникновения подозрения на наличие БМ.

Таблица 4. Рекомендации по проведению эмпирической антимикробной терапии гнойного менингита с учетом возраста больного и наличия предрасполагающих состояний (А-III)

Предрасполагающий фактор	Наиболее распространенные бактериальные патогены	Антимикробная терапия
Возраст:		
<1 мес	<i>S. agalactiae</i> , <i>E. coli</i> , <i>L. monocytogenes</i> , <i>Klebsiella</i> spp.	Ампициллин + цефотаксим <i>или</i> Ампициллин + аминогликозид
1–23 мес	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i>	Ванкомицин + ЦС III ^{a,b}
2–50 лет	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Ванкомицин + ЦС III ^{a,b}
>50 лет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>L. monocytogenes</i> , аэробные грамотрицательные палочки	Ванкомицин + ампициллин + ЦС III ^{a,b}
Травма головы		
Перелом основания черепа	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , БГСА	Ванкомицин + ЦС III ^a
Проникающее ранение	<i>S. aureus</i> , коагулазонегативные стафилококки (особенно <i>S. epidermidis</i>), аэробные грамотрицательные палочки (включая <i>P. aeruginosa</i>)	Ванкомицин + цефепим, ванкомицин + цефтазидим, <i>или</i> Ванкомицин + меропенем
Нейрохирургическое вмешательство в анамнезе	Аэробные грамотрицательные палочки (включая <i>P. aeruginosa</i>), <i>S. aureus</i> , коагулазонегативные стафилококки (особенно <i>S. epidermidis</i>)	Ванкомицин + цефепим, ванкомицин + цефтазидим, <i>или</i> Ванкомицин + меропенем
Шунт, отводящий СМЖ	Коагулазонегативные стафилококки (особенно <i>S. epidermidis</i>), <i>S. aureus</i> , аэробные грамотрицательные палочки (включая <i>P. aeruginosa</i>), <i>Propionibacterium acnes</i>	Ванкомицин + цефепим ^c , ванкомицин + цефтазидим ^c , <i>или</i> Ванкомицин + меропенем ^c

^a Цефтриаксон или цефотаксим

^b Некоторые эксперты предлагают добавлять рифампин, если назначают дексаметазон

^c У новорожденных и детей ванкомицин в виде монотерапии допустим, пока не установлено наличие грамотрицательных палочек в мазке, окрашенной по Граму.

Специфическая антимикробная терапия у пациентов с предполагаемым или подтвержденным бактериальным менингитом

Как только диагноз БМ установлен на основании результатов исследования СМЖ, следует начать АБТ. Направленная антимикробная терапия основывается на идентификации предполагаемого возбудителя при микроскопии окрашенного по Граму мазка СМЖ (табл. 3), несмотря на то, что (как отмечено выше) комбинация ванкомицина и цефтриаксона/цефотаксима используется у новорожденных и детей и рекомендована некоторыми экспертами для лечения взрослых пациентов при подозрении на наличие БМ. Эмпирическую антимикробную терапию назначают при отсрочке люмбальной пункции (например, у пациентов, направленных на КТ головного мозга) или у пациентов с гнойным менингитом и отрицательным результатом исследования мазка СМЖ по Граму (табл. 4). Выбор специфических антимикробных препаратов

для целевой и эмпирической терапии основывается на современных данных о чувствительности возбудителей. При инициации антимикробной терапии всегда следует принимать во внимание вероятность устойчивости возбудителей. Рекомендации относительно применения отдельных препаратов и их дозировок приведены в табл. 5 и 6.

Роль глюкокортикоидов в лечении пациентов с бактериальным менингитом

При лечении пациентов определенных категорий следует дополнительно проводить терапию дексаметазоном при заподозренном или доказанном БМ. Обоснование использования глюкокортикоидов получено в экспериментах на животных моделях, в которых было установлено, что воспалительная реакция в субарахноидальном пространстве при БМ является основным фактором, способствующим прогрессированию заболевания и повышению риска неблагоприятного исхода [26]. Ослабление этого воспалительного ответа может

Таблица 5. Рекомендации по специфической антимикробной терапии бактериального менингита в зависимости от возбудителя и его резистентности

Микроорганизм, чувствительность	Стандартная терапия	Альтернативная терапия
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
МПК пенициллина, мкг/мл		
<0,1	Пенициллин G или ампициллин	ЦС III ^a , хлорамфеникол
0,1–1 ^b	ЦС III ^a	Цефепим (В-II), меропенем (В-II)
≥2,0	Ванкомицин + ЦС III ^{a,c}	Фторхинолон ^d (В-II)
Цефотаксим или цефтриаксон		
МПК ≥1,0 мкг/мл	Ванкомицин + ЦС III ^{a,c}	Фторхинолон ^d (В-II)
<i>Neisseria meningitidis</i>		
МПК пенициллина, мкг/мл		
<0,1	Пенициллин G или ампициллин	ЦС III ^a , хлорамфеникол
0,1–1	ЦС III ^a	Хлорамфеникол, фторхинолон, меропенем
<i>Listeria monocytogenes</i>		
	Ампициллин или пенициллин G ^e	Ко-тримоксазол, меропенем (В-III)
<i>Streptococcus agalactiae</i>		
	Ампициллин или пенициллин G ^e	ЦС III ^a (В-III)
<i>Escherichia coli</i> и другие энтеробактерии ^g		
	ЦС III (А-II)	Азтреонам, фторхинолон, меропенем, ко-тримоксазол, ампициллин
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^g		
	Цефепим ^e или цефтазидим ^e (А-II)	Азтреонам ^e , ципрофлоксацин ^e , меропенем ^e
<i>Haemophilus influenzae</i>		
β-Лактамаза (-)	Ампициллин	ЦС III ^a , цефепим, хлорамфеникол, фторхинолон
β-Лактамаза (+)	ЦС III (А-I)	Цефепим (А-I), хлорамфеникол, фторхинолон
<i>Staphylococcus aureus</i>		
метициллиночувствительный	Нафциллин или оксациллин	Ванкомицин, меропенем (В-III)
метициллиноустойчивый	Ванкомицин ^f	Ко-тримоксазол, линезолид (В-III)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		
	Ванкомицин ^f	Линезолид (В-III)
<i>Enterococcus</i> spp.		
ампициллиночувствительный	Ампициллин + гентамицин	
ампициллиноустойчивый	Ванкомицин + гентамицин	
ампициллино- и ванкомициноустойчивый	Линезолид (В-III)	

Примечание. Качество всех рекомендаций соответствует А-III, если не указано специально.

^a Цефтриаксон или цефотаксим.

^b Цефтриаксон/цефотаксимчувствительные изоляты.

^c Рассматривается добавление рифампина, если МПК цефтриаксона >2 мкг/мл.

^d Гатифлоксацин или моксифлоксацин.

^e Рассмотреть возможность дополнительного назначения аминогликозида.

^f Рассматривается дополнительное назначение рифампина.

^g Выбор специфического антибиотика должен обуславливаться результатами определения чувствительности *in vitro*.

оказаться эффективным для снижения большинства патофизиологических последствий БМ, таких как отек мозга, повышенное внутричерепное давление, нарушение мозгового кровообращения, церебральный васкулит и повреждение нейронов, опосредованных экспрессией провоспалительных цитокинов [70–72].

