

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" МЗ РФ

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверила: к.м.н., ассистент Анциферова Е.В

Реферат

На тему: «Менингит»

Выполнила:

Врач-ординатор Юлдашева У.М

Красноярск, 2020

Оглавление

Введение.....	3
Этиология менингитов.....	5
Патогенез менингитов	8
Клиническая картина менингита	11
Диагностика	14
Лечение.....	18
Заключение	24
Литература	25

Введение

Инфекции центральной нервной системы сохраняют свою актуальность, несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения. Это обусловлено целым рядом причин: сложностью клинической диагностики на догоспитальном этапе, необходимостью проведения инвазивных диагностических процедур для подтверждения диагноза, особенностями терапии, связанными с физиологической «обособленностью» центральной нервной системы, частыми осложнениями и неблагоприятным прогнозом. Одной из наиболее часто регистрируемых форм инфекционного поражения центральной нервной системы у детей являются менингиты, заболеваемость которыми в Российской Федерации ежегодно составляет в среднем 8,22 на 100 тысяч детского населения. При этом среди больных велика доля новорожденных.

Менингит представляет собой воспаление оболочек головного и/или спинного мозга. Воспалительный процесс при менингите может быть локализован в мягкой и паутинной оболочках (лептоменингит), только в паутинной оболочке (арахноидит) или в твердой мозговой оболочке (пахименингит). У новорожденных при менингите обычно вовлечены в процесс все оболочки. Воспаление при менингите локализуется не только в оболочках головного мозга, но и в эпендиме и в сосудистых сплетениях желудочков (вентрикулит), что сопровождается гиперпродукцией цереброспинальной жидкости, повышением внутричерепного давления. В воспалительный процесс могут вовлекаться и подболочечные структуры мозга (менингоэнцефалит). У новорожденных менингеальная воспалительная реакция мало отличается от таковой у детей более старшего возраста, но количество плазматических клеток и лимфоцитов меньше, особенно на 2—3-й неделе болезни, когда эти клетки обычно представлены в большом количестве. Характерны для новорожденных и вентрикулиты, блокада отверстий и латеральной борозды сильвиевой ямки, приводящие к развитию

гидроцефалии, энцефалопатии и инфаркта мозговой ткани.

Менингиты, в том числе у детей, характеризуются преобладанием тяжелых форм и частым развитием синдромов, угрожающих жизни. Это особенно актуально для бактериальных менингитов. Известно, что летальность при бактериальных менингитах у детей составляет в среднем 10—20%, а неврологические осложнения регистрируют у 20—40% выживших. Прогноз в первую очередь зависит от этиологии менингита и, что не менее важно, от своевременного начала этиотропной терапии. Именно ранняя диагностика и лечение имеют решающее значение для таких пациентов.

Этиология менингитов

Менингиты вызываются бактериями (менингококки, пневмококки, гемофильная палочка, стафилококки, иерсинии и др.), вирусами (эпидемического паротита, энтеровирусы и др.) [1], грибами (кандида), спирохетами (бледная трепонема, боррелии, лептоспиры), риккетсиями, малярийными плазмодиями, токсоплазмами, гельминтами и другими патогенными агентами.

В экономически развитых странах благодаря внедрению антибиотикопрофилактики во время родов, начиная со второй половины 1990-х годов, заболеваемость обусловленным стрептококками группы В менингитом с ранним началом снизилась, тогда как заболеваемость менингитом с поздним началом той же этиологии осталась прежней [2, 9]. Стрептококки группы В и кишечная палочка являются этиологическим агентом в примерно половине и четверти случаев неонатального бактериального менингита соответственно [9, 11]. Следующим по частоте возбудителем неонатального менингита является *Listeria monocytogenes* и грамотрицательные бактерии, отличные от *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* и нетипичные *Haemophilus influenzae*. Грамположительные микроорганизмы, кроме стрептококков группы В, чаще встречаются в качестве патогенов у детей с очень низкой массой тела при рождении (<1500 г). *Neisseria meningitidis*, хотя и редко, также может вызывать менингит у новорожденных [9].

В экономически слаборазвитых странах *Klebsiella pneumoniae* является наиболее распространенной грамотрицательной палочкой, вызывающей неонатальный менингит, реже выявляют менингиты новорожденных, вызванные кишечной палочкой [9].

Исследователи из Индии определяли спектр возбудителей менингита новорожденных, и выяснили, что чаще этиологическим агентом являются грамотрицательные микроорганизмы. Наиболее часто выявляемыми

грамотрицательными бактериями были *A. baumannii*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*. Реже обнаруживались *Neisseria meningitidis*, *E. coli*, *Sneathia*, *Cronobacter sakazakii* и *Roseomonas cervicalis*. Среди грамположительных бактерий семейство *Enterococcus* выявлялось наиболее часто [8].

