

Внебольничный бактериальный менингит:
проблемы диагностики и терапии

Соловей Никита Владимирович

Соловей Никита Владимирович

к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», главный внештатный специалист по инфекционным и паразитарным заболеваниям г. Минска

У спикера нет каких-либо соответствующих финансовых интересов для раскрытия

Актуальность проблемы внебольничного бактериального менингита

- Внебольничный бактериальный менингит (ВБМ) – распространённое инфекционное поражение ЦНС:
 - частота - 2-10 случаев на 100.000 населения
 - 22.000 пациентов в Европе ежегодно
- Поздняя диагностика и неадекватная тактика лечения сопровождаются:
 - **высокой летальностью** (10-25% в развитых странах, до 54-70% в странах с ограниченными ресурсами)
 - **серьезными резидуальными неврологическими и психоорганическими последствиями** вплоть до инвалидизации (5-40% пациентов)

Основные бактериальные возбудители

менингита

Бактерии

Streptococcus pneumoniae

Neisseria meningitidis

Listeria monocytogenes

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Mycobacterium tuberculosis

Streptococcus agalactiae

Cutibacterium acnes

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Pseudomonas aeruginosa

Klebsiella pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Acinetobacter spp.

Классические
проявления
гнойного
менингита,
характерные
изменения в
ЦСЖ

Спирохеты:

B. burgdorferi sensu lato

Treponema pallidum

Leptospira spp.

Риккетсии:

Anaplasma

phagocytophilum

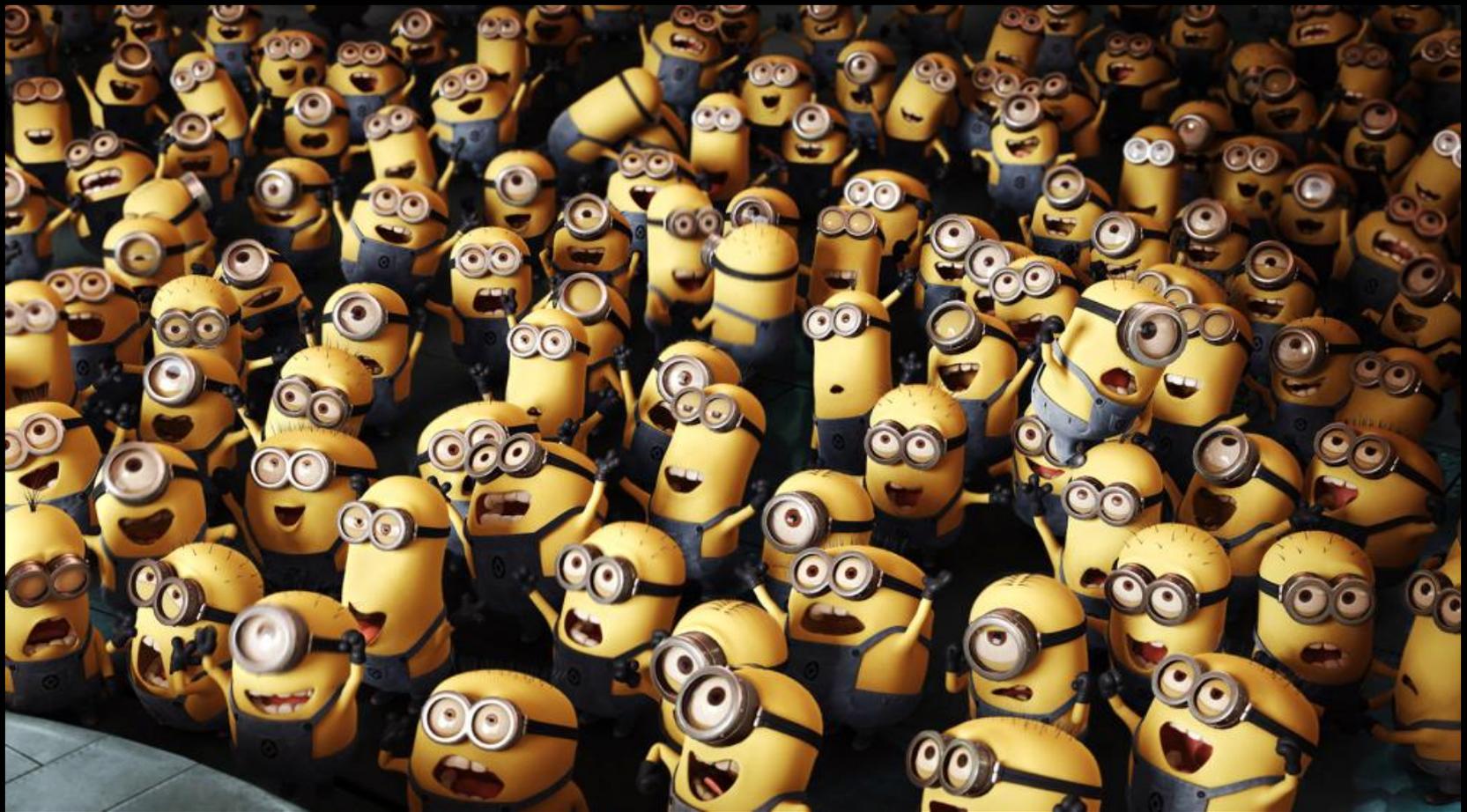
Rickettsia rickettsii

Rickettsia conorii

Rickettsia prowacheki

Ehrlichia spp. и др.

Стертая клиника, асептический
характер ЦСЖ (симулируют
вирусные менингиты)



Аксиома: для каждого локуса инфекции характерен свой хорошо известный и очень ограниченный перечень инфекционных агентов



Кто из микроорганизмов
сегодня чаще всего вызывает
ВНЕБОЛЬНИЧНЫЙ
бактериальный менингит?

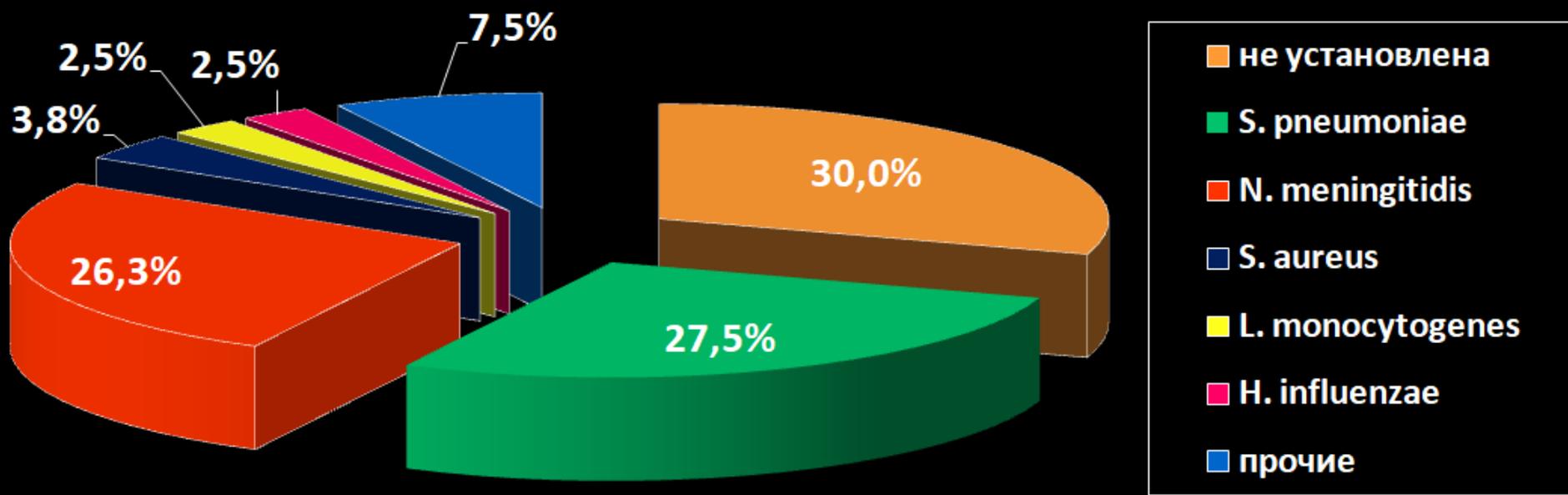
Ключевые возбудители внебольничного бактериального менингита у взрослых

TABLE 2.3. Causative organisms of adult bacterial meningitis

Country	Denmark [25]	Turkey [26]	United Kingdom [27]	Czech Republic [28]	Netherlands [4]	Total
Observation period	1998–2012	1994–2003	1997–2002	1997–2004	2006–2012	
<i>Neisseria meningitidis</i>	42	251	550	75	171	1089 (27%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	92	457	525	82	1001	2157 (53%)
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	2	48	3	56	112 (3%)
<i>Listeria monocytogenes</i>	5	6	48	21	74	154 (4%)
Other	30	68	124	35	291	548 (13%)
Total	172	784	1295	216	1593	4060

- У иммунокомпетентных лиц ведущими возбудителями ВБМ являются *S.pneumoniae* (53%) и *N.meningitidis* (27%)
- Внедрение антипневмококковой вакцинации \Rightarrow \downarrow частота ВБМ, вызванных вакцинными серотипами, \uparrow частота ВБМ, вызванных серотипами, не входящими в состав вакцин
- Менингококковый менингит преимущественно встречается у лиц молодого возраста и вызван *N.meningitidis* серогруппы В
- *L.monocytogenes* – третий по частоте возбудитель ВБМ, ассоциированный с пожилым возрастом и/или иммуносупрессией

ЭТИОЛОГИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА В УЗ «ГКИБ», г. Минск (n=80, 2011-2015 г.г.)