На основании результатов этих экспериментов были проведены многочисленные клинические исследования с целью оценки применения дексаметазона у пациентов с БМ. Исследования различались по условиям проведения: не все были плацебоконтролируемыми; применяли разные антибиотики (некоторые из них могли быть

Таблица 6. Рекомендуемые дозы антибиотиков у пациентов с бактериальным менингитом (А-III)

Препарат	Общая суточная доза (интервал между введениями, ч)			
	новорожденные, возраст в днях		дети	взрослые
	0–7 ^a	8–28 ^a		
Амикацин ^b	15–20 мг/кг (12)	30 мг/кг (8)	20–30 мг/кг (8)	15 мг/кг (8)
Ампициллин	150 мг/кг (8)	200 мг/кг (6–8)	300 мг/кг (6)	12 г (4)
Азтреонам	6–8 г (6–8)
Цефепим	150 мг/кг (8)	6 г (8)
Цефотаксим	100–150 мг/кг (8–12)	150–200 мг/кг (6–8)	225–300 мг/кг (6–8)	8–12 г (4–6)
Цефтазидим	100–150 мг/кг (8–12)	150 мг/кг (8)	150 мг/кг (8)	6 г (8)
Цефтриаксон	80–100 мг/кг (12–24)	4 г (12–24)
Хлорамфеникол	25 мг/кг (24)	50 мг/кг (12–24)	75–100 мг/кг (6)	4–6 г (6) ^c
Ципрофлоксацин	800–1200 мг (8–12)
Гатифлоксацин	400 мг (24)
Гентамицин ^b	5 мг/кг (12)	7,5 мг/кг (8)	7,5 мг/кг (8)	5 мг/кг (8)
Меропенем	120 мг/кг (8)	6 г (8)
Моксифлоксацин	400 мг (24)
Нафциллин	75 мг/кг (8–12)	100–150 мг/кг (6–8)	200 мг/кг (6)	9–12 г (4)
Оксациллин	75 мг/кг (8–12)	150–200 мг/кг (6–8)	200 мг/кг (6)	9–12 г (4)
Пенициллин G	0,15 МЕ/кг (8–12)	0,2 МЕ/кг (6–8)	0,3 МЕ/кг (4–6)	24 МЕ (4)
Рифампин	...	10–20 мг/кг (12)	10–20 мг/кг (12–24) ^e	600 мг (24)
Тобрамицин ^b	5 мг/кг (12)	7,5 мг/кг (8)	7,5 мг/кг (8)	5 мг/кг (8)
Ко-тримоксазол ^f	10–20 мг/кг (6–12)	10–20 мг/кг (6–12)
Ванкомицин ^g	20–30 мг/кг (8–12)	30–45 мг/кг (6–8)	60 мг/кг (6)	30–45 мг/кг (8–12)

^a Наименьшие дозы и максимальные интервалы между введениями могут быть назначены недоношенным новорожденным с массой тела <2000 г.

^b Необходимо мониторировать пиковую и остаточную концентрации.

^c Наивысшие дозы рекомендованы для пациентов с пневмококковым менингитом.

^d Нет данных об оптимальных дозах у пациентов с бактериальным менингитом.

^e Максимальная суточная доза до 600 мг.

^f По триметоприму.

^g Поддерживающая остаточная сывороточная концентрация 15–20 мкг/мл.

неадекватными для лечения БМ); дексаметазон назначали в разное время относительно приема первой дозы антибиотика; у пациентов была разная исходная степень тяжести заболевания. Разрабатывая доказательные рекомендации, представляется логичным анализировать данные в соответствии с возрастом пациентов.

Новорожденные. Опубликованы результаты только одного исследования, в котором оценена эффективность дополнительной терапии дексаметазоном у новорожденных с БМ [73]. В этом рандомизированном исследовании, включавшем 52 доношенных новорожденных, дексаметазон был назначен за 10–15 мин до введения первой дозы антибиотика. Летальность составила 22% в группе больных, которым проводили лечение, и 28% в контрольной группе ($p=0,87$). При последующем

наблюдении до 2-летнего возраста у 30% пациентов, получивших дексаметазон, и у 39% пациентов из контрольной группы отмечены неврологические осложнения. Поскольку объем исследования был небольшим, его достоверность недостаточна. В настоящее время нет достаточного количества данных, чтобы рекомендовать использование дополнительной терапии дексаметазоном у новорожденных с БМ (С-I).

Дети. Опубликованы результаты 15 исследований, посвященных оценке эффективности дополнительной терапии дексаметазоном у детей с БМ [74–88], 3 из которых были ретроспективными [79, 85, 87], остальные – проспективными. Все исследования были рандомизированными и плацебоконтролируемыми, за исключением одного [84]. При мета-анализе опубликованных в 1988–1996 гг.

результатов клинических исследований [89] подтверждено преимущество дополнительной терапии дексаметазоном (0,15 мг/кг каждые 6 ч в течение 2–4 дней) в отношении менингита, вызванного *H. influenzae* тип b, и при пневмококковом менингите у детей, если лечение дексаметазоном начинается одновременно с антимикробной терапией или до нее. Доказательства клинического преимущества были наиболее убедительными в отношении последствий для функции слуха. У пациентов с менингитом, вызванным *H. influenzae* тип b, дексаметазон в целом снижал риск ухудшения слуха (комбинированное отношение шансов 0,31; 95% ДИ, 0,14–0,69), тогда как у пациентов с пневмококковым менингитом его протективное действие установлено только в отношении тяжелой утраты слуха при раннем назначении (комбинированное отношение шансов 0,09; 95% ДИ, 0,0–0,71).

После этого мета-анализа были опубликованы результаты еще 2 исследований по данной тематике [87, 88]. Первым было ретроспективное исследование, включавшее детей с пневмококковым менингитом, в котором было установлено, что среди пациентов, получавших дексаметазон, отмечалась более высокая частота умеренно выраженной либо тяжелой потери слуха (46% и 23% соответственно; $p=0,016$) или других неврологических дефектов (55% и 33% соответственно; $p=0,02$) [87]. Однако детям, получавшим дексаметазон, чаще требовались интубация и механическая вентиляция, у них изначально был более низкий уровень глюкозы в СМЖ. Кроме того, отсутствовали данные об использовании специфических антибиотиков в каждой группе, а дексаметазон назначали позже, чем в других исследованиях (в течение 60 мин после введения первой дозы антибиотика). Не исключено, что в связи с этим клиническое преимущество не оказалось таким значительным, как ожидали. В недавно опубликованном рандомизированном, плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании по оценке эффективности дополнительной терапии дексаметазоном у детей в Малави [88] не было установлено значимых различий по общему количеству летальных исходов (31% и 31% соответственно; $p=0,93$) и наличию осложнений (28% и 28% соответственно; $p=0,97$) у детей, получавших дексаметазон. Однако у включенных в это исследование детей заболевание характеризовалось тяжелым течением в связи с дефицитом питания и ВИЧ-инфекцией, а также имела место отсрочка госпитализации, что обусловило очень высокую смертность и долговременную заболеваемость [90]. Дополнительная терапия дексаметазоном не предотвращает поражение ЦНС, которое развивается

в результате продолжительного отека мозга, повышенного внутричерепного давления или нейронного повреждения. Кроме того, более трети детей получали антимикробную терапию перед госпитализацией, и более чем у 30% были назначены препараты второго ряда в связи с неадекватным клиническим и микробиологическим ответом.

Несмотря на некоторую вариабельность результатов исследований, авторы полагают, что доступные доказательства подтверждают целесообразность использования дополнительной терапии дексаметазоном у детей с менингитом, обусловленным *H. influenzae* тип b (A-I). Дексаметазон следует назначать за 10–20 мин до введения первой дозы антибиотика или, по крайней мере, одновременно с ней по 0,15 мг/кг каждые 6 ч в течение 2–4 дней. Дополнительную терапию дексаметазоном не следует проводить детям, уже получающим антимикробную терапию, поскольку маловероятно, что применение дексаметазона у этих пациентов улучшит исход (A-I). Остаются разногласия относительно использования дополнительной терапии дексаметазоном у детей с пневмококковым менингитом (C-II). Соглашение по использованию стероидов при пневмококковых менингитах, принятое Комитетом по инфекционным болезням Американской академии педиатрии в 2003 г., гласит: «Для детей в возрасте от 6 нед и старше дополнительная терапия дексаметазоном может быть рассмотрена после оценки потенциальных преимуществ и возможных рисков. Эксперты расходятся во мнениях по использованию кортикостероидов при пневмококковом менингите; данные недостаточны для демонстрации явного преимущества у детей» [91]. Кроме того, частота пневмококкового менингита у детей значительно снизилась с момента введения рекомендаций по использованию семикомпонентной пневмококковой конъюгантной вакцины, и маловероятно, что эффективность дополнительной терапии дексаметазоном будет адекватно определена в дальнейших рандомизированных исследованиях.