Ряд зарубежных авторов отмечает важную роль анаэробных микроорганизмов в этиологии менингита новорожденных, особенно при резистентности к антибиотикотерапии [7].

Наиболее частыми возбудителями менингита в первые три дня жизни являются стрептококки группы В, кишечные палочки и *Listeria monocytogenes*. Кроме того, другие грамотрицательные организмы, такие как *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Citrobacter koseri*, также способны вызывать менингит у новорожденных в возрасте четырех дней и старше. У новорожденных после первых семи суток жизни возбудителями менингита могут служить представители родов *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Klebsiella* с множественной лекарственной устойчивостью и грамположительные организмы, которые не были упомянуты выше [9].

Зарубежные авторы описывают случай менингита новорожденных, вызванного *Elizabethkingia meningoseptica*, грамотрицательной бактерией, широко распространенной в условиях стационара. Ассоциированный с этим возбудителем менингит характеризуется высокой смертностью [14].

Кроме того, описан случай нетифоидной инфекц, вызванной бактериями рода *Salmonella*, которая проявлялась менингитом у новорожденных [15].

Внутрибольничной инфекцией, способной вызывать резистентный к антибиотикотерапии менингит и молниеносный сепсис у новорожденных, является *Aeromonas hydrophila* [6].

Неонатальные инфекции, вызванные вирусом простого герпеса, встречаются один раз на 3200–10 000 живорождений. Эти инфекции, которые могут проявляться в том числе в форме неонатального менингита, составляют 0,2% случаев госпитализации новорожденных и 0,6% случаев смерти

новорожденных в больницах в Соединенных Штатах Америки [9].

Грибковый менингит чаще развивается при наличии факторов риска, таких как недоношенность, наличие центрального венозного катетера, врожденный иммунодефицит и длительная антибактериальная терапия. Наиболее распространенным грибковым этиологическим агентом неонатального менингита является *Candida albicans* [9].

Энтеровирусы и *Enterobacter sakazakii*, которые иногда контаминируют детское питание, также являются возбудителями неонатального менингита [1, 9].

Вирусы, принадлежащие к семейству *Picornaviridae*, нередко также являются причиной менингита у новорожденных. Клиническая картина при таких инфекциях обычно неспецифична, а диагноз основывается на молекулярной диагностике [13].

Помимо указанных микроорганизмов, причиной менингита у новорожденных могут быть инфекции, обусловленные коагулазонегативными кожным и золотистым стафилококками, сальмонеллами, кампилобактером плода.

Патогенез менингитов

Путь проникновения инфекции:

- гематогенный как следствие массивной bacterиемии (более 1000 микробов в 1 мкл крови);
- по протяжению — при травмах головы, нейрохирургических вмешательствах, инфекционных процессах в области волосистой части головы (например, нагноившаяся кефалогематома), в околоносовых пазухах, при дефектах кожи и мягких тканей после люмбальных пункций, при спинномозговых грыжах;
- по перинеуральным лимфатическим путям, особенно часто идущим от носоглотки.

Источником инфекции может быть мать (стрептококковая В инфекция, листериоз, реже другие), персонал, другой больной ребенок, а путями передачи — родовые пути матери (реже плацента), руки персонала, инфицированные катетеры, интубационные трубки, инструментарий.

Предрасполагающие факторы:

- бактериальные вагинозы и вообще инфекции мочеполовых путей у матери;
- хориоамнионит у матери;
- малый гестационный возраст;
- кровоизлияния в мозг и его оболочки, пороки развития мозга;
- эзофагиты нижней трети пищевода;
- любая патология ребенка, потребовавшая инвазивных методов лечения и мониторинга (длительная искусственная вентиляция легких, сосудистые катетеры и другие);
- спинномозговые грыжи и дермальный синус;
- скученность больных и дефекты санитарно-эпидемиологического режима в отделении.

Основными факторами риска развития неонатального менингита

являются низкая масса тела при рождении (<2500 г), преждевременные роды (до 37-й недели беременности), преждевременный разрыв плодных оболочек (до начала родов или регулярных схваток), септические или травматические роды, гипоксия плода, материнская инфекция, галактоземия и инфекция мочевыводящих путей. Следует подчеркнуть, что менингиты, как правило, развиваются у недоношенных, перенесших разные варианты перинатальной гипоксии [9].