76,8% всех верифицированных ВБМ - *N.meningitidis* + *S.pneumoniae*

Прочие возбудители (по 1 случаю): *Klebsiella pneumoniae*, *Sphingomonas paucimobilis*, *Streptococcus pluraminalium*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus suis*, *Streptococcus porcinus* + *S.simulans*

У всех данных пациентов – наличие эпидемиологически значимых предрасполагающих факторов либо иммуносупрессия!

Этиология бактериального менингита в отсутствие значимой иммуносупрессии определяется **возрастом пациента**

• 0-1 месяц жизни

- Streptococcus agalactiae (стрептококк гр. В)
- Listeria monocytogenes
- Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae и другие энтеробактерии

• 1 месяц – 3 месяца

- Escherichia coli
- Haemophilus influenzae
- Streptococcus pneumoniae
- Neisseria meningitidis
- Listeria monocytogenes

• 3 месяца – 5 лет

- Haemophilus influenzae
- Streptococcus pneumoniae
- Neisseria meningitidis

• 5-50 лет:

- Streptococcus pneumoniae
- Neisseria meningitidis

• старше 50 лет:

- Streptococcus pneumoniae
- Neisseria meningitidis
- Listeria monocytogenes
- Enterobacteriaceae

ВБМ может иметь вторичный характер на фоне имеющихся очагов инфекции в организме

Вторичный ВБМ

до появления клиники менингита - лихорадочно-интоксикационный синдром, проявления риносинусита, отита, мастоидита или пневмонии **в течение нескольких дней-недель** практически всегда ***S.pneumoniae***

Первичный ВБМ:

пациенты чаще поступают в стационар в течение 24-48 ч от развития заболевания клиника (лихорадка, головная боль, прогрессирующее нарушения уровня сознания) появляется внезапно на фоне полного благополучия и быстро нарастает часто ***N.meningitidis***, может быть ***S.pneumoniae***

Важно найти источник инфекции при вторичном ВБМ – **часто не обойтись без хирургического вмешательства** (мастоидит, средний отит, риносинусит)

Диагностический минимум: **Р-графия ОГК + ППН** (всем пациентам); подозрение на мастоидит, сфено- и этмоидит и другие интракраниальные очаги инфекции - КТ черепа и ГМ

У пациента без сознания собираем анамнез у родственников и запрашиваем амбулаторную медицинскую документацию!

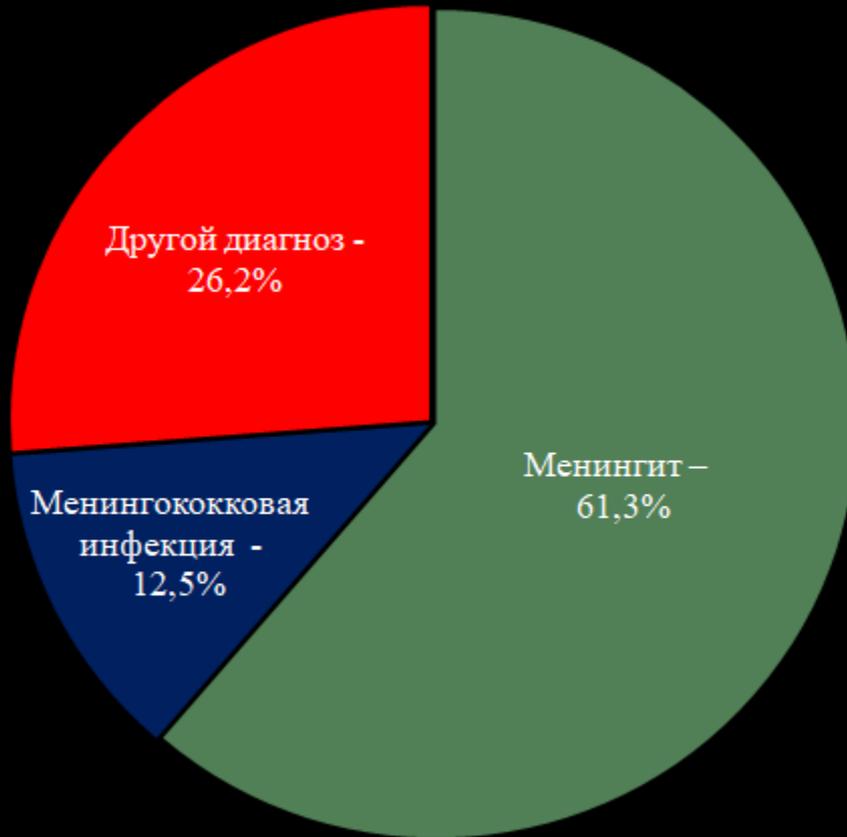
Рецидивирующий бактериальный менингит при наличии ликвореи практически всегда вызван *S.pneumoniae*

- суммарный анализ этиологии бактериального менингита у 102 пациентов с приобретенной ликвореей (тяжелые ЧМТ, оперативные вмешательства)
- бактериологически верифицированные случаи менингита:
 - *S.pneumoniae* – 89%
 - *H.influenzae* – 6%
 - *N.meningitidis* – 4%



Что нам помогает
диагностировать
бактериальный
менингит?

Диагностика внебольничного бактериального менингита на догоспитальном этапе в г.Минске (n=80)



21 пациент (каждый 1/4!) – неверный диагноз догоспитально!

- Острое респираторное заболевание – 13
- Острая кишечная инфекция – 3
- Острый тонзиллит – 2
- Лихорадка неясного генеза – 2
- Рожа - 1

Клиника бактериального менингита



ГОЛОВНАЯ БОЛЬ

+



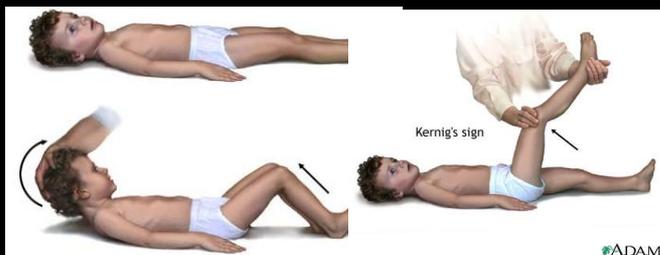
ТОШНОТА / РВОТА

+

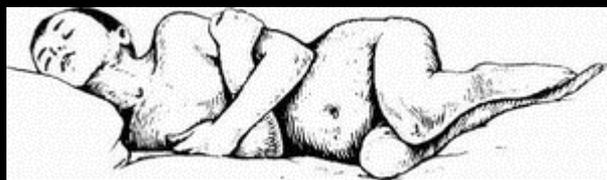


ЛИХОРАДКА

Менингеальная триада



± МЕНИНГЕАЛЬНЫЕ ЗНАКИ



± НАРУШЕНИЕ СОЗНАНИЯ

Ни одно ключевое клиническое проявление ВБМ у взрослых не встречается в 100% случаев!