Взрослые. Проведено 5 исследований, посвященных применению дополнительной терапии дексаметазоном у взрослых с БМ [92–96]; 3 из них рандомизированные и плацебоконтролируемые [93, 94, 96], одно – рандомизированное, но без плацебоконтроля [92] и одно – систематизированное открытое когортное исследование [95]. Результаты 4 исследований были неубедительными, в связи с чем конкретные рекомендации по использованию дексаметазона у взрослых предложить было невозможно. Однако в недавно опубликованном проспективном рандомизированном плацебоконт-

тролируемом двойном слепом многоцентровом исследовании получены важные данные по применению дополнительной терапии дексаметазоном у взрослых с БМ [96]. Всего 301 пациент в возрасте 17 лет и более был рандомизирован в группы получавших дексаметазон (10 мг каждые 6 ч в течение 4 дней) или плацебо, причем первую дозу вводили за 15–20 мин до первой дозы антибиотика. Через 8 нед после включения доля пациентов с неблагоприятным исходом (15% и 25% соответственно; $p=0,03$) и умерших (7% и 15% соответственно; $p=0,04$) была значительно ниже среди пациентов, получавших дексаметазон. В подгруппе пациентов с пневмококковым менингитом преимущество было очевидным среди тех, кто получал дополнительную терапию дексаметазоном, с наименьшей частотой неблагоприятных исходов (26% и 52% соответственно; $p=0,006$) и смерти (14% и 34% соответственно; $p=0,02$). В подгруппах больных с менингитами, вызванными другими бактериальными патогенами, преимущества не были заметны, хотя количество пациентов в этих группах было небольшим. Во всех группах дексаметазон продемонстрировал наивысшие преимущества у пациентов с умеренным и тяжелым течением заболевания по шкале комы Глазго.

На основе доступных доказательств эффективности дополнительной терапии дексаметазоном у взрослых с подозреваемым или подтвержденным пневмококковым менингитом при их лечении его рекомендуется использовать по 0,15 мг/кг каждые 6 ч в течение 2–4 дней с введением первой дозы за 10–20 мин до первой дозы антибиотика или, по крайней мере, совместно с ней (А-I). Некоторые эксперты предлагают назначать дексаметазон только при умеренно тяжелом и тяжелом течении заболевания (≤ 11 баллов по шкале комы Глазго). Однако авторы настоящего руководства полагают, что дополнительную терапию дексаметазоном следует проводить всем взрослым пациентам с подозреваемым или подтвержденным пневмококковым менингитом, поскольку оценка по шкале может отсрочить начало необходимой терапии. Лечение дексаметазоном необходимо продолжить, если при микроскопии окрашенного мазка СМЖ выявляют грамположительные диплококки или выделяют *S. pneumoniae* из крови либо СМЖ. Дополнительную терапию дексаметазоном не следует назначать взрослым пациентам, которые уже получают антимикробную терапию, поскольку в этих обстоятельствах она не улучшает исход (А-I). Имеющиеся данные недостаточны для того, чтобы рекомендовать дополнительную терапию дексаметазоном у взрослых с менингитами, вызванными

другими бактериальными патогенами, хотя отдельные эксперты предлагают назначать дексаметазон всем взрослым больным, поскольку этиологию менингита не всегда удается установить при первичном обследовании (В-III).

Пневмококковый менингит. Несмотря на наличие клинических исследований, демонстрирующих преимущества дополнительной терапии дексаметазоном у детей и взрослых с БМ, появились опасения, что лечение этим препаратом может дать отрицательный эффект у пациентов с пневмококковым менингитом, вызванным штаммами, высокорезистентными к пенициллину и цефалоспорином [26]. Таким пациентам может потребоваться терапия ванкомицином, и ослабление воспалительного ответа, вызываемое дексаметазоном, способно ограничить проникновение ванкомицина в СМЖ и отсрочить ее стерилизацию. Это было установлено в экспериментах на животных моделях резистентного пневмококкового менингита [97, 98]. Однако высокие дозы ванкомицина могут нивелировать влияние кортикостероидов на его проникновение в СМЖ [99]. Согласно результатам небольшого исследования, у детей с БМ проникновение ванкомицина в СМЖ не снижалось по сравнению с концентрациями препарата по данным исторического контроля [100]. В опубликованных исследованиях не изучались исходы БМ, вызванных резистентными штаммами, у пациентов, получавших дополнительную терапию дексаметазоном.

В одном из последних исследований у взрослых [96] только у 72% из 108 штаммов пневмококка, выделенных из СМЖ, была определена чувствительность *in vitro* и все они были чувствительны к пенициллину, что является необычным для США и множества других регионов мира. Несмотря на то что подобный подход был бы оптимальным для оценки эффективности дополнительной терапии дексаметазоном у пациентов с менингитом, вызванным резистентными пневмококками, трудности с включением адекватного количества таких пациентов в клинические исследования позволяют предположить, что определенность в данном вопросе вряд ли будет достигнута в ближайшем будущем [101].

Таким образом, рекомендуется назначать дополнительную терапию дексаметазоном всем взрослым пациентам с пневмококковым менингитом, даже если у изолятов впоследствии выявляется высокая резистентность к пенициллину и цефалоспорином (В-III). Тщательное наблюдение, в том числе после выписки, имеет принципиальное значение для уточнения, связано ли лечение дексаметазоном с неблагоприятными клиническими исходами в дальнейшем. Для получения данных

об исходах менингита, вызванного резистентными пневмококками, сообщения об отдельных случаях могут помочь выяснить, опасен ли дексаметазон для таких пациентов. Кроме того, у пациентов, у которых заподозрен пневмококковый менингит, получающих дексаметазон, назначение рифампина дополнительно к эмпирической комбинации ванкомицина и цефалоспорины III поколения может быть оправдано в период ожидания результатов культурального исследования и определения чувствительности возбудителя (В-III).

Выбор антимикробных препаратов для лечения менингита установленной бактериальной этиологии

При выделении возбудителя и определении его чувствительности к *антимикробным препаратам* (АМП) *in vitro* необходимо провести коррекцию терапии для достижения оптимальной эффективности. Суммированные рекомендации (с альтернативными предложениями) в зависимости от выделенного возбудителя, представлены в таблице 5. Рекомендуемые дозы АМП у новорожденных, детей и взрослых приведены в табл. 6. В связи с этическими аспектами не существует плацебоконтролируемых исследований каких-либо АМП у пациентов с БМ. С момента разработки пенициллина и сульфаниламида были стандартом терапии, но в результате широкого распространения антимикробной резистентности к этим АМП многое изменилось. Решение по выбору определенного АМП основано на знании его чувствительности *in vitro* и способности проникновения препарата в СМЖ при наличии менингеального воспалительного процесса (на основании данных, полученных в экспериментах на животных моделях и в наблюдениях за пациентами). При проведении клинических исследований очень часто проводили сравнение более новых препаратов с препаратами, являющимися «стандартом» антимикробной терапии, даже в ситуации, если данная «стандартная» терапия не всегда была тщательно изучена клинически. В последующих разделах представлен обзор конкретных групп АМП, в отношении которых в последнее время были проведены исследования у пациентов с БМ.