Новорожденные склонны к развитию сепсиса и менингита больше, чем лица старших возрастных групп, что объясняется относительным дефицитом гуморального и клеточного иммунного ответа у них. Как у недоношенных, так и у доношенных детей наблюдается количественный и качественный дефицит комплемента, что приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям, вызванным инкапсулированными бактериями. У детей до 32 недель гестационного срока трансплацентарная передача материнских циркулирующих антител происходит в незначительных количествах. Запасы нейтрофилов у новорожденного легко истощаются, так как они составляют 20–30% от значений у среднего взрослого [9].

Инфицирование возбудителем неонатального менингита обычно происходит вертикальным путем во время родов. При бактериальной этиологии гистопатологические признаки менингита у новорожденных одинаковы, независимо от конкретного агента. Аналогичны воспалительные реакции у новорожденных, детей старшего возраста и взрослых, единственным исключением является недостаток плазмацитов и лимфоцитов в подострой стадии менингита у новорожденных. Наиболее распространенным признаком является гнойный экссудат в мозговых оболочках и эпендимных поверхностях желудочков. У ряда больных также наблюдается периваскулярное воспаление, что может в дальнейшем привести к артерииту различной степени с флеботромбозом и тромбофлебитом в субэпендимальной области. Гидроцефалия и энцефалопатия отмечаются у половины детей, умерших от менингита. В отличие от детей более старшего

возраста (3–12 месяцев), субдуральный выпот редко встречается у новорожденных. Интерлейкин-1 β присутствует в высоких концентрациях в мозговых оболочках и тканях головного мозга детей, перенесших инфекцию [9].

Клиническая картина менингита

Различают два варианта менингита у новорожденных — рано и поздно начинающийся.

Если при рано начинающемся менингите доминируют общие симптомы инфекции (лихорадка или гипотермия, отсутствие сосания, гипотония, приступы апноэ, желтуха, гепатомегалия и признаки респираторного дистресса, режес петехии и экхимозы, склерема, т.е. признаки сепсиса) [3], то при поздно начинающемся менингите превалируют уже неврологические расстройства.

Основные симптомы менингита у новорожденных: внезапное изменение характера крика и лица ребенка (болезненные, раздраженные), его поведения (обычно летаргия или сопор, кома, режес возбуждение; первое более типично для менингитов, вызванных грамотрицательными бактериями, а второе — грамположительными), гиперестезия, болезненность при пальпаторной перкуссии головы или глазных яблок; слабое сосание или вообще анорексия, срыгивания, рвота; разгибательное (вытянутое) положение конечностей из-за преобладания тонуса мышц разгибателей, судороги, запрокидывание головы назад. Выбухание большого родничка, ригидность шейных мышц — поздние признаки менингита, которые не всегда бывают у новорожденных. Для грамположительного менингита типична стойкая лихорадка, для грамотрицательного — либо кратковременная (на несколько часов) лихорадка, либо даже тенденция к гипотермии.

Клинические проявления неонатального менингита сходны с таковыми при неонатальном сепсисе с менингитом или без него. Физикальное обследование не позволяет достоверно установить, есть ли у ребенка сепсис, менингит или и то, и другое.

Наиболее распространенным (60%) симптомом является изменение температуры тела в виде лихорадки ($> 38^{\circ}\text{C}$) или гипотермии ($< 36^{\circ}\text{C}$). Лихорадка обычно наблюдается у доношенных детей, тогда как

недоношенные имеют более выраженную тенденцию к развитию гипотермии [9].

Наличие везикулярных сгруппированных высыпаний на эритематозном фоне с четкими границами на коже может указывать на герпетическую этиологию менингита, но высыпания могут отсутствовать на ранних стадиях или вообще не появляться в течение всего заболевания, что наблюдается у 20% новорожденных с системной герпетической инфекцией. При отсутствии характерных высыпаний невозможно дифференцировать менингит герпетической этиологии от бактериального менингита или менингита, вызванного другими возбудителями [9]. Неврологические признаки обычно появляются на 2-3 сутки заболевания, тогда как преимущественно системные признаки преобладают в первые 48 часов.

Менингит может быть проявлением сепсиса, в том числе и его первым симптомом, и тогда возникает впечатление, что менингит осложнился сепсисом.

Отек мозга (вазогенный и цитотоксический) — типичное проявление и осложнение бактериального менингита у новорожденных, обусловленное влиянием пептидигликанов, тейхоевой кислоты, липополисахарида (эндотоксина) бактерий, цитокинов, метаболитов арахидоновой кислоты, свободных радикалов на сосудистый эндотелий, а также повреждением нейронов вследствие токсикоза, энергодефицита, развитием васкулита, водной интоксикацией из-за развития синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Течение менингита у новорожденных может быть осложнено четырьмя часто взаимосвязанными состояниями:

- очень высоким внутричерепным давлением;
- вентрикулитом с локализацией инфекции;
- острой гидроцефалией;
- образованием внутричерепных масс или внепаренхиматозных скоплений, то есть абсцессов, геморрагического инфаркта, субдуральных

скоплений.