Страна	Нидерланды	Франция	Испания	Исландия	Дания
Период наблюдения	1998-2002	2001-2004	1996-2010	1975-1994	1989-2010
Число пациентов	696	60	295	119	172
Головная боль	87%	87%	-	-	58%
Тошнота/ рвота	74%	-	45%	-	-
Ригидность затылочных мышц	83%	-	69%	82%	65%
Сыпь	26%	-	20%	52%	-
Лихорадка (>38,0 °C)	77%	93%	95%	97%	87%
Нарушение уровня сознания	69%	30%	54%	66%	68%
Кома	14%	-	7%	13%	16%
Очаговый неврологический дефицит	34%	23%	15%	-	21%
Лихорадка + ригидность затылочных мышц + нарушение уровня сознания	44%	-	41%	51%	45%

Диагностическая значимость объективных менингеальных знаков при ВБМ

	Thomas ⁵ (n=297)		Uchihara ⁶ (n=54)		Waghdhare ⁷ (n=190)		Combined			
	Meningitis*	No meningitis	Meningitis†	No meningitis	Meningitis*	No meningitis	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Neck stiffness	24/80 (30%)	69/217 (32%)	5/34 (15%)	0/20 (0%)	39/99 (39%)	27/91 (30%)	31%	71%	41%	61%
Kernig's sign	3/66 (5%)	8/171 (5%)	3/34 (9%)	0/20 (0%)	14/99 (14%)	7/91 (8%)	11%	95%	60%	60%
Brudzinski's sign	3/66 (5%)	8/170 (5%)	NA	NA	11/99 (11%)	6/91 (7%)	9%	95%	50%	62%

Data are number of cases in which each clinical finding was present out of total number of cases in each group (%). PPV=positive predictive value. NPV=negative predictive value. NA=not assessed. *Meningitis was defined as cerebrospinal fluid white blood cell count ≥ 6 cells per μL . †Meningitis was defined as cerebrospinal fluid white blood cell count ≥ 5 cells per μL .

Table 1: Test characteristics of clinical findings in adults with suspected meningitis

Ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского обладают низкой диагностической точностью для выявления пациентов с менингитом.

Отсутствие объективных менингеальных знаков НЕ ПОЗВОЛЯЕТ ИСКЛЮЧИТЬ вероятность ВБМ – для уточнения окончательного диагноза выполняем люмбальную пункцию (ключевой метод диагностики!)

Противопоказания к выполнению ЛП

Класс А

Настоятельно **рекомендуется выполнить нейровизуализационное исследование перед выполнением ЛП** у пациентов с:

- Очаговым неврологическим дефицитом (исключая парезы черепных нервов)
- Впервые возникшими судорогами
- Выраженным нарушением уровня сознания (ШКГ<10)
- Тяжелым иммунодефицитным состоянием

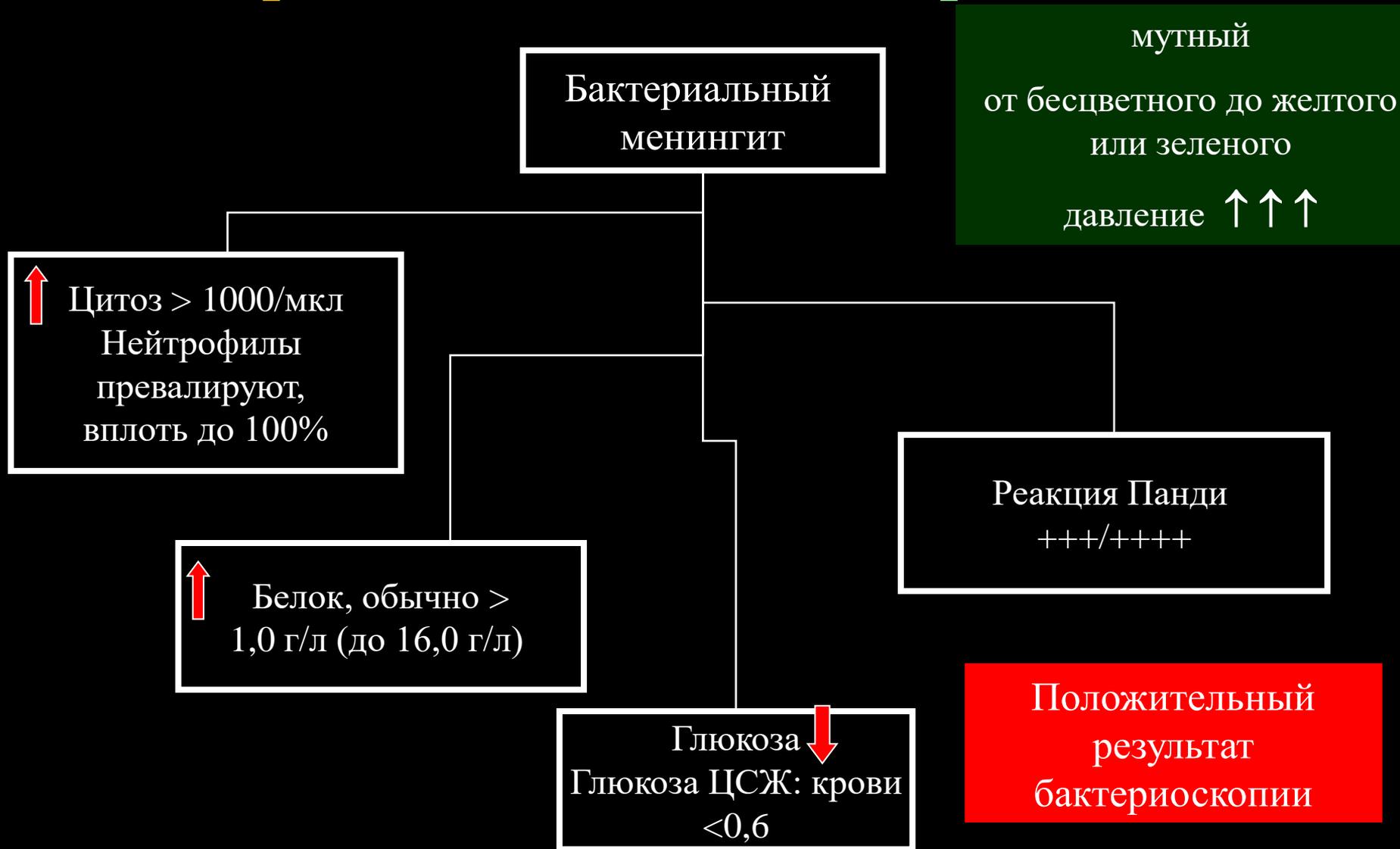
У пациентов, не имеющих вышеперечисленных признаков, выполнение нейровизуализации перед ЛП не рекомендуется

- Другие (относительные) противопоказания к выполнению ЛП:
 - Тяжелые расстройства коагуляции
 - Инфекция в области предполагаемой ЛП
 - Нестабильность гемодинамики (септический шок)

ЛП – лечебно-диагностическая манипуляция с низким риском осложнений

	Частота (%)	Характеристики исследования	Число участников
Боль в спине	15% (от 2 до 61%)	Мета-анализ исследований атравматических против стандартных игл	5451
Ирритация нервного корешка	11% (от 2 до 40%)		1496
Поступункционная головная боль	7% (от 1 до 50%)		24.903
Дислокация ГМ	3-7%	Мета-анализ клинических характеристик и исходов у пациентов с абсцессом мозга; ретроспективное исследование пациентов с ВБМ	1030 пациентов с абсцессом мозга, 296 пациентов с ВБМ
Вторичный бактериальный менингит	< 0,1%	Серии случаев и единичные случаи	179 пациентов
Спинальная гематома	Неизвестна	Единичные случаи	21 пациент
Тромбоз церебральных венозных синусов	Неизвестна	Единичные случаи	52 пациента

Патологические изменения в ЦСЖ, как правило, имеющиеся при ВБМ



Из каждого правила есть исключения...

- 146 новорожденных с неонатальным менингитом, вызванным *S.agalactiae* – **нормальная ЦСЖ у 6%**

Georget-Bouquinet E. et al. Arch Pediatr 2008; 15 (Suppl. 3): S126

- 95 новорожденных с бактериологически верифицированным менингитом – **плейоцитоз ЦСЖ < 3/мкл у 10%**, медиана плейоцитоза 6/мкл, 25-75 процентиля – 2-15/мкл

Garges H. et al. Pediatrics 2006; 117:1094

- 258 пациентов с позитивной культурой ЦСЖ на *N.meningitidis* – **5 пациентов не имели изменений ЦСЖ**

Heckenberg S. et al. Medicine (Baltimore) 2008; 87:185

- 153 пациента с позитивной культурой ЦСЖ на *S.pneumoniae* – **у 5% плейоцитоз ЦСЖ < 10/мкл**, у 17% - < 100/мкл

Ostergaard C. et al. BMC Infect Dis 2005; 5:93

Уровень 2 Как у детей, так и у взрослых показано, что классические характеристики (повышенный уровень белка, сниженный уровень глюкозы, плейоцитоз ЦСЖ) бактериального менингита присутствуют у $\geq 90\%$ пациентов.
Полностью нормальный состав ЦСЖ может встречаться, но очень редко

Подозрение на начальный период менингита
Новорожденные, пожилые пациенты
Лица с иммуносупрессией



Микробиологически исследуем ЦСЖ даже при кажущемся нормальном характере ЦСЖ
Не ориентируемся на визуальные характеристики ЦСЖ!