Цефалоспорины. С появлением *цефалоспоринов III поколения* (ЦС III), таких как цефтриаксон и цефотаксим, терапия БМ поднялась на новую ступень развития [26, 102]. У пациентов с БМ, вызванным *H. influenzae* тип *b*, опасения в отношении β -лактамазопродуцирующих штаммов и резистентность к хлорамфениколу выдвинули данные ЦС III в качестве препаратов выбора для эмпирической

терапии менингитов, предположительно вызванных *H. influenzae*, когда результаты теста определения чувствительности к АМП *in vitro* еще не готовы. При проведении клинических исследований было обнаружено, что ЦС III превосходят хлорамфеникол и цефуроксим (цефалоспорин II поколения), в связи с чем они были рекомендованы для лечения менингитов у детей [61, 103, 104] (А-I). При пневмококковом и менингококковом менингите ЦС III могут быть рекомендованы, если менингит вызван штаммами, резистентными к пенициллину (МПК $\geq 0,1$ мг/мл) [26, 105, 106] (А-III).

ЦС III также достаточно эффективны при менингите, вызванном грамотрицательными аэробными бактериями (например, *E. coli* или *Klebsiella* spp.); их клиническая эффективность составила 78–94% по сравнению с 40–90% уровнем летальности при предшествующих режимах терапии, которые обычно включали аминогликозид в сочетании с хлорамфениколом или без него [107–109] (А-II). Однако, учитывая растущую проблему антимикробной резистентности грамотрицательных бактерий, особенно в стационарах, необходимо определение чувствительности выделенных штаммов для коррекции антимикробной терапии. Цефтазидим также показал эффективность в нескольких клинических исследованиях у пациентов с БМ, вызванным *Pseudomonas* spp. [110, 111] (А-II).

Цефалоспорин IV поколения цефепим показал безопасность и терапевтическую эквивалентность в сравнении с цефотаксимом при лечении взрослых и детей с БМ [112, 113]. Цефепим имеет более высокую активность *in vitro*, чем ЦС III, в отношении *Enterobacter* spp. и *P. aeruginosa* и успешно используется в лечении пациентов с менингитом, вызванным данными микроорганизмами [114], что делает возможным его применение для лечения пациентов с БМ (А-II).

Ванкомицин. Эффективность ванкомицина была оценена у пациентов с менингитом, вызванным пенициллинорезистентными пневмококками [115]. Результаты исследования 11 взрослых пациентов с менингитом, вызванным умереннорезистентными к пенициллину штаммами [116], показали, что терапия ванкомицином сопровождалась клинической неэффективностью у 4 из них. Однако доза ванкомицина, применявшаяся в данном исследовании (15 мг/кг в сутки) была ниже рекомендуемых. У 14 последующих пациентов, которым был назначен цефтриаксон при проведении этого исследования, отмечена клиническая эффективность. Сопутствующее назначение дексаметазона, приводящее к снижению воспалительного процесса и, следовательно, уменьшению проникновения

ванкомицина в СМЖ, могло способствовать неэффективности. На основании полученных данных ванкомицин не рекомендован при лечении бактериальных менингитов, вызванных возбудителями, чувствительными к другим препаратам (пенициллинам и цефалоспорином) (Е-II). Даже при наличии у пациентов менингита, вызванного высокорезистентными к пенициллинам и цефалоспорином штаммами, ванкомицин следует комбинировать с цефалоспорином III поколения (А-III), но не следует применять в качестве монотерапии [26, 106]. При использовании ванкомицина в терапии БМ, следует поддерживать его концентрацию в сыворотке крови в пределах 15–20 мг/мл (В-III). Интратекальное введение ванкомицина может быть оправдано только в том случае, если пациент не отвечает на парентеральное введение препарата (В-III).

Рифампицин. Рифампицин обладает многими свойствами, которые, на первый взгляд, делают его превосходным препаратом в терапии менингитов, включая хорошее проникновение в СМЖ и активность *in vitro* в отношении многих микроорганизмов, вызывающих менингит. Однако при монотерапии данным препаратом быстро развивается резистентность, в связи с чем рифампицин необходимо использовать только в комбинации с другими АМП. Клинических данных об эффективности рифампицина у пациентов с БМ недостаточно, но известны случаи использования данного препарата в комбинации с цефалоспорином III поколения в сочетании с ванкомицином или без него, у пациентов с менингитом, вызванным высокорезистентными к пенициллинам и цефалоспорином штаммами [106, 117]. Рифампицин следует добавлять в терапию лишь в ситуации, если с высокой вероятностью предполагается чувствительность к нему микроорганизма и есть задержка в клиническом и/или бактериологическом ответе (А-III). У пациентов с инфекцией шунтов ЦНС, вызванной стафилококками, особенно в ситуациях, когда невозможно произвести удаление шунта, рифампицин необходимо использовать в комбинации с ванкомицином [118] (А-III).

Карбапенемы. Два препарата из группы карбапенемов были изучены у пациентов с БМ. Имипенем успешно применялся у пациентов с пневмококковым менингитом, вызванным резистентными к пенициллинам и цефалоспорином штаммами [119, 120], и у 1 пациента с менингитом, вызванным *Acinetobacter* spp. [121], хотя потенциальная просудорожная активность (33% в одном исследовании у детей с БМ) [122] ограничивает его использование у большинства пациентов с БМ (D-II). Меропенем,

обладающий широким спектром активности *in vitro* и меньшей способностью вызывать судороги, чем имипенем, был изучен в исследованиях у взрослых и детей с БМ [123–125]. Меропенем показал клиническую и микробиологическую эффективность, сходную с таковой цефотаксима и цефтриаксона, поэтому меропенем может быть рекомендован в качестве альтернативной терапии БМ (А-I). Применение меропенема эффективно при лечении пациентов с пневмококковым менингитом, вызванным высокорезистентными к пенициллинам и цефалоспорином штаммами [125, 126]. Однако в недавнем исследовании 20 штаммов *S. pneumoniae*, резистентных к цефотаксиму [102], 4 были промежуточно-резистентными и 13 резистентными к меропенему, что говорит о том, что он не может быть альтернативным препаратом для лечения БМ, вызванного пневмококками, высокорезистентными к пенициллинам и цефалоспорином (D-II). Однако меропенем может быть использован у пациентов с менингитом, вызванным грамотрицательными бактериями, резистентными к стандартной терапии [127–129]. При менингите, возбудителями которого являются грамотрицательные бактерии, продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра действия или характеризующиеся гиперпродукцией β -лактамаз (*Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp. или *Serratia marcescens*), предпочтительно проводить лечение меропенемом (А-III).

Фторхинолоны. Использование фторхинолонов (особенно ципрофлоксацина) продемонстрировало хорошие результаты при лечении некоторых пациентов с менингитом, возбудителями которого являлись грамотрицательные бактерии [130–134]. Однако в связи с ограниченным числом исследований данные препараты следует применять только в случае, если менингит вызван множественно-резистентными грамотрицательными микроорганизмами, или пациенты либо не могут получить стандартную антимикробную терапию, либо не отвечают на нее (А-III). Новые фторхинолоны (тровафлоксацин, гатифлоксацин и моксифлоксацин), характеризующиеся высокой активностью *in vitro* в отношении *S. pneumoniae*, были исследованы на животных экспериментальных моделях пневмококкового менингита. В многоцентровом рандомизированном исследовании по лечению БМ у детей тровафлоксацин показал сравнимые с цефтриаксоном результаты в сочетании или с ванкомицином или без него (27% случаев БМ, вызванного *S. pneumoniae*) [135]. Абсолютная эффективность терапии в обеих группах сравнивалась по параметрам стерильности СМЖ и клинического исхода по окончании лечения. Несмотря на то что в связи

с гепатотоксичностью тровафлоксацин больше не применяют, на основании этих данных можно предположить потенциальную эффективность новых фторхинолонов у пациентов с БМ [136]. По предварительным результатам исследований, проводящихся в настоящее время, гатифлоксацин и моксифлоксацин следует использовать только в качестве альтернативных препаратов у пациентов с БМ (В-II). В связи с тем что исследований по изучению данных препаратов у новорожденных с БМ не проводили, их следует рассматривать в качестве терапии только у пациентов, не отвечающих на стандартную терапию.