Повышение внутричерепного давления может быть обусловлено как отеком мозга, так и гидроцефалией вследствие арахноидита и внежелудочкового блока или вентрикулита и внутрижелудочкового блока, а также абсцесса мозга, субдуральной эмпиемы. Повышение внутричерепного давления при менингите у новорожденных редко сопровождается такими симптомами, как одностороннее расширение зрачка, брадикардия, апноэ.

Локальный вентрикулит (диагностируют по данным нейросонографии или КТ) в типичном случае сопровождается блокадой внутрижелудочковой ликвороциркуляции.

Острая гидроцефалия развивается у значительного числа новорожденных с гнойным менингитом на 2—3-й неделе болезни и проявляется прежде всего резким приростом окружности головы, что опять-таки требует нейросонографического исследования и компьютерной томографии.

Абсцессы мозга могут развиваться в зоне инфаркта мозга, и их подозревают (так же как субдуральные эмпиемы) по резкому ухудшению состояния ребенка, несмотря на адекватную терапию, резкому приросту окружности головы, нарастанию признаков внутричерепной гипертензии. Диагностика — при помощи компьютерной томографии и нейросонографии.

После перенесенного неонатального менингита могут развиваться:

- гидроцефалия;
- мультикистозная энцефаломалиция/порэнцефалия;
- атрофия белого вещества коры.

Именно эти изменения и определяют прогноз.

Диагностика

При постановке диагноза следует отметить в анамнезе наличие преждевременных или продолжительных родов, родовой травмы и материнской инфекции [9].

Клиническая картина может быть стертой при неонатальном менингите, при котором лихорадка или гипотермия могут быть единственным ключом к диагностике. Так, в ряде случаев диагноз может быть установлен только после недели заболевания, когда у ребенка развивается эпилептический синдром, венитрикулит и гидроцефалия, наблюдается резистентность к антибиотикотерапии [14].

Важная роль в диагностике отводится комплексу лабораторных и инструментальных исследований, включающему:

- Общий анализ крови (у новорожденных детей при гнойном менингите могут отсутствовать лейкоцитоз и сдвиг влево, но возможна лейкопения, что является прогностически неблагоприятным симптомом);
- Биохимический анализ крови (СРБ, общий белок и белковые фракции, мочевины, креатинин, электролиты, глюкоза, трансаминазы, общий билирубин);
- Определение количества клеток, глюкозы и белка, окрашивание по Граму и посев спинномозговой жидкости;
- Полимеразная цепная реакция;
- Коагулограмму;
- Определение кислотно-основного состояния;
- Рентгенографию органов грудной клетки и черепа;
- Осмотр глазного дна офтальмологом;
- Электрокардиографию;
- Иногда ультрасонография или компьютерная томография, или

магнитно-резонансная томография головного мозга.

Первые лабораторные тесты, которые должны быть выполнены, включают общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и бактериальный посев ликвора, крови и мочи. Выявление роста в культуре мочи может быть указывать на метастатическое распространение микроорганизма на органы мочевыделительной системы [9].

Люмбальная пункция - незаменимый диагностический прием при неонатальном менингите. Проводят микроскопию спинномозговой жидкости, полученной с помощью люмбальной пункции, в нативном препарате, окрашивают мазки по Граму и Гимзе, выполняют культуральное исследование, при необходимости проводят полимеразную цепную реакцию. Прямая микроскопия должна быть выполнена в кратчайшие сроки, поскольку в дальнейшем происходит лизис клеток в ликворе. Люмбальная пункция должна в идеале проводиться до начала антимикробной терапии, но при ухудшении клинического состояния пациента эмпирическая терапия антибиотиками должна быть начата немедленно [9, 12].

Интерпретация результатов биохимического анализа ликвора более сложна у новорожденных, чем у детей старшего возраста, поскольку уровень глюкозы, концентрации белка и количество клеток в спинномозговой жидкости у них выше из-за высокой проницаемости гематоэнцефалического барьера [9].

Плеоцитоз в цереброспинальной жидкости или наличие бактерий в мазке, окрашенном по Граму, указывают на менингит. Диагноз подтверждается при выделении возбудителя из цереброспинальной жидкости [9].