Лабораторные возможности уточнения этиологии бактериального менингита

- Бактериоскопия ЦСЖ с окраской по Граму
 - Бактериологический посев ЦСЖ
 - Бактериологический посев крови
- Всегда обязательны!
- ПЦР ЦСЖ (в том числе мультиплекс в закрытом контуре)
 - Определение АГ в ЦСЖ (ИХА и др.)
 - +/- биомаркеры (лактат ЦСЖ, прокальцитонин крови)

Класс А

У пациентов с предполагаемым бактериальным менингитом **СТРОГО РЕКОМЕНДУЕТСЯ** определить число лейкоцитов ЦСЖ, концентрацию белка и глюкозы, а также выполнить **бактериологический посев ЦСЖ и бактериоскопию с окраской по Граму**

Бактериологический посев ЦСЖ



- 2,0-2,5 мл ЦСЖ (больше – лучше)
- Оптимально – в особый ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ флакон для гемокультуры, при отсутствии флакона – в стерильную пробирку без консервантов (!) с пробкой
- Транспортировка в лабораторию – как можно раньше
- До транспортировки в лабораторию флакон для гемокультиватора храним при комнатной температуре (!!!), стерильную пробирку – в термостате при 37*С
- Бактериоскопию из флакона для гемокультиватора сделать НЕВОЗМОЖНО

- Среди 875 пациентов с ВБМ **ПОЗИТИВНОСТЬ культурального исследования ЦСЖ – 85%**:
 - 96% для *H.influenzae*
 - 87% для *S.pneumoniae*
 - 82% для *N.meningitidis*
- Чувствительность метода снижается при введении антибиотика до выполнения ЛП

Гемокультура обязательна при подозрении на ВБМ!



- Позитивность гемокультуры при ВБМ определяется этиологически значимым микроорганизмом и достигает:
 - 50-90% для *H.influenzae*
 - 40-60% для *N.meningitidis*
 - 75% для *S.pneumoniae*

Brouwer M. et al. Clin Microbiol Rev 2010; 23:467

- Продуктивность исследования гемокультуры снижается ~ на 20%, если перед забором образца пациент получал антибактериальную терапию

Nigrovic L. et al. Pediatrics 2008; 122:726

10 мл крови из периферической вены в каждую пробирку, до транспортировки в лабораторию – хранить при комнатной температуре!

Класс
А

У пациентов с предполагаемым ВБМ **НАСТОЯТЕЛЬНО РЕКОМЕНДУЕТСЯ** **выполнить** исследование гемокультуры перед назначением первой дозы антибиотика.

ИХА ЦСЖ на антиген *S.pneumoniae* может быть полезным методом диагностики пневмококковых менингитов



450 детей с предполагаемым ВБМ:

- 100% чувствительность и специфичность теста при диагностике *S.pneumoniae* менингита
- Тест позволил идентифицировать на 30% случаев больше по сравнению с культуральным исследованием

Saha S. et al. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:1093

Результат –
через 15 минут
от начала
исследования
Может

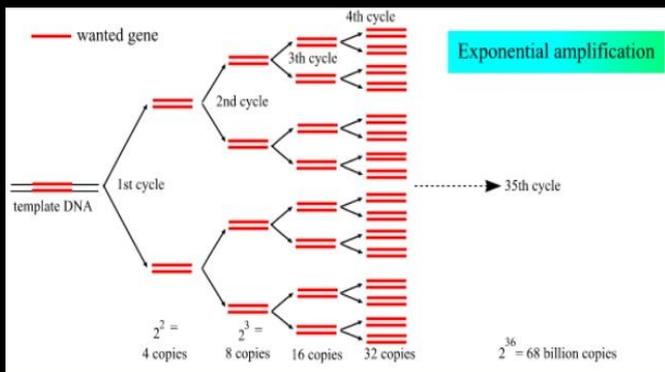
выполняться в
любых условиях
(даже на уровне
приемного
отделения)

1179 детей с предполагаемым ВБМ, Бангладеш:

- Чувствительность теста 98,6%, специфичность 99,3%
- Иммунохроматографическое исследование ЦСЖ обладало лучшей чувствительностью по сравнению с культуральным исследованием и латекс-агглютинацией ЦСЖ

Moisi J. et al. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (Suppl. 2): S49

ПЦР ЦСЖ и крови позволяет расшифровать большинство случаев внебольничного бактериального менингита и является «золотым стандартом» диагностики нейроинфекций сегодня



Великобритания, 57% (1099/1925) инвазивных менингококковых инфекций подтверждено только ПЦР

Heinsbroek E. et al. J Infect 2013; 67:385

- Наиболее чувствительный и специфичный метод расшифровки бактериальных нейроинфекций
- Ценность ПЦР ЦСЖ особенно высока у пациентов, получавших в/в антибактериальную терапию до выполнения ЛП (для положительного результата ПЦР не важна жизнеспособность возбудителя, ПЦР детектирует генетический материал МО в течение 7 дней от начала АБТ)
- Ограничение ПЦР: может детектировать только определенный заранее спектр возбудителей, не можем определять их чувствительность к антибиотикам

Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis

Huy et al. *Critical Care* 2010, **14**:R240

Nguyen T Huy¹, Nguyen TH Thao², Doan TN Diep^{2,3}, Mihoko Kikuchi^{1,4}, Javier Zamora⁵, Kenji Hirayama^{1,4,6*}

- 25 исследований, 1692 пациента с менингитом
- Чувствительность 93% (95% ДИ 89-96%)
- Специфичность 96% (95% ДИ 93-98%)

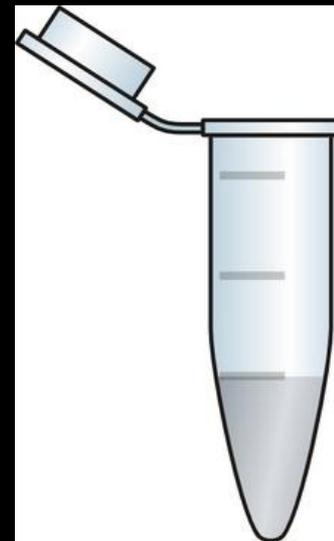
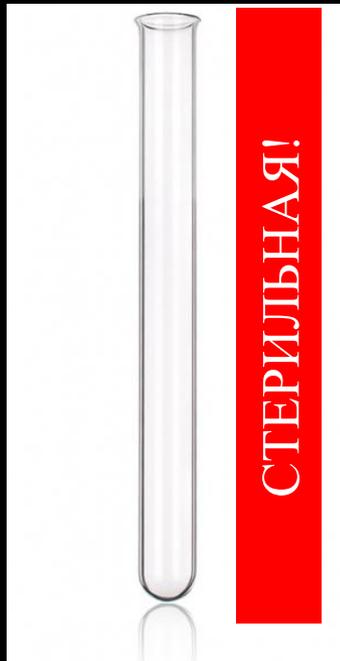
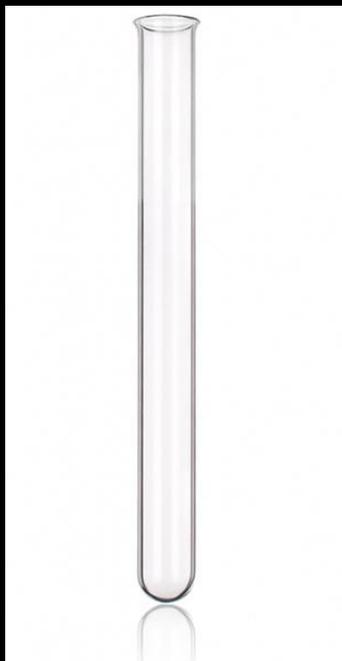
Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: A meta-analysis[☆]

Journal of Infection (2011) **62**, 255–262

Ken Sakushima^{a,b,*}, Yasuaki Hayashino^b, Takehiko Kawaguchi^c,
Jeffrey L. Jackson^d, Shunichi Fukuhara^b

- 31 исследование, 1885 пациентов с менингитом
- Чувствительность 97% (95% ДИ 95-98%)
- Специфичность 94% (95% ДИ 93-96%)

Таким образом, при выполнении ЛП у пациента с предполагаемым ВБМ необходимо комплексное исследование образца ЦСЖ



2,0 мл –
плеоцитоз и его
раскладка,
уровень белка,
ГЛЮКОЗЫ

0,5 мл –
бактериоскопия с
окраской по Граму,
ИХА на АГ
S. pneumoniae (при
необходимости – скопия
на криптококк, латекс-тест
на АГ-криптококка и т.д.)