Обоснованность интратекального введения antimicrobных препаратов пациентам с бактериальным менингитом, развившимся после постановки шунта

Существует большое количество методов лечения инфекций шунта, но не было проведено ни одного рандомизированного проспективного исследования. Принципы antimicrobной терапии при инфекциях ликвороотводящего шунта в основном аналогичны таковым при лечении острого БМ. Однако для пациентов с данным типом инфекции или пациентов, которым нельзя провести хирургическое вмешательство, иногда необходима прямая инстилляция АМП в желудочки через внешнюю вентрикулоустому или резервуар шунта (А-III). Ни один

Таблица 7. Рекомендуемые дозы antimicrobных препаратов для интравентрикулярного введения (А-III)

Препарат	Суточная доза, мг
Ванкомицин	5–20 ^a
Гентамицин	1–8 ^b
Тобрамицин	5–20
Амикацин	5–50 ^c
Полимиксин В	5 ^d
Колистин	10
Хинупристин/дальфопристин	2–5
Тейкопланин	5–40 ^e

Примечание. Отсутствуют специфические данные, определяющие точную дозу antimicrobного препарата для интравентрикулярного введения.

^a В большинстве исследований использовались дозы 10 или 20 мг.

^b Обычно 1–2 мг для новорожденных и детей и 4–8 мг для взрослых.

^c Обычно 30 мг.

^d У детей 2 мг.

^e Дозирование по 5–10 мг каждые 48–72 ч (одно исследование) [137].

АМП не одобрен *Администрацией по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США* (FDA) для внутрижелудочкового применения, и специфические показания для данного метода не определены. Подбор доз АМП проводится эмпирическим путем (табл. 7) с регулированием дозы и интервалов введения, основанными на способности препарата достигать адекватных концентраций в СМЖ [138–140]. После назначения первой дозы для внутрижелудочкового введения расчет дополнительных доз может быть проведен путем определения коэффициента ингибирования. До назначения следующей дозы необходимо забрать образец СМЖ для определения в ней остаточной концентрации препарата. Коэффициент ингибирования определяется путем пересчета остаточной концентрации антибиотика в СМЖ на МПК препарата для выделенного патогена; для стойкой стерилизации СМЖ необходимо, чтобы это значение превышало 10–20 [118]. Несмотря на нестандартность данного подхода, он является рациональным для того, чтобы гарантировать достижение адекватной концентрации определенного АМП в СМЖ (В-III).

Удаление всех компонентов инфицированного шунта и некоторых компонентов наружного дренажа в комбинации с соответствующей antimicrobной терапией зарекомендовало себя как наиболее эффективное лечение инфекций ликвороотводящего шунта [118, 140]; при наличии дренажного катетера вентрикулит разрешается намного быстрее, к тому же наличие катетера позволяет продолжить лечение гидроцефалии параллельно с лечением инфекции (А-II). Из-за способности многих бактерий к адгезии на инородном материале и устойчивости к антибиотикам частота благо-

Таблица 8. Длительность antimicrobной терапии бактериального менингита в зависимости от этиологии (А-III)

Микроорганизм	Длительность терапии, дни
<i>Neisseria meningitidis</i>	7
<i>Haemophilus influenzae</i>	7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10–14
<i>Streptococcus agalactiae</i>	14–21
Аэробные грамотрицательные палочки ^a	21
<i>Listeria monocytogenes</i>	≥21

^a У новорожденных – 2 нед после получения отрицательного результата первого культурального исследования СМЖ или ≥3 нед в зависимости от того, что окажется дольше.

Таблица 9. Критерии для проведения антимикробной терапии пациентам с бактериальным менингитом во внебольничных условиях (А-III) [119, 120]

АБТ в условиях стационара ≥ 6 дней
Отсутствие лихорадки минимум 24–48 ч перед началом АБТ
Отсутствие выраженных неврологических нарушений, очаговых симптомов или судорожной активности
Клиническая стабильность или улучшение состояния
Способность принимать жидкость внутрь
Доступ в дом медицинской сестры для осуществления АБТ
Надежный внутривенный катетер и инфузионная система (если необходимо)
Ежедневная доступность врача
Разработанный план визитов врача, медсестры, лабораторного наблюдения и неотложной помощи
Комплаентность пациента и/или семьи в отношении программы ведения
Благоприятные условия с доступом к телефону, удобствам, пище и холодильнику

приятных исходов ниже, если инфекцию лечат при сохранении шунта.

Время реимплантации шунта зависит от выделенного возбудителя и степени тяжести инфекции, что определяется выделенной культурой, полученной после экстернализации и, иногда, в результате анализа СМЖ (В-II) [118, 140]. У пациентов с инфекцией, вызванной *коагулазонегативными стафилококками* (КНС), и нормальными показателями СМЖ наличие отрицательных результатов исследования культуры СМЖ после экстернализации в основном подтверждает, что удаление шунта оказало благоприятное влияние на выздоровление и пациенту может быть произведено решунтирование на 3-й день после удаления. Если в результатах анализа СМЖ есть отклонения и/или выделен КНС, то до решунтирования необходимо проведение антимикробной терапии (обычно около 7 дней) до тех пор, пока не будут получены отрицательные результаты посева культуры СМЖ и нормальные значения концентрации в ней белка (< 200 мг/дл). Если дополнительные посева положительны, то до постановки нового шунта необходимо продолжить антимикробную терапию до получения отрицательных результатов бактериологического исследования СМЖ в течение 10 последовательных дней. При инфекциях шунта, возбудителем которых является *S. aureus*, для решунтирования рекомендуется получение отрицательных результатов посева культуры в течение 10 дней. Для эрадикации грамотрицательных бактерий необходимо проведение 10–14-дневного курса антимикробной терапии, однако может потребоваться и большая продолжительность в зависимости от клинического ответа. Некоторые эксперты предлагают перед реимплантацией шунта в течение 3 дней после окончания антимикробной терапии дождаться заключения на

предмет верификации чистоты СМЖ; однако данный подход не является необходимым для всех пациентов (С-III).

Показания к повторной спинномозговой пункции у пациентов с бактериальным менингитом

У пациентов с БМ, у которых был получен адекватный ответ на антимикробную терапию, повторные анализы СМЖ для подтверждения ее стерильности и улучшения оценочных параметров рутинно не проводят. Однако для любого пациента, у которого отсутствует клинический ответ после проведения соответствующей антибактериальной терапии в течение 48 ч, необходимо провести повторный анализ СМЖ (А-III). Прежде всего это касается пациентов с пневмококковым менингитом, предположительно вызванным штаммами, резистентными к пенициллинам и цефалоспорином, особенно тех, которые дополнительно получали дексаметазон [106, 117]. Новорожденным с менингитом, вызванным грамотрицательной флорой, необходимо проведение повторной спинномозговой пункции для подтверждения стерильности СМЖ, так как продолжительность антимикробной терапии в определенной степени зависит от результата анализа (А-III). У пациентов с инфекциями ликвороотводящего шунта, наличие дренажного катетера после его удаления позволяет мониторировать параметры СМЖ для того, чтобы удостовериться, что пациент отвечает на антимикробную терапию.

Длительность антимикробной терапии в зависимости от выделенного возбудителя

Оценка продолжительности антимикробной терапии у пациентов с БМ часто основывается на опыте и традиционных подходах, а не на данных

доказательной медицины [141, 142]. Рекомендации представлены в табл. 8. Необходимо сделать акцент на том, что данные рекомендации не стандартизированы, продолжительность терапии для каждого пациента индивидуальна и зависит от клинического ответа. До получения дополнительных данных в отношении того, были ли достигнуты адекватные концентрации АМП в СМЖ, рекомендуется проведение внутривенной антимикробной терапии в течение всего срока лечения.