Большинство исследователей считают пороговым значением для плеоцитоза 20–30 клеток/мкл. Снижение уровня глюкозы ликвора, увеличение концентрации белка и плеоцитоз могут указывать на бактериальный или вирусный (особенно герпетический) менингит. Нельзя исключить наличие менингита, если даже один из этих параметров находится в пределах нормы.

Если все три параметра находятся в пределах нормальных значений, но имеются клинические признаки менингита, следует повторить люмбальную пункцию через 24-72 часа, то можно предположить, что менингит отсутствует; поскольку при типичном течении неонатального менингита могут наблюдаться совершенно нормальные результаты анализа ликвора в первые 2-3 суток заболевания. Плеоцитоз более выражен при менингитах бактериальной этиологии, особенно вызванных грамотрицательной флорой, чем при вирусных менингитах [9].

Концентрация белка в ликворе выше 100 мг/дл у доношенных детей и 150 мг/дл у недоношенных новорожденных указывает на бактериальный менингит. Также высокий уровень белка в ликворе отмечается при абсцессе мозга, внутриутробном инфицировании и внутричерепных кровоизлияниях [9].

Считается, что концентрация глюкозы соответствует бактериальному менингиту, если она ниже 30 мг/дл у доношенных новорожденных и 20 мг/дл у недоношенных новорожденных. Соотношение уровня глюкозы в ликворе и уровня глюкозы в крови не является надежным показателем менингита в первые 28 дней жизни, поскольку новорожденные часто получают внутривенные вливания глюкозы, а концентрация глюкозы в ликворе может резко возрасти при стрессе [9].

Хотя, как отмечалось выше, признаки сепсиса и менингита сложно дифференцировать у новорожденных, некоторые неонатологи считают, что нет необходимости выполнять люмбальную пункцию у новорожденных, у которых был диагностирован сепсис [9].

Культуральное исследование крови не дает роста бактериальной флоры у одной трети новорожденных с менингитом, имеющих очень низкий вес при рождении и родившихся до 34 недель беременности [9]. В связи с этим анализ полученной при люмбальной пункции спинномозговой жидкости является необходимым для правильной постановки диагноза. Следует иметь в виду, что признаки воспаления в ликворе сохраняются в течение достаточно

длительного периода (дни, иногда недели), что позволяет врачу подтвердить или исключить диагноз менингита.

УЗИ также имеет диагностическую ценность, особенно в случаях, когда гидроцефалия развилась как осложнение менингита [9].

Компьютерная томография важна для принятия решения о вентрикулостомии в случаях гидроцефалии и хирургического дренирования у пациентов с абсцессами черепа [9].

Магнитно-резонансная томография - метод выбора в таких случаях, когда наблюдаются очаговые неврологические нарушения, резистентная инфекция и клиническое ухудшение. Магнитно-резонансная томография является наиболее точным инструментом для диагностики осложнений, таких как тромбоз венозного синуса, вентрикулит [9].

Электроэнцефалография не имеет диагностического значения при неонатальном менингите [9].

Лечение

Новорожденные, больные гнойным менингитом, должны находиться на отделении интенсивной терапии или реанимации, так как у них, как правило, требуется мониторинг основных показателей жизнедеятельности. Детям часто требуется искусственная вентиляция легких, достаточно агрессивная терапия по поводу электролитных или сердечно-сосудистых расстройств.

В частности, у половины новорожденных с тяжелым менингитом развивается гипонатриемия, причиной которой считается избыточная секреция антидиуретического гормона. Такая ситуация вроде бы требует введения повышенного количества натрия, но это может привести к усилению отечного синдрома, в том числе отека мозга. Лечение в таких случаях сводится к ограничению объема инфузионной терапии. Отсюда необходимость определения уровней натрия, калия, глюкозы, мочевины каждые 3—6 ч при обнаружении отклонений от нормы и не реже 1 раза в 12—24 ч в первые дни инфузионной терапии, даже если уровни их нормальные (более подробно тактику при выявлении обменных нарушений).

Основным этиотропным лечением является антибиотикотерапия. При менингитах с началом в первые 3—6 дней жизни эмпирическая терапия должна включать ампициллин + цефотаксим, ампициллин + гентамицин или, если существует очень высокая вероятность того, что возбудитель является грамотрицательным, следует использовать ампициллин + гентамицин + цефотаксим [9].