2,0-2,5 мл –
бактериологический
ПОСЕВ (при отсутствии
флаконов для
гемокультиватора – в
обычную стерильную
пробирку)

1,0 мл –
пробирка типа
эппендорф –
ПЦР (до
транспортировки
– хранение в
условиях
холодильника)

Прокальцитонин сыворотки крови для диагностики бактериального менингита

The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis

J. Vikse et al. / International Journal of Infectious Diseases 38 (2015) 68–76

Jens Vikse, Brandon Michael Henry*, Joyeeta Roy, Piravin Kumar Ramakrishnan, Krzysztof A. Tomaszewski, Jerzy A. Walocha

- 9 исследований, 725 пациентов
- Чувствительность и специфичность ПКТ сыворотки крови для ВБМ 0,90 (95% ДИ 0,84-0,94) и 0,98 (95% ДИ 0,97-0,99), соответственно
- Диагностическая ценность ПКТ значительно превосходит СРБ для дифференциации между бактериальным и вирусным менингитом

Diagnostic Accuracy of Procalcitonin in Bacterial Meningitis Versus Nonbacterial Meningitis

A Systematic Review and Medicine • Volume 95, Number 11, March 2016

Ting-Ting Wei, MM, Zhi-De Hu, MM, Bao-Dong Qin, MM, Ning Ma, MM, Qing-Qin Tang, MM,

- 22 исследования, 2058 пациентов
- Чувствительность и специфичность ПКТ сыворотки крови для ВБМ 0,95 (95% ДИ 0,89-0,97) и 0,97 (95% ДИ 0,89-0,99), соответственно

- **Все пациенты с менингитом должны быть обследованы на ВИЧ**
- Все пациенты с двумя и более эпизодами пневмококкового или менингококкового менингита должны пройти соответствующее иммунологическое обследование
- Все пациенты, у которых в семейном анамнезе более одного случая менингококковой инфекции, должны пройти соответствующее иммунологическое обследование

The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults[☆]



Антибактериальная терапия внебольничного бактериального менингита

Время введения первой дозы антибиотика при ВБМ

- 2 проспективных и 6 ретроспективных исследований, оценивающих эффект времени первого введения АБ на клинические исходы при ВБМ
- Вывод всех работ: **задержка назначения АБ при ВБМ строго коррелирует с вероятностью неблагоприятного исхода**

Aronin S. et al. Ann Intern Med 1998; 129:862

Proulx N. et al. QJM 2005; 98:291

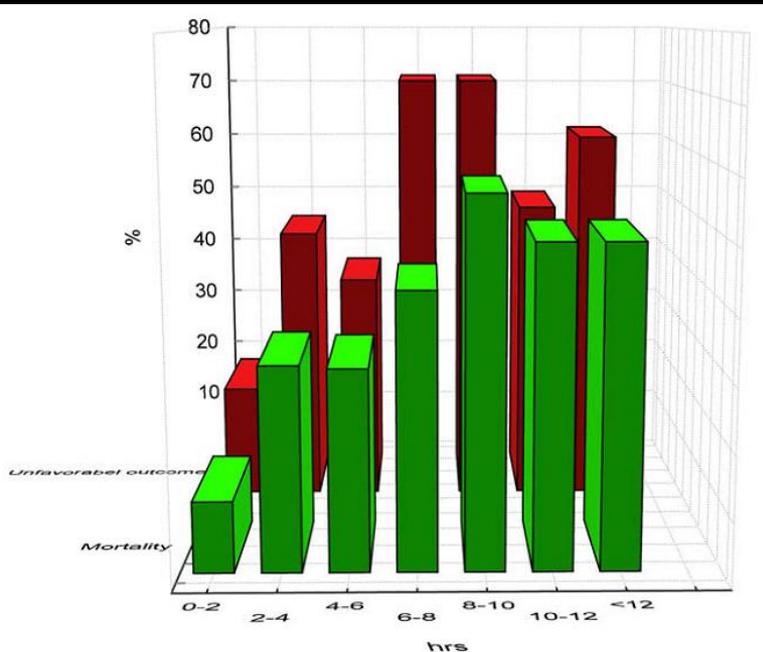


Figure 2 Rate of mortality and unfavourable outcome according to the treatment delay in time interval in acute bacterial meningitis.

Table 3 Multivariate analysis of unfavourable outcome in adult bacterial meningitis ($n = 113$)

Independent variable	OR	95% CI	<i>p</i> value
AB ^a delay	1.09/h	1.01–1.19	0.035
Risk factors ^b	1.55	0.997–2.41	0.052
Coma	1.58	0.88–2.86	0.13
No steroid therapy	1.52	0.82–2.79	0.18
Non-meningococcal	2.07	0.69–6.18	0.19
Age	1.02/year	0.99–1.48	0.19

^a AB = antibiotic.

^b Malignancy, diabetes or alcoholism.

Класс
А

Настоятельно рекомендуется **начать антибактериальную терапию как можно раньше** у пациентов с ВБМ.

Время до введения антибиотика не должно превышать 1 часа.

Если выполнение ЛП задерживается, например, вследствие КТ, эмпирическая терапия должна быть инициирована немедленно на основании клинического предположения, даже если окончательный диагноз не установлен.

Принцип рациональной АБТ внебольничного бактериального менингита - «4 D»



Right Drug
Правильный
антибиотик

Right Dose
Правильная доза

Right Delivery
Правильный режим
введения

Duration
Длительность
терапии

Эмпирическая антибактериальная терапия ВБМ определяется:

Возрастом пациента

Эпидемиологией
антибиотикорезистентности
ключевых возбудителей ВБМ в
регионе

Сопутствующей патологией,
иммуносупрессивным
состоянием или другими
факторами, потенциально
меняющими этиологию ВБМ

Эмпирическая антибактериальная терапия ВБМ

Группа пациентов	Стандартная терапия		Режимы дозирования
	<i>S. pneumoniae</i> со сниженной чувствительностью к пенициллину	<i>S. pneumoniae</i> с природной чувствительностью к пенициллину	
Взрослые от 18 до 50 лет	Цефотаксим или цефтриаксон + ванкомицин или рифампицин	Цефотаксим или цефтриаксон	Цефтриаксон 2 г каждые 12 ч Цефотаксим 2,0 г каждые 4-6 ч Ванкомицин 15-20 мг/кг каждые 8 ч до достижения остаточной сывороточной концентрации 15-20 мкг/мл
Взрослые старше 50 лет или от 18 до 50 лет + факторы риска <i>L. monocytogenes</i>	Цефотаксим или цефтриаксон + ванкомицин или рифампицин + ампициллин или пенициллин	Цефотаксим или цефтриаксон + ампициллин или пенициллин	Рифампицин 300 мг каждые 12 ч Ампициллин 2 г каждые 4 ч

Варианты антибактериальной терапии ВБМ при неизвестной этиологии процесса

Риск *L.monocytogenes*
отсутствует

цефтриаксон 2,0 г каждые 12
ч в/в ИЛИ цефотаксим 2,0 г
каждые 4 ч в/в

+

рифампицин 300 мг каждые
12 ч в/в ИЛИ
ванкомицин 15-20 мг/кг
каждые 8 ч в/в

Имеется риск листериозного
менингита

цефтриаксон 2,0 г каждые 12 ч в/в
ИЛИ цефотаксим 2,0 г каждые 4 ч
в/в

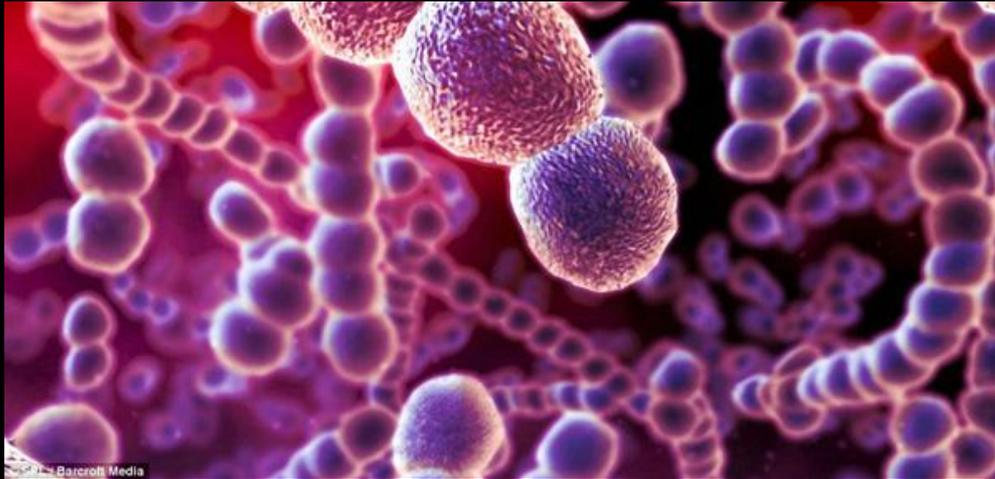
+

рифампицин 300 мг каждые 12 ч
в/в ИЛИ
ванкомицин 15-20 мг/кг каждые 8
ч в/в

+

ампициллин 2,0 г каждые 4 ч в/в
ИЛИ

ко-тримоксазол 5 мг/кг (по
триметоприму) каждые 6-8 ч per os



S. pneumoniae

Резистентность *S. pneumoniae*, выделенных из ЦСЖ, в Российской Федерации в 2014-2017 гг. (n=24)