Критерии для планирования амбулаторной антимикробной терапии пациентам с бактериальным менингитом

Пациенты с БМ часто остаются в стационаре на период проведения внутривенной антибактериальной терапии. Однако для отдельных пациентов возможно амбулаторное применение АМП, что может

привести к уменьшению затрат, связанных с госпитализацией, снижению риска развития нозокомиальных инфекций и улучшению качества жизни [143, 144]. Несмотря на беспокойство в отношении потенциального риска развития тяжелых осложнений у пациентов с БМ, они, если и возникают, то обычно в течение первых 2–3 дней лечения и весьма редко после 3-го или 4-го дня адекватной антимикробной терапии. Критерии, которые могут быть использованы для решения вопроса о том, может ли пациент получать АМП амбулаторно, приведены в табл. 9 (В-III). Необходимо подчеркнуть, что крайне важно очень основательно подходить к отбору пациентов для проведения антимикробной терапии БМ в амбулаторных условиях, а также к обеспечению тщательного последующего медицинского наблюдения.

Литература

- Schuchat A., Robinson K., Wenger J.D., et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 1997; 337:970–6.
- World Health Organization. *Weekly Epidemiol Rec.* Oct 17, 1997; 42:313–8.
- Gold R. Clinical aspects of meningococcal disease. In: Vedros NA, ed. *Evolution of Meningococcal Disease*. Boca Raton, Fla: CRC Press; 1987: 69–97.
- Beek D., Gans J. Corticosteroids in acute bacterial meningitis *Cochrane Rev Abstract* 2004. © 2004 The Cochrane Collaboration.
- Meningococcal Disease: Challenges in Prevention and Management John A. D. Leake, MD, MPH, Children's Hospital, San Diego; Bradley A. Perkins, MD, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta *Infect Med* 17(5):364-377, 2000. Cliggett Publishing, Division of SCP Communications.
- Kirsch E.A., Barton R.P., Kitchen L., Giroir B.P. Pathophysiology, treatment, and outcome of meningococemia: a review and recent experience. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:967–78.
- Feigin R.D., McCracken G.H., Jr., Klein J.O. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:785–814.
- Rahav G., Toledano Y., Engelhard D., et al. Invasive pneumococcal infections: a comparison between adults and children. *Medicine* 1997; 76:295–303.
- Ruiz-Gonzales A., Falguera M., Nogues A., et al. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1999; 106:385–90.
- Jacobs M.R. Increasing importance of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:119–27.
- La Scolea L.J. Jr., Dryja D. Quantitation of bacteria in cerebrospinal fluid and blood of children with meningitis and its diagnostic significance. *J Clin Microbiol* 1984; 19:187–90.
- Hoffman J., Cetron M.S., Farley M.M., et al. The prevalence of drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Atlanta. *N Engl J Med* 1995; 333:481–6.
- Pallares R., Linares J., Vadillo M., et al. Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. *N Engl J Med* 1995; 333:474–80.
- Friedland I.R., McCracken G.J., Jr. Management of infections caused by antibiotic resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 1994; 331:377–82.
- Tunkel A.R., Scheld W.M. Acute meningitis. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. P. 959–997.
- Hasbun R. The acute aseptic meningitis syndrome. *Curr Infect Dis Rep* 2000; 2:345–51.
- Singh N., Paterson D.L., Chang F.Y., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the other emerging resistant gram-positive coccus among liver transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2000; 30:322–7.
- Aronin S.I. Bacterial meningitis: principles and practical aspects of therapy. *Curr Infect Dis Rep* 2000; 2:337–44.
- Marston B.J., Plouffe J.F., File T.M., et al. Incidence of community-acquired pneumonia requiring hospitalization: results of a population-based active surveillance study in Ohio. *JAMA* 1997; 157:1709–18.
- Quagliarello V.J., Scheld W.M. Treatment of bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1997; 336:708–16.
- Steinhoff M.C. *Haemophilus influenzae* type b infections are preventable. *Lancet* 1997; 349:1186–7.
- Yang Y., Leng Z., Shen X., Lu D., Jiang Z., Rao J., et al. Acute bacterial meningitis in children in Hefei, China 1990–1992. *Chinese Medical Journal* 1996; 109:385–8.
- Levine M.M., Levine O.S. Disease burden, public

- perception and other factors that influence new vaccine development, implementation and continued use. *Lancet* 1997; 350:1386–92.
24. Levine O.S., Schwartz B., Pierce N.F., Kane M. Development, evaluation and implementation of Hib vaccines for young children in developing countries: current status and priority actions. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: S95–113.
 25. Salisbury D.M. Summary statement: The First International Conference on *Haemophilus influenzae* type b infection in Asia. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: S93–5.
 26. Tunkel A.R. Bacterial meningitis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
 27. Marton K.I., Gean A.D. The spinal tap: a new look at an old test. *Ann Intern Med* 1986; 104:840–8.
 28. Greenlee J.E., Carroll K.C. Cerebrospinal fluid in CNS infections. In: Scheld W.M., Whitley R.J., Durack D.T., eds. *Infections of the central nervous system*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. P. 899–922.
 29. Korein J., Cravisto H., Leicach M. Reevaluation of lumbar puncture: a study of 129 patients with papilledema or intracranial hypertension. *Neurology* 1959; 9:290–7.
 30. Horwitz S.J., Boxerbaum B., O'Bell J. Cerebral herniation in bacterial meningitis in childhood. *Ann Neurol* 1980; 7:524–8.
 31. Hasbun R., Abrahams J., Jekel J., Quagliarello V.J. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med* 2001; 345:1727–33.
 32. Bonadio W.A. The cerebrospinal fluid: physiologic aspects and alterations associated with bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:423–32.
 33. La Scolea L.J. Jr., Dryja D. Quantitation of bacteria in cerebrospinal fluid and blood of children with meningitis and its diagnostic significance. *J Clin Microbiol* 1984; 19:187–90.
 34. Chapin-Robertson K., Dahlberg S.E., Edberg S.C. Clinical and laboratory analyses of cytospin-prepared Gram stains for recovery and diagnosis of bacteria from sterile body fluids. *J Clin Microbiol* 1992; 30:377–80.
 35. Gray L.D., Fedorko D.P. Laboratory diagnosis of bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5:130–45.
 36. Mylonakis E., Hohmann E.L., Calderwood S.B. Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*: 33 years experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77:313–36.
 37. Feigin R.D., McCracken G.H. Jr., Klein J.O. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:785–814.
 38. Maxson S., Lewno M.J., Schutze G.E. Clinical usefulness of cerebrospinal fluid bacterial antigen studies. *J Pediatr* 1994; 125:235–8.
 39. Hayden R.T., Frenkel L.D. More laboratory testing: greater cost but not necessarily better. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:290–2.
 40. Tarafdar K., Rao S., Recco R.A., Zaman M.M. Lack of sensitivity of the latex agglutination test to detect bacterial antigen in the cerebrospinal fluid of patients with culture-negative meningitis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:406–8.
 41. McCracken G.H. Jr., Sarff L.D. Endotoxin in cerebrospinal fluid: detection in neonates with bacterial meningitis. *JAMA* 1976; 235:617–20.
 42. Ni H., Knight A.I., Cartwright K., et al. Polymerase chain reaction for diagnosis of meningococcal meningitis. *Lancet* 1992; 340:1432–4.
 43. Radstrom P., Backman A., Qian N., et al. Detection of bacterial DNA in cerebrospinal fluid by an assay for simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and streptococci using a seminested PCR strategy. *J Clin Microbiol* 1994; 32:2738–44.
 44. Saravolatz L.D., Manzor O., VanderVelde N., et al. Broad-range bacterial polymerase chain reaction for early detection of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2003; 36:40–5.
 45. Spanos A., Harrell F.E. Jr., Durack D.T. Differential diagnosis of acute meningitis: an analysis of the predictive value of initial observations. *JAMA* 1989; 262:2700–7.
 46. McKinney W.P., Heudebert G.R., Harper S.A., et al. Validation of a clinical prediction rule for the differential diagnosis of acute meningitis. *J Gen Intern Med* 1994; 9:8–12.
 47. Genton B., Berger J.P. Cerebrospinal fluid lactate in 78 cases of adult meningitis. *Intensive Care Med* 1990; 16:196–200.
 48. Leib S.L., Boscacci R., Gratzl O., Zimmerli W. Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate level versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clin Infect Dis* 1999; 29:69–74.
 49. Nathan B.R., Scheld W.M. The potential roles of C-reactive protein and procalcitonin concentrations in the serum and cerebrospinal fluid in the diagnosis of bacterial meningitis. In: Remington J.S., Swartz M.N., eds. *Current clinical topics in infectious diseases*, Vol. 22. Oxford: Blackwell Science, 2002. P. 155–65.
 50. Gerdes L.U., Jorgensen P.E., Nexø E., Wang P. C-reactive protein and bacterial meningitis: a meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58:383–93.
 51. Sormunen P., Kallio M.J.T., Kilpi T., Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J Pediatr* 1999; 134:725–9.
 52. Gendrel D., Raymond J., Assicot M., et al. Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1240–2.
 53. Viallon A., Zeni F., Lambert C., et al. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1313–6.
 54. Schwarz S., Bertram M., Schwab S., et al. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 2000; 28:1828–32.
 55. Romero J.R. Diagnosis and management of enteroviral infections of the central nervous system. *Curr Infect Dis Rep* 2002; 4:309–16.
 56. Ramers C., Billman G., Hartin M., et al. Impact of a diagnostic cerebrospinal fluid enterovirus polymerase