Начальное эмпирическое лечение зависит от возраста пациента и по-прежнему обсуждается. Для новорожденных многие эксперты рекомендуют применять ампициллин с аминогликозидами. При подозрении на менингит, вызванный грамотрицательным возбудителем, также добавляют цефалоспорины 3-го поколения (например, цефотаксим) пока результаты культурального исследования и чувствительности не будут доступны. Тем не менее, устойчивость может развиваться быстрее при регулярном применении

цефотаксима для эмпирической терапии, а длительное использование цефалоспоринов 3-го поколения является фактором риска развития инвазивного кандидоза. Ампициллин активен в отношении стрептококков группы В, энтерококков и *Listeria*. Гентамицин обеспечивает синергизм в отношении этих организмов, а также лечит многие инфекции, вызванные грамотрицательной флорой. Цефалоспорины третьего поколения обладают достаточной активностью в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов.

Госпитализированные новорожденные, ранее получавшие антибиотики (например, при сепсисе с ранним началом), могут иметь резистентные микроорганизмы; грибковые заболевания могут также возникать после длительной госпитализации у новорожденных без врожденной инфекции. Больным новорожденным с внутрибольничной инфекцией необходимо сначала ввести ванкомицин плюс аминогликозиды вместе с цефалоспоринами 3-го поколения или без них либо карбапенемами, активными в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, такими как цефепим или меропенем, в зависимости от тяжести менингита.

Антибиотикотерапию корректируют после получения результатов культурального исследования цереброспинальной жидкости и данных о чувствительности микроорганизмов. Не следует использовать результаты окрашивания по Граму для сужения спектра действия, пока не станут известны результаты посева.

Рекомендованное стартовое лечение менингита, вызванного стрептококками группы Б, у новорожденных в возрасте < 1 недели, включает применение пенициллина G в дозе 100 000 ед/кг внутривенно каждые 6 ч или ампициллина в дозе 100 мг/кг внутривенно каждые 8 ч для детей ≤ 7 дней или 75 мг/кг каждые 6 ч для детей > 7 дней. Кроме того, гентамицин назначается для достижения синергизма в дозе, соответствующей возрастной норме. При выявлении клинического улучшения или стерильной цереброспинальной жидкости применение гентамицина можно прекратить.

При инфекциях, вызванных энтерококками или листериями, лечение, как правило, состоит из ампициллина в комбинации с гентамицином в течение всего курса.

Менингит, вызванный грамотрицательными бактериями, трудно поддается лечению. При применении традиционной схемы ампициллина с аминогликозидами смертность может достигать 15–20% с высоким уровнем осложнений у выживших. Следует применить цефалоспорины 3-го поколения (например, цефотаксим) у новорожденных с доказанным грамотрицательным менингитом. При подозрении на наличие антибиотикорезистентности можно использовать аминогликозиды и цефалоспорины 3-го поколения или β -лактамы широкого спектра (например, меропенем) до установления чувствительности.

Таблица 1. Дозы (мг/кг) некоторых антибактериальных препаратов, применяемых в лечении менингита у новорожденных [9]

	Вес < 1200 г	Вес = 1200–2000 г	Вес = 1200–2000 г	Вес > 2000 г	Вес > 2000 г
Антибиотик	Возраст: 0–4 недели	Возраст: 0–7 суток	Возраст > 7 суток	Возраст: 0–7 суток	Возраст > 7 суток
Ампициллин	50, каждые 12 ч	50, каждые 12 ч	50, каждые 8 ч	50, каждые 8 ч	50, каждые 6 ч
Гентамицин	2.5, каждые 18 ч	2.5, каждые 12 ч	2.5, каждые 8 ч	2.5, каждые 12 ч	2.5, каждые 8 ч
Цефотаксим	50, каждые 12 ч	50, каждые 12 ч	50, каждые 8 ч	50, каждые 12 ч	50, каждые 8 ч
Ванкомицин	15, каждые 24 ч	10, каждые 12 ч	10, каждые 12 ч	10, каждые 8 ч	10, каждые 8 ч

Перспективным направлением в лечении менингита, ассоциированного с кишечной палочкой, является разработка препаратов, блокирующих рецептор Caspr1, обеспечивающий проникновение E.coli через гематоэнцефалический барьер [10].

Терапия дексаметазоном, которая применяется у детей старшего возраста, не рекомендуется при неонатальном менингите [9].

Ацикловир (20 мг/кг каждые 8 ч в течение 14–21 дня) следует назначать

всем новорожденным с выявленной герпетической этиологией менингита, независимо от проявлений и клинических результатов [9].

При выявлении в цереброспинальной жидкости возбудителя менингита продолжительность антибиотикотерапии должна составлять 14 дней для грамположительной инфекции и 21 день для грамотрицательной, если нет каких-либо осложнений или резистентности к терапии. Если возбудитель выделен из крови, а в ликворе наблюдаются воспалительные изменения, но не обнаружено бактериального роста, продолжительность терапии составляет 10 дней для грамположительной инфекции и 14 дней для грамотрицательной [9].