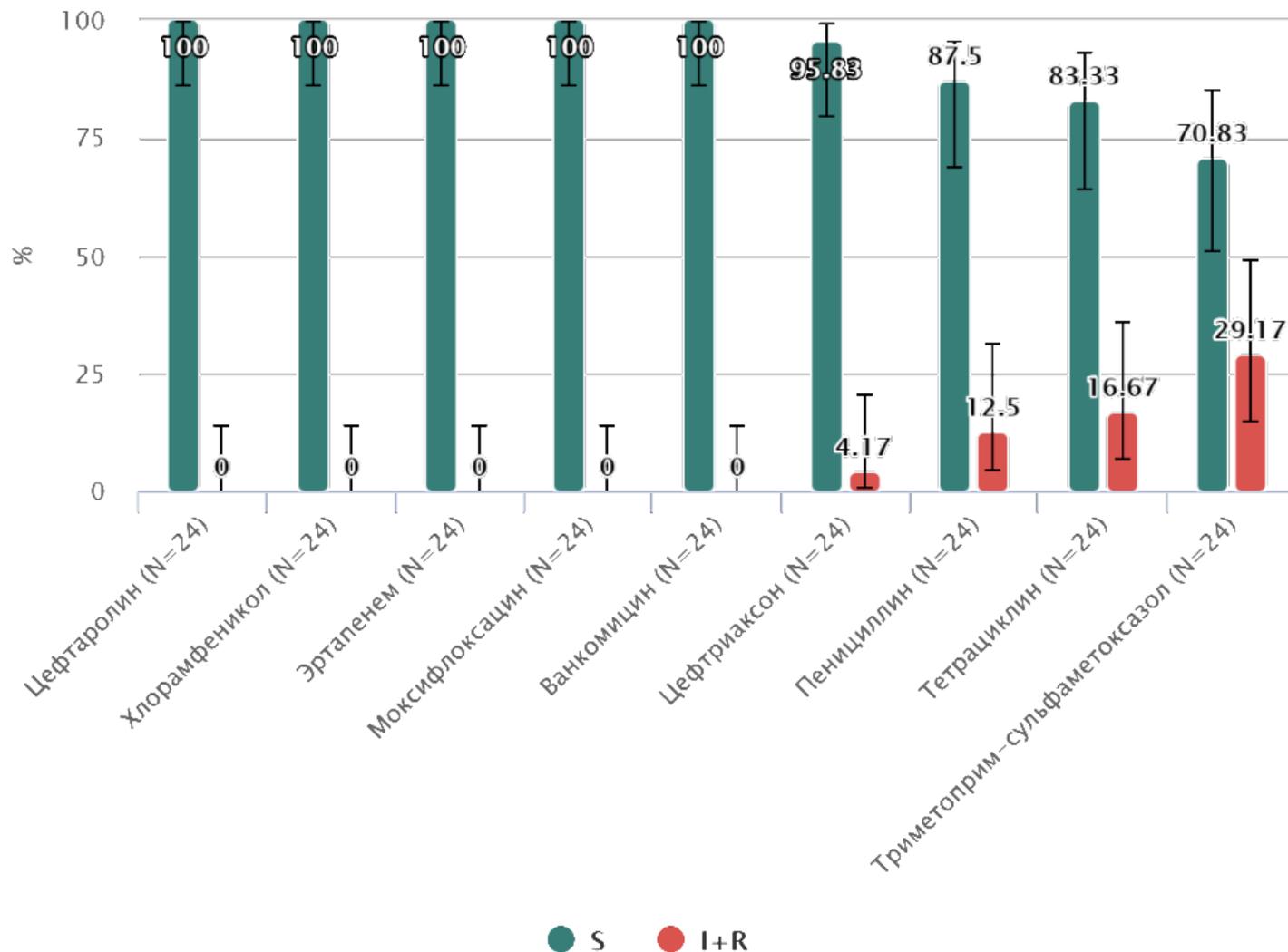


Table 1
Antimicrobial susceptibility testing results for the multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* strain BLR/CSF/385/2015.

Antimicrobial agent	MIC (mg/L) [Interpretation]	CLSI breakpoints (S/R)
Benzylpenicillin	4 [R]	≤0.06/≥0.125
Ampicillin	8	N/A
Amoxicillin	8	N/A
Cefuroxime	16	N/A
Cefotaxime	2 [R]	≤0.5/≥2
Ceftriaxone	2 [R]	≤0.5/≥2
Cefepime	2 [R]	≤0.5/≥2
Meropenem	1 [R]	≤0.25/≥1
Ertapenem	2	N/A
Levofloxacin	1 [S]	≤2/≥8
Moxifloxacin	0.125 [S]	≤1/≥4
Ofloxacin	2 [S]	≤2/≥8
Sparfloxacin	0.25	N/A
Vancomycin	0.5 [S]	≤1/-
Erythromycin	≥512 [R]	≤0.25/≥1
Clindamycin	128 [R]	≤0.25/≥1
Tetracycline	16 [R]	≤1/≥4
Doxycycline	4 [R]	≤0.25/≥1
Linezolid	0.5 [S]	≤2/-
Chloramphenicol	4 [S]	≤4/≥8
Rifampicin	0.064 [S]	≤1/≥4
SXT ^a	16 (304) [R]	≤0.5 (9.5)/≥4 (76)

MIC, minimum inhibitory concentration; CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute; S, susceptible; R, resistant; N/A, not available; SXT, trimethoprim/sulfamethoxazole.

^a Trimethoprim/sulfamethoxazole (SXT) in the ratio 1:19. Breakpoints are the trimethoprim concentration (with the sulfamethoxazole concentration in parenthesis).

Currently, third-generation cephalosporins are the mainstay agents for the empirical treatment of invasive pneumococcal infections. Although Belarus is usually considered a country with a low prevalence of MDR *S. pneumoniae* strains and without a tendency for the wide circulation of penicillin-resistant strains [5], this case demonstrates the need for high clinical suspicion in adults with community-acquired meningitis who do not respond to traditional antibacterial therapy.

The emergence of MDR ceftriaxone-resistant invasive pneumococci belonging to the international clonal complexes requires the functioning of a qualitative microbiological surveillance system in Belarus, especially before the introduction of PCV mass immunisation.

Ethical approval

Not required.

References

- [1] van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(Suppl. 3):S37–62.
- [2] Golden AR, Rosenthal M, Fultz B, Nichol KA, Adam HJ, Gilmour MW, et al. Characterization of MDR and XDR *Streptococcus pneumoniae* in Canada, 2007–13. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:2199–202.
- [3] Crowther-Gibson P, Cohen C, Klugman KP, de Gouveia L, von Gottberg A. Group for Enteric, Respiratory, and Meningeal Disease Surveillance in South Africa (GERMS-SA). Risk factors for multidrug-resistant invasive pneumococcal disease in South Africa, a setting with high HIV prevalence, in the prevaccine era from 2003 to 2008. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5088–95.
- [4] Kim I, McGee L, Tomczyk S, Beall B. Biological and epidemiological features of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* in pre- and post-conjugate vaccine eras: a United States perspective. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:525–52.
- [5] Karpov I, Kachanka A. Nasopharyngeal carriage and antimicrobial resistance in isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Belarus. 26th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID). Basel, Switzerland: ESCMID; 2016.

Alexander Davydov
Mikita Salavei
Leonid Titov
Igor Karpov*

Department of Microbiology, Virology and Immunology, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Laboratory for Clinical and Experimental Microbiology, The Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

Department of Infectious Diseases, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Laboratory for Clinical and Experimental Microbiology, The Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

Department of Infectious Diseases, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

* Corresponding author.