- chain reaction lest on patient management. JAMA 2000; 283:2680–5.
57. Short W.R., Tunkel A.R. Timing of administration of antimicrobial therapy in bacterial meningitis. Curr Infect Dis Rep 2001; 3:360–4.
 58. Feigin R.D., Stechenberg B.W., Chang M.J., et al. Prospective evaluation of treatment of *Haemophilus influenzae* meningitis. J Pediatr 1976; 88:542–8.
 59. Feldman W.E., Ginsburg C.M., McCracken G.H. Jr. Relation of concentrations of *Haemophilus influenzae* type b in cerebrospinal fluid to late sequelae of patients with meningitis. J Pediatr 1982; 100:209–12.
 60. Lebel M.H., McCracken G.H. Jr. Delayed cerebrospinal fluid sterilization and adverse outcome of bacterial meningitis in infants and children. Pediatrics 1989; 83:161–7.
 61. Schaad U.B., Suter S., Gianella-Borradori A., et al. A comparison of ceftriaxone and cefuroxime for the treatment of bacterial meningitis in children. N Engl J Med 1990; 322:141–7.
 62. Feigin R.D., Kaplan S.L. Commentary. Pediatr Infect Dis J 1992; 11:698–700.
 63. Radetsky M. Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: an analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis. Pediatr Infect Dis J 1992; 11:694–8.
 64. Bonadio W.A. Medical-legal considerations related to symptom duration and patient outcome after bacterial meningitis. Am J Emerg Med 1997; 15:420–3.
 65. The Research Committee of the British Society for the Study of Infection. Bacterial meningitis: causes for concern. J Infect 1995; 30:89–94.
 66. Begg N., Cartwright K.A.V., Cohen J., et al. Consensus statement on diagnosis, investigation, treatment, and prevention of acute bacterial meningitis in immunocompetent adults. J Infect 1999; 39:1–15.
 67. Aronin S.I., Peduzzi P., Quagliarello V.J. Community-acquired bacterial meningitis: risk stratification for adverse clinical outcome and effect of antibiotic timing. Ann Intern Med 1998; 129:862–9.
 68. Miner J.R., Heegaard W., Mapes A., Biros M. Presentation, time to antibiotics, and mortality of patients with bacterial meningitis at an urban county medical center. J Emerg Med 2001; 21:387–92.
 69. Lu C.H., Huang C.R., Chang W.N., et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults: the epidemiology, timing of appropriate antimicrobial therapy, and prognostic factors. Clin Neurol Neurosurg 2002; 104:352–8.
 70. Tunkel A.R., Scheld W.M. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev 1993; 6:118–36.
 71. Scheld W.M., Koedel U., Nathan B., Pfister H.W. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanisms of neuronal injury. J Infect Dis 2002; 186:S225–33.
 72. Van der Flier M., Geelen S.P.M., Kimpfen J.L.L., et al. Reprogramming the host response in bacterial meningitis: how to best improve outcome? Clin Microbiol Rev 2003; 16:415–29.
 73. Daoud A.S., Baticha A., Al-Sheyab M., et al. Lack of effectiveness of dexamethasone in neonatal bacterial meningitis. Eur J Pediatr 1999; 158:230–3.
 74. DeLemos R.A., Haggerty R.J. Corticosteroids as an adjunct to treatment in bacterial meningitis. Pediatrics 1969; 44:30–4.
 75. Belsey M.A., Hoffpauir C.W., Smith M.H.D. Dexamethasone in the treatment of acute bacterial meningitis: the effect of study design on the interpretation of results. Pediatrics 1969; 44:503–13.
 76. Lebel M.H., Freij B.J., Syrogiannopoulos G.A., et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis: results of two double-blind, placebo-controlled trials. N Engl J Med 1988; 319:964–71.
 77. Lebel M.H., Hoyt M.J., Waagner D.C., et al. Magnetic resonance imaging and dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Am J Dis Child 1989; 143:301–6.
 78. Odio C.M., Faingezicht I., Paris M., et al. The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis. N Engl J Med 1991; 324:1525–31.
 79. Kennedy W.A., Hoyt M.J., McCracken G.H. Jr. The role of corticosteroid therapy in children with pneumococcal meningitis. Am J Dis Child 1991; 145:1374–8.
 80. Schaad U.B., Lips U., Gnehm H.E., et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in children. Lancet 1993; 342:457–61.
 81. King S.M., Law B., Langley J.M., et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis: better never than late? Can J Infect Dis 1994; 5:1–7.
 82. Wald E.R., Kaplan S.L., Mason E.O. Jr., et al. Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. Pediatrics 1995; 95:21–8.
 83. Kanra G.Y., Ozen H., Secmeer G., et al. The beneficial effects of dexamethasone in children with pneumococcal meningitis. Pediatr Infect Dis J 1995; 14:490–4.
 84. Kilpi T., Peltola H., Jauhiainen T., et al. Oral glycerol and intravenous dexamethasone in preventing neurologic and audiological sequelae of childhood bacterial meningitis. Pediatr Infect Dis J 1995; 14:270–8.
 85. Macaluso A., Pivetta S., Maggi R.S., et al. Dexamethasone adjunctive therapy for bacterial meningitis in children: a retrospective study in Brazil. Ann Trop Paediatr 1996; 16:193–8.
 86. Qazi S.A., Khan M.A., Mughal N., et al. Dexamethasone and bacterial meningitis in Pakistan. Arch Dis Child 1996; 75:482–8.
 87. Arditi M., Mason E.O. Jr., Bradley J.S., et al. Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. Pediatrics 1998; 102:1087–97.
 88. Molyneux E.M., Walsh A.L., Forsyth H., et al. Dexamethasone treatment in childhood bacterial meningitis in Malawi: a randomized controlled trial. Lancet 2002; 360:211–8.
 89. McLntyre P.B., Berkey C.S., King S.M., et al. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis: a meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. JAMA 1997; 278:925–31.