Патогенетическая терапия в зависимости от тяжести состояния пациента может проводиться как в объеме интенсивной терапии, так и в обычном. Целью патогенетической терапии является восстановление и поддержание основных жизненных функций, купирование синдрома внутричерепной гипертензии и защита центральной нервной системы от гипоксии. Синдромальное лечение включает в себя: борьбу с гипоксией (включая искусственную вентиляцию легких), противошоковую терапию, дегидратационную и противоотечную терапию, метаболическую и нейровегетативную защиту головного мозга, восполнение энергозатрат организма, борьбу с судорожным и гипертермическим синдромами [4, 5].

Инфузионная терапия должна проводиться с использованием периферических или центральных (подключичная вена) катетеров. Для введения растворов применяются инфузоматы с регулируемой скоростью. Инфузионная терапия должна начинаться одновременно с антибактериальной терапией. Базовыми растворами являются 5%- и 10%-ный растворы глюкозы у новорожденных первых 2–3 суток жизни и 10%-ный раствор глюконата кальция. После этого начинают дополнительное введение 0,9%-ного раствора NaCl и 7,5%-ного KCl с учетом суточной потребности и в зависимости от уровня этих электролитов в сыворотке крови [4, 5].

Коррекцию метаболического ацидоза у детей первой недели жизни проводят 4%-ным раствором бикарбоната натрия [4, 5].

Препараты свежесзамороженной плазмы, донорский человеческий альбумин 5%- и 10%-ной концентрации применяют для коррекции гипопроteinемии и для борьбы с гиповолемией в объеме от 5 до 15 мл/кг/сут в зависимости от конкретной клинической ситуации. Для борьбы с бактериально-токсическим шоком вышеперечисленные препараты используются в сочетании с прессорными аминами (дофамин, добутрекс) [4, 5].

Гепарин (и его производные) применяют в тех случаях, когда есть клинико-лабораторные показания к его назначению (нарастающая тромбоцитопения, гиперкоагуляция, начальная фаза бактериального шока, септикопиемия, полицитемия), из расчета от 100–200 ЕД/кг/сут внутривенно, суточную дозу вводят в 4 приема (каждые 6 ч) [4, 5].

Для быстрого купирования судорожного синдрома используют 0,5%-ный раствор диазепама (реланиума) из расчета 1–3 мг/кг внутривенно или внутримышечно (внутривенно вводить на 10%-ном растворе глюкозы не менее 5 мин), 20%-ный раствор оксибутирата натрия из расчета 50–150 мг/кг/сут. Для поддерживающей противосудорожной терапии детям, получающим энтеральное питание, целесообразно назначить фенobarбитал в дозе 5–10 мг/кг/сут внутрь [4, 5].

Когда судорожные приступы оказываются резистентными к проводимой терапии (особенно при серийных тонических судорогах с выраженной гипертермией), показано введение миорелаксантов и перевод ребенка на искусственную вентиляцию легких [4, 5].

Пассивная иммунокоррекция. Иммуноглобулины для внутривенного введения (веноиммун, пентаглобин, интраглобин F, сандоглобин и другие) целесообразно вводить на ранних сроках заболевания недоношенным детям и доношенным новорожденным с признаками отчетливой иммуносупрессии (по данным анамнеза и клинико-лабораторных показателей), при подозрении на сепсис или при низкой эффективности массивной антибиотикотерапии. Иммуноглобулин вводится внутривенно 2–3 раза с обязательным

лабораторным контролем (определение уровней IgG, IgA, IgM или γ -фракции белков) до и после введения. Более частое введение (максимум 5 раз) требуется пациентам с медленной динамикой клиниколабораторных симптомов. Возможно использование препаратов моноклональных антител к эндотоксинам при подозрении на грамотрицательный сепсис или курсовое введение различных видов гипериммунной плазмы (антистафилококковая, антисинегнойная, антиклебсиеллезная и др.) при вторичном менингите на фоне сепсиса [4, 5].

Виферон в свечах, содержащий рекомбинантный человеческий лейкоцитарный интерферон α -2b, применяют позднее, после улучшения клинико-лабораторных показателей. Его вводят ректально в дозе 150 000 МЕ 2 раза в сутки, продолжительность курса 10 дней. Показано также использование кипферона, состоящего из комплексного иммунного препарата, получаемого из крови человека и рекомбинантного интерферона α -2a [4, 5].