90. McCracken G.H. Jr. Rich nations, poor nations, and bacterial meningitis. *Lancet* 2002; 360:183.
91. American Academy of Pediatrics. Pneumococcal infections. In: Pickering L.K., ed. Red book: 2003 report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003. P. 490–500.
92. Girgis N.I., Farid Z., Mikhail I.A., et al. Dexamethasone treatment for bacterial meningitis in children and adults. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:848–51.
93. Thomas R., Le Tulzo Y., Bouget J., et al. Trial of dexamethasone treatment for severe bacterial meningitis in adults. *Intensive Care Med* 1999; 25:475–80.
94. Gijwani D., Kumhar M.R., Singh V.B., et al. Dexamethasone therapy for bacterial meningitis in adults: a double blind placebo control study. *Neurol India* 2002; 50:63–7.
95. Ahsan T., Shahid M., Mahmood T., et al. Role of dexamethasone in acute bacterial meningitis in adults. *J Pak Med Assoc* 2002; 52:233–9.
96. De Gans, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002; 347:1549–56.
97. Paris M.M., Hickey S.M., Uscher M.I., et al. Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1320–4.
98. Cabellos C., Martinez-Lacasa J., Martos A., et al. Influence of dexamethasone on efficacy of ceftriaxone and vancomycin therapy in experimental pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:2158–60.
99. Ahmed A., Jafri H., Luster I., et al. Pharmacodynamics of vancomycin for the treatment of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:876–81.
100. Klugman K.P., Friedland I.R., Bradley J.S. Bactericidal activity against cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in cerebrospinal fluid of children with acute bacterial meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1988–92.
101. Tunkel A.R., Scheld W.M. Corticosteroids for everyone with meningitis? *N Engl J Med* 2002; 347:1613–5.
102. Cherubin C.E., Eng R.H.K., Norrby R., et al. Penetration of newer cephalosporins into cerebrospinal fluid. *Rev Infect Dis* 1989; 11:526–48.
103. Peltola J., Anttila M., Renkonen O.V., et al. Randomized comparison of chloramphenicol, ampicillin, cefotaxime, and ceftriaxone for childhood bacterial meningitis. *Lancet* 1989; 1:1281–7.
104. Lebel M.H., Hoyt M.J., McCracken G.H. Jr. Comparative efficacy of ceftriaxone and cefuroxime for treatment of bacterial meningitis. *J Pediatr* 1989; 114:1049–54.
105. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Therapy for children with invasive pneumococcal infections. *Pediatrics* 1997; 99:289–99.
106. Kaplan S.L., Mason E.O. Jr. Management of infections due to antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11:628–44.
107. Landesman S.H., Corrado M.L., Shah P.M., et al. Past and current roles of cephalosporin antibiotics in treatment of meningitis: emphasis on use in gram-negative bacillary meningitis. *Am J Med* 1981; 71:693–703.
108. Cherubin C.E., Corrado M.L., Nair S.R., et al. Treatment of gram-negative bacillary meningitis: role of new cephalosporin antibiotics. *Rev Infect Dis* 1982; 4:S453–64.
109. Kaplan S.L., Patrick C.C. Cefotaxime and aminoglycoside treatment of meningitis caused by gram-negative enteric organisms. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:810–4.
110. Fong I.W., Tomkins K.B. Review of *Pseudomonas aeruginosa* meningitis with special emphasis on treatment with ceftazidime. *Rev Infect Dis* 1985; 7:604–12.
111. Rodriguez W.J., Khan W.N., Cocchetto D.M., et al. Treatment of *Pseudomonas* meningitis with ceftazidime with or without concurrent therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:83–7.
112. Saez-Llorens X., Castano E., Garcia R., et al. Prospective randomized comparison of cefepime and cefotaxime for treatment of bacterial meningitis in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:937–40.
113. Saez-Llorens X., O’Ryan M. Cefepime in the empiric treatment of meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:356–61.
114. Rousseau J.M., Soullie B., Villevielle T., Koeck I.T. Efficacy of cefepime in postoperative meningitis attributable to *Enterobacter aerogenes*. *J Trauma* 2001; 50:971.
115. Ahmed A. A critical evaluation of vancomycin for treatment of bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:895–903.
116. Viladrich P.F., Gudiol F., Linares J., et al. Evaluation of vancomycin for therapy of adult pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:2467–72.
117. Kaplan S.L. Management of pneumococcal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:589–91.
118. Kautman B.A. Infections of cerebrospinal fluid shunts. In: Scheld W.M., Whitley R.J., Durack D.T., eds. Infections of the central nervous system. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997. P. 555–77.
119. Aseni F., Otero M.C., Perez-Tamarit D., et al. Risk/benefit in the treatment of children with imipenem-cilastatin for meningitis caused by penicillin-resistant pneumococcus. *J Chemother* 1993; 5:133–4.
120. Aseni F., Perez-Tamarit D., Otero M.C., et al. Imipenem-cilastatin therapy in a child with meningitis caused by a multiply resistant pneumococcus. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:895.
121. Rodriguez K., Kickinson G.M., Greenman R.L. Successful treatment of gram-negative bacillary meningitis with imipenem/cilastatin. *South Med J* 1985; 78:731–2.
122. Wong V.K., Wright H.T. Jr., Ross L.A., et al. Imipenem/cilastatin treatment of bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:122–5.
123. Schmutzhard R., Williams K.J., Vukmirovits G., et al. A randomized comparison of meropenem with cefotaxime or ceftriaxone for the treatment of bacterial meningitis in adults. *J Antimicrob Chemother* 1995; 36:85–97.
124. Bradley J.S., Scheld W.M. The challenge of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis: current antibiotic therapy in the 1990s. *Clin Infect Dis* 1997; 24:S213–21.

125. Odio C.M., Puig J.R., Feris J.M., et al. Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:581–90.
126. John C.C., Aouad C., Berman B., et al. Successful meropenem treatment of multiply resistant pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:1009–11.
127. Buckingham S.C., Davis Y., English B.K. Pneumococcal susceptibility to meropenem in a mid-South children's hospital. *South Med J* 2002; 95:1293–6.
128. Chmelik V., Gutvirth J. Meropenem treatment of post-traumatic meningitis due to *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32:922–3.
129. Segal-Maurer S., Mariano N., Qavi A., et al. Successful treatment of ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae* ventriculitis with intrathecal meropenem and intraventricular polymyxin B: case report and review. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1134–8.
130. Schonwald S., Geus I., Lisic M., et al. Ciprofloxacin in the treatment of gram-negative bacillary meningitis. *Am J Med* 1989; 87:248S–9S.
131. Wong-Beringer A., Beringer P., Lovett M.A. Successful treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* meningitis with high-dose ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1997; 25:936–7.
132. Krecmery V. Jr., Filka J., Uher J., et al. Ciprofloxacin in the treatment of nosocomial meningitis in neonates and in infants: report of 12 cases and review. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 35:75–80.
133. Lipman I., Allworth A., Walis S.C. Cerebrospinal penetration of high doses of intravenous ciprofloxacin in meningitis. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1131–3.
134. Lo W.T., Wang C.C., Lee C.M., Chu M.L. Successful treatment of multi-resistant *Stenotrophomonas maltophilia* meningitis with ciprofloxacin in the pre-term infant. *Eur J Pediatr* 2002; 161:680–2.
135. Saez-Llorens X., McCoig C., Feris J.M., et al. Quinolone treatment for pediatric bacterial meningitis: a comparative study of trovafloxacin and ceftriaxone with or without vancomycin. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:14–22.
136. Cottagnoud P., Tauber M.G. Fluoroquinolones in the treatment of meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2003; 5:329–36.
137. Cruciani M., Navarra A., Di Perri G., et al. Evaluation of intraventricular teicoplanin for the treatment of neurosurgical shunt infections. *Clin Infect Dis* 1992; 15:285–9.
138. Wen D.Y., Bottini A.G., Hall W.A., Haines S.J. The intraventricular use of antibiotics. *Neurosurg Clin North Am* 1992; 3:343–54.
139. Bayston R., Hart C.A., Barnicot M. Intraventricular vancomycin in the treatment associated with cerebrospinal fluid shunting and drainage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:1419–23.
140. Tunkel A.R., Kaufman B.A. Cerebrospinal fluid shunt infections. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Science, 2004. P. 1126–32.
141. Radetsky M. Duration of treatment in bacterial meningitis: a historical inquiry. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:2–9.
142. O'Neill P. How long to treat bacterial meningitis. *Lancet* 1993; 341:530.
143. Water J.A., Rathore M.H. Outpatient management of pediatric bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:89–92.
144. Tice A.D., Strait K., Ramey R., et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for central nervous system infections. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1394–9.