Заключение

Определение этиологии менингита не всегда возможно на ранних сроках заболевания, поэтому в соответствии с согласительными документами, используемыми в разных странах, на начальном этапе работы с такими пациентами (до верификации этиологического диагноза) все менингиты следует считать бактериальными. У детей раннего возраста действительно самой частой причиной развития менингитов/ менингоэнцефалитов является бактериальная микрофлора: кишечная палочка, стрептококк группы В, листерии, гемофильная палочка. Нередко менингит у новорожденных ассоциирован с вирусом простого герпеса.

Наиболее диагностически значимыми ранними симптомами менингитов у детей являются симптомы, типичные для неонатального сепсиса (например, нестабильная температура, расстройство дыхания, желтуха, апноэ). Проявления со стороны центральной нервной системы (например, летаргия, судороги (особенно фокальные), рвота, раздражительность) более точно указывают на наличие неонатального бактериального менингита. Именно наличие этих клинических признаков должно насторожить врача в отношении диагноза «менингит» и служит основанием для экстренной госпитализации, принятия решения о проведении люмбальной пункции и незамедлительного назначения антибактериальной терапии.

Литература

1. Зыкова О.А., Рыбалкин С.Б. Этиологическая структура менингитов и менингоэнцефалитов у детей и клинические особенности менингитов менингококковой и энтеровирусной этиологии / О.А. Зыкова, С.Б. Рыбалкин // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. - 2016. - №3 (16). – С. 74-80.
2. Кривицкая Л.В. Поздний дебют сепсиса, вызванного *Streptococcus agalactiae* у ребенка / Л.В. Кривицкая, Е.Л. Красавцев // Проблемы здоровья и экологии. - 2018. - №4 (58). – С. 82-85.
3. Менингиты у детей раннего возраста. Критерии ранней диагностики / С.В. Халиуллина, В.А. Анохин, Х.С. Хаертынов и др. // Рос вестн перинатол и педиат. - 2019. - №5. – С. 183-188.
4. Неонатология: Учебное пособие: В 2 т. / Н.П. Шабалов. — Т. I. — 6-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 704 с.: илл.
5. Неонатология: Учебное пособие: В 2 т. / Н.П. Шабалов. — Т. II. — 6-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. — 736 с.: илл.
6. *Aeromonas hydrophila* meningitis and fulminant sepsis in preterm newborn: A case report and review of literature / A. Kali, R. Kalaivani, P.M.V Charles, K.S. Seetha // Indian Journal of Medical Microbiology. – 2016. – Vol. 34, Issue 4. – P. 544-547.
7. Anaerobic neonatal meningitis: A diagnostic challenge / Camilade A. Silva, Livio Dias, Rita S.B. Cardona et al. // Anaerobe. – 2020. - Volume 61. -P. 102-134.
8. Bacterial aetiology of neonatal meningitis: A study from north-east India / Utpala Devi, Reeta Bora, Vinita Malik et al. // Indian Journal of Medical Research. – 2017. - №145(1). – P. 138–143.
9. Barría R. M. Selected topics in neonatal care / R. Mauricio Barría. - London, United Kingdom: IntechOpen, 2018. – P. 85-95.
10. Caspr1 is a host receptor for meningitis-causing *Escherichia coli* / Wei-Dong Zhao, Dong-Xin Liu, Jia-Yi Wei et al. // Nature communications. – 2018. - №9. – P. 1-16.
11. Epidemiology of Meningitis in Canadian Neonatal Intensive Care Units / W. El-Naggar, J. Afifi, D. McMillan et al. // The Pediatric Infectious Disease Journal. – 2019. - Volume 38, Issue 5. – P. 476-480.
12. Ferrieri P. Newborn Sepsis and Meningitis / Patricia Ferrieri, Linda D. Wallen // Avery's Diseases of the Newborn (Tenth Edition), 2018. – P.553-565.e3.
13. Repeated viral meningitis in a newborn / A. Alhazmi, M. Lazrek, E.K. Alidjinou et al. // Journal of NeuroVirology – 2020. – Vol. 26, Issue 1. – P. 1-12.
14. Treatment of *Elizabethkingia meningoseptica* Neonatal Meningitis with Combination Systemic and Intraventricular Therapy / Preetha Joshi, Bhavya

- Shah, Vinay Joshi, Abhaya Kumar, Tanu Singhal // The Indian Journal of Pediatrics. – 2019. - Volume 86. – P. 379–381.
15. Unusual meningitis caused by non-typhoid Salmonella in an Italian infant: a case report / Ficara Monica, Cenciarelli Valentina, Montanari Lisa et al. // Acta Biomedica. – 2019. - №90 (2). – P. 333–338.