E-mail address: igorkarpov57@mail.ru (I. Karpov).

First report of ceftriaxone-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis in Belarus

Этиотропная терапия внебольничного пневмококкового бактериального менингита

Микроорганизм	Терапия выбора	Альтернативная терапия	Длительность терапии
<i>S. pneumoniae</i>			
Чувствительный к пенициллину (МПК < 0,1 мкг/мл)	Пенициллин или амоксициллин/ ампициллин	Цефтриаксон, цефотаксим, хлорамфеникол	10-14 дней
Резистентный к пенициллину (МПК > 0,1 мкг/мл), чувствительный к цефалоспорином III поколения (МПК < 2 мкг/мл)	Цефтриаксон или цефотаксим	Цефепим, меропенем, моксифлоксацин ^b	
Резистентный к цефалоспорином III поколения (МПК ≥ 2 мкг/мл)	Ванкомицин + рифампицин, или ванкомицин + цефтриаксон или цефотаксим, или рифампицин + цефтриаксон или цефотаксим	Ванкомицин + моксифлоксацин, линезолид	

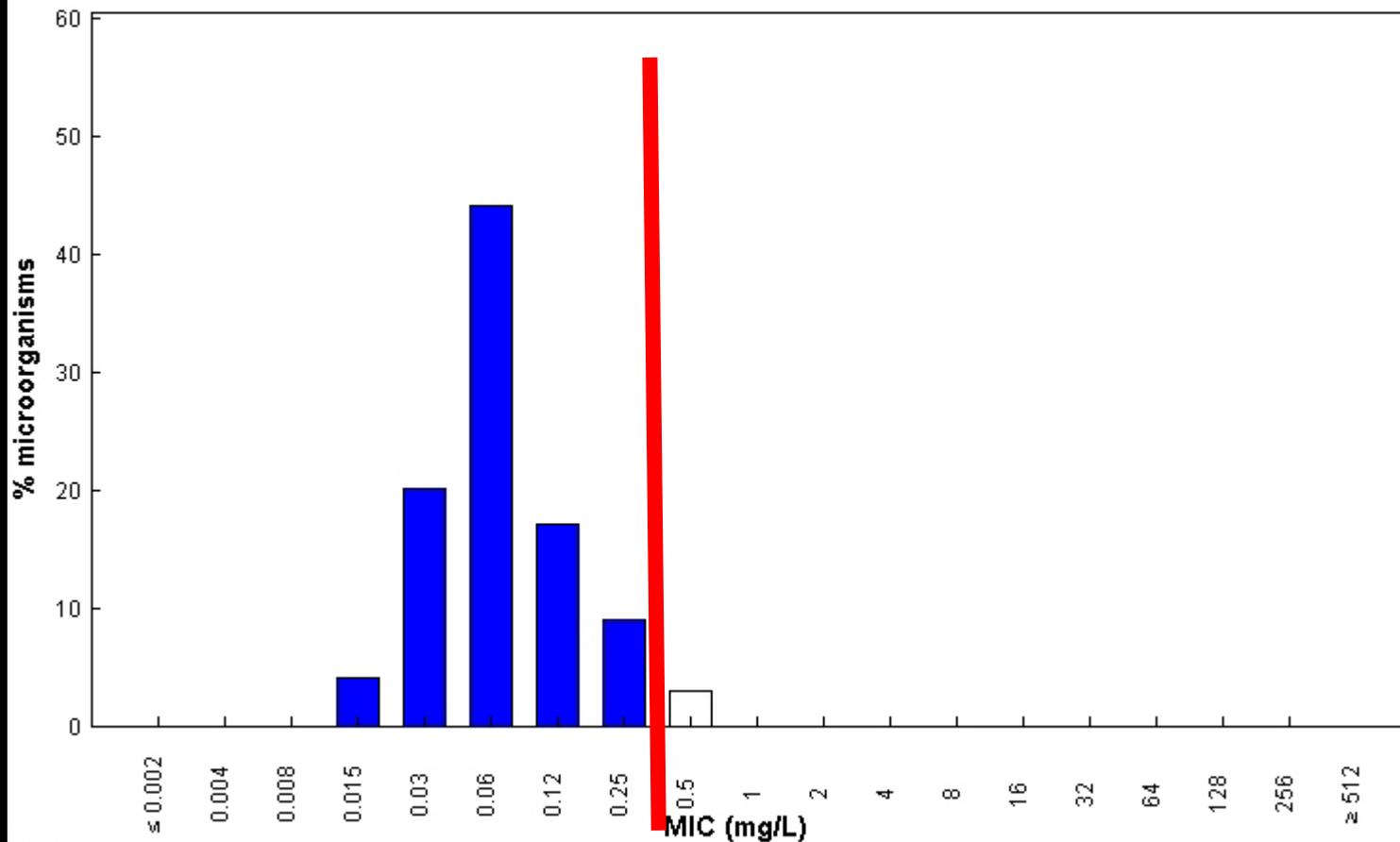


N.meningitidis

Резистентность *N.meningitidis* к бензилпенициллину в Европе: минимальный уровень

Benzylpenicillin / *Neisseria meningitidis*
International MIC Distribution - Reference Database 2018-03-27

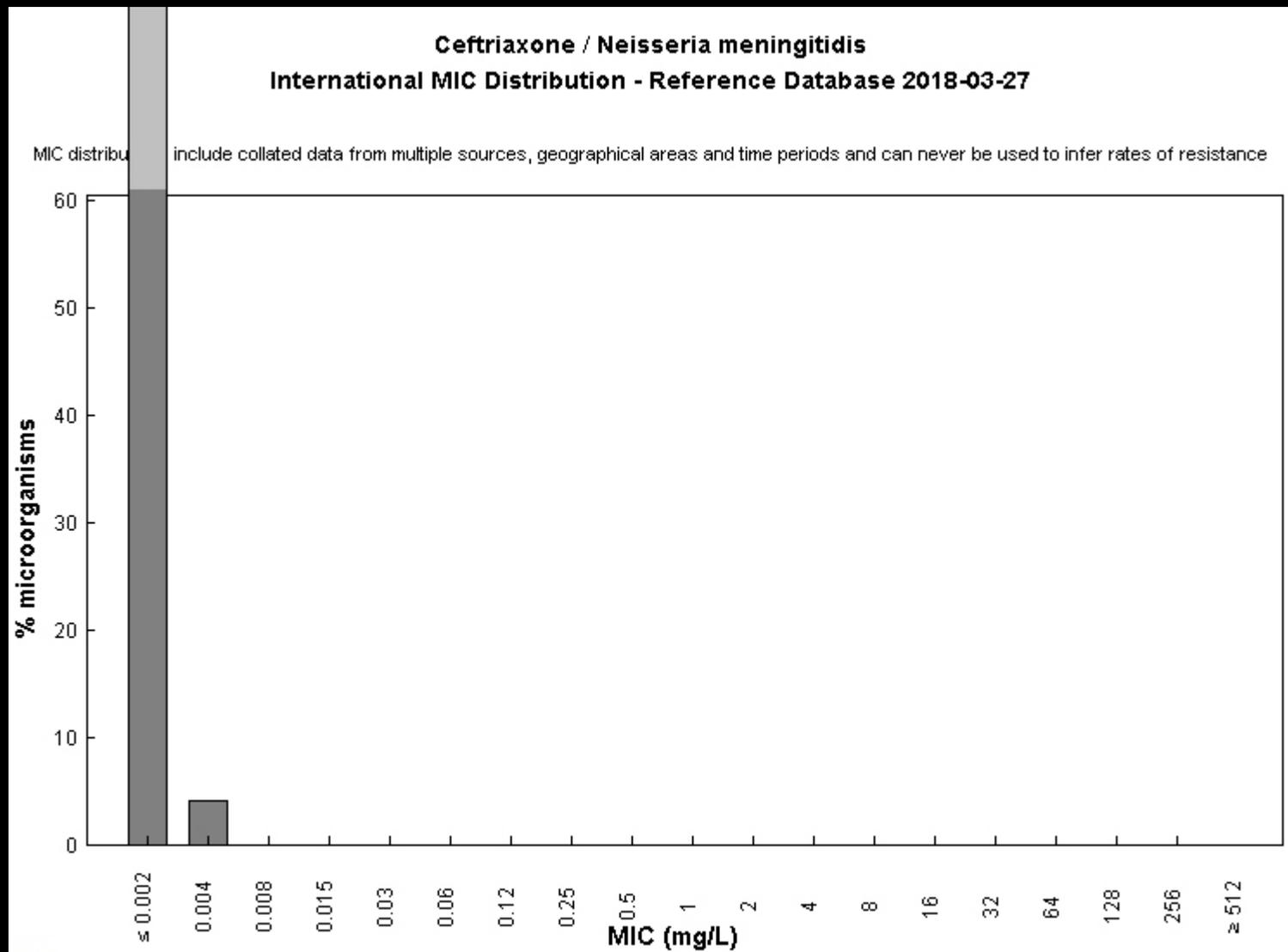
MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance



MIC
Epidemiological cut-off (ECO): 0.25 mg/L
Wildtype (WT) organisms: ≤ 0.25 mg/L

3806 observations (16 data sources)

Резистентность *N.meningitidis* к цефтриаксону в Европе: отсутствует



MIC
Epidemiological cut-off (ECOFF): -
Wildtype (WT) organisms:

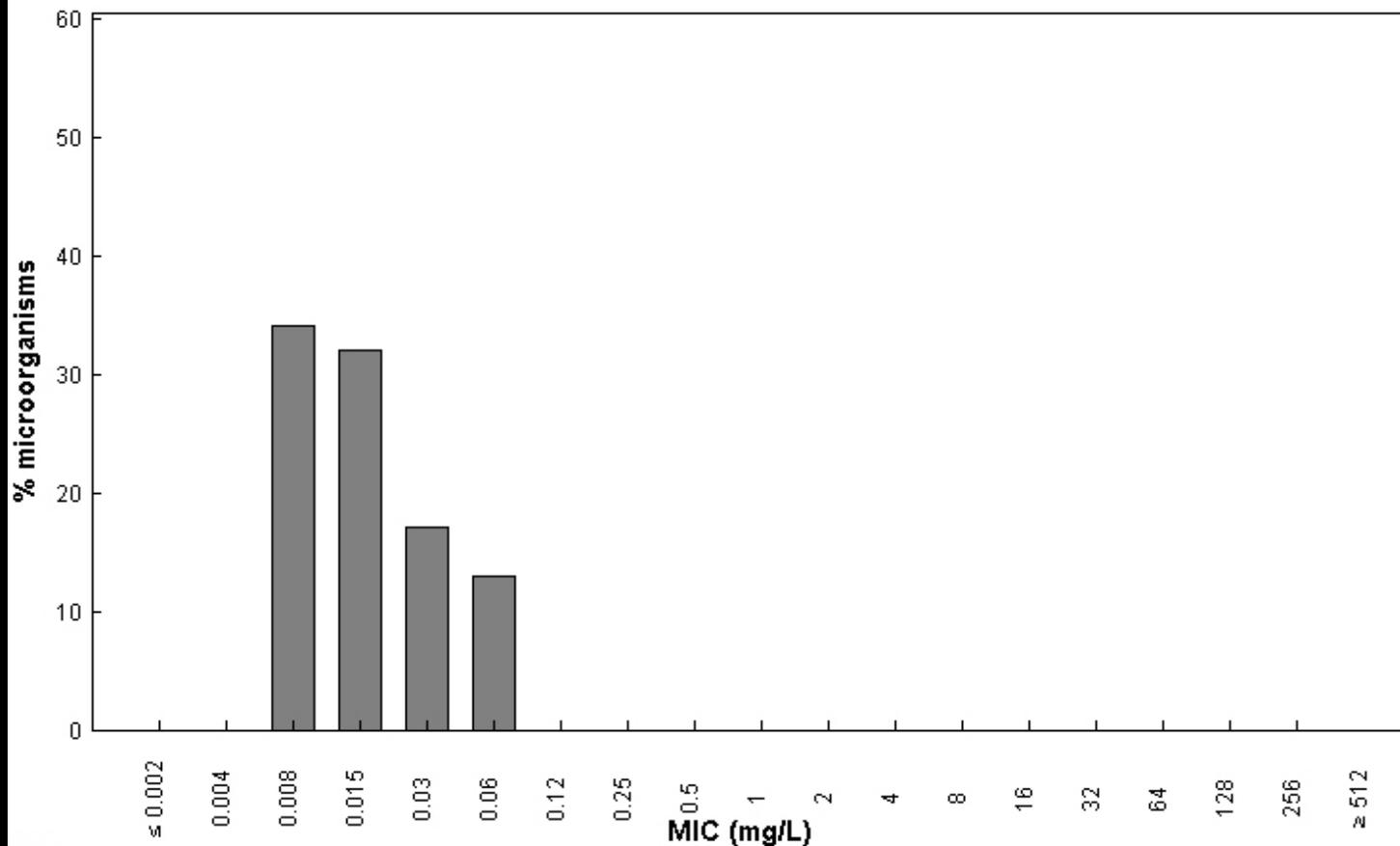
319 observations (3 data sources)

EUCAST 2018

Резистентность *N.meningitidis* к меропенему в Европе: отсутствует

Meropenem / *Neisseria meningitidis*
International MIC Distribution - Reference Database 2018-03-27

MIC distributions include collated data from multiple sources, geographical areas and time periods and can never be used to infer rates of resistance

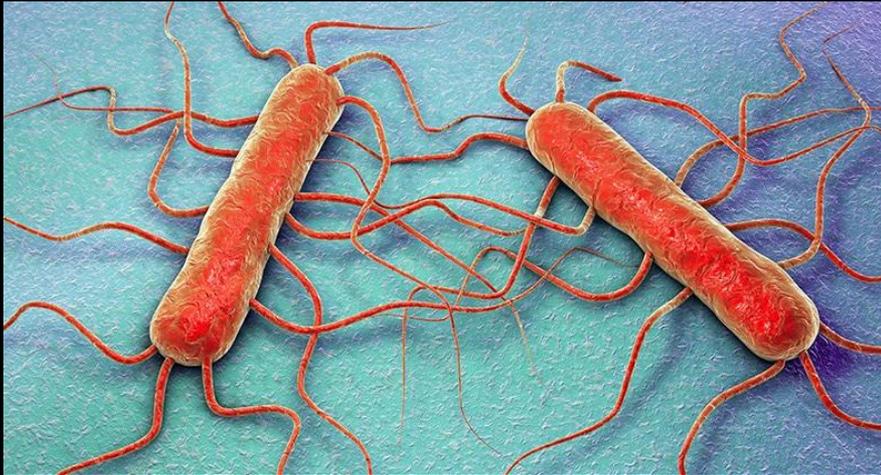


MIC

Epidemiological cut-off (ECOFF): -

Wildtype (WT) organisms:

301 observations (2 data sources)



L.monocytogenes

Факторы риска инвазивного листериоза

- новорожденные до 3 месяцев, взрослые старше 50 лет
- хроническое злоупотребление алкоголем
- неконтролируемый сахарный диабет
- солидные злокачественные опухоли и гемобластозы
- трансплантация внутренних органов
- иммуносупрессивные состояния (прежде всего, медикаментозные – длительный прием цитостатиков, ингибиторов ФНОα, ГКС, в меньшей степени ВИЧ)
- цирроз печени
- терминальная хроническая почечная недостаточность
- системные заболевания соединительной ткани
- гемохроматоз



Терапия нейролистериоза: общие принципы

- *L. monocytogenes* ПРИРОДНО РЕЗИСТЕНТНА к цефалоспорином всех поколений \Rightarrow у всех пациентов с внебольничным бактериальным менингитом младше 3 месяцев и старше 50 лет, пациентов с факторами риска инвазивного листериоза добавляем антибиотик с антилистериозной активностью
- Лекарственные средства выбора: ампициллин \pm гентамицин, альтернатива – пенициллин \pm гентамицин, котримоксазол, меропенем, линезолид, моксифлоксацин
- Менингиты и менингоэнцефалиты – терапия не менее 3 недель, ромбэнцефалиты и абсцессы мозга – не менее 6 недель с последующим МРТ-контролем

Принцип рациональной АБТ ВБМ - «4 D»



Right Drug
Правильный
антибиотик

Right Dose
Правильная доза

Right Delivery
Правильный режим
введения

Duration
Длительность
терапии

Клиническая эффективность терапии ВБМ достижима только при использовании **адекватных суточных доз антибиотиков** (это жизненно важно для пациента!!!)

Препарат	Суточная доза, в/в	Интервалы между введениями, ч
Бензилпенициллин	24 млн ЕД	4
Ампициллин	12 г	4
Цефотаксим	12 г	6
Цефтриаксон	4 г	12
Меропенем	6 г	8
Хлорамфеникол	4 г	6
Ванкомицин	15-20 мг/кг	8
Ко-тримоксазол	15-20 мг/кг (по триметроприму)	6-12

Adaptation of high-dose ceftriaxone administration scheme to the renal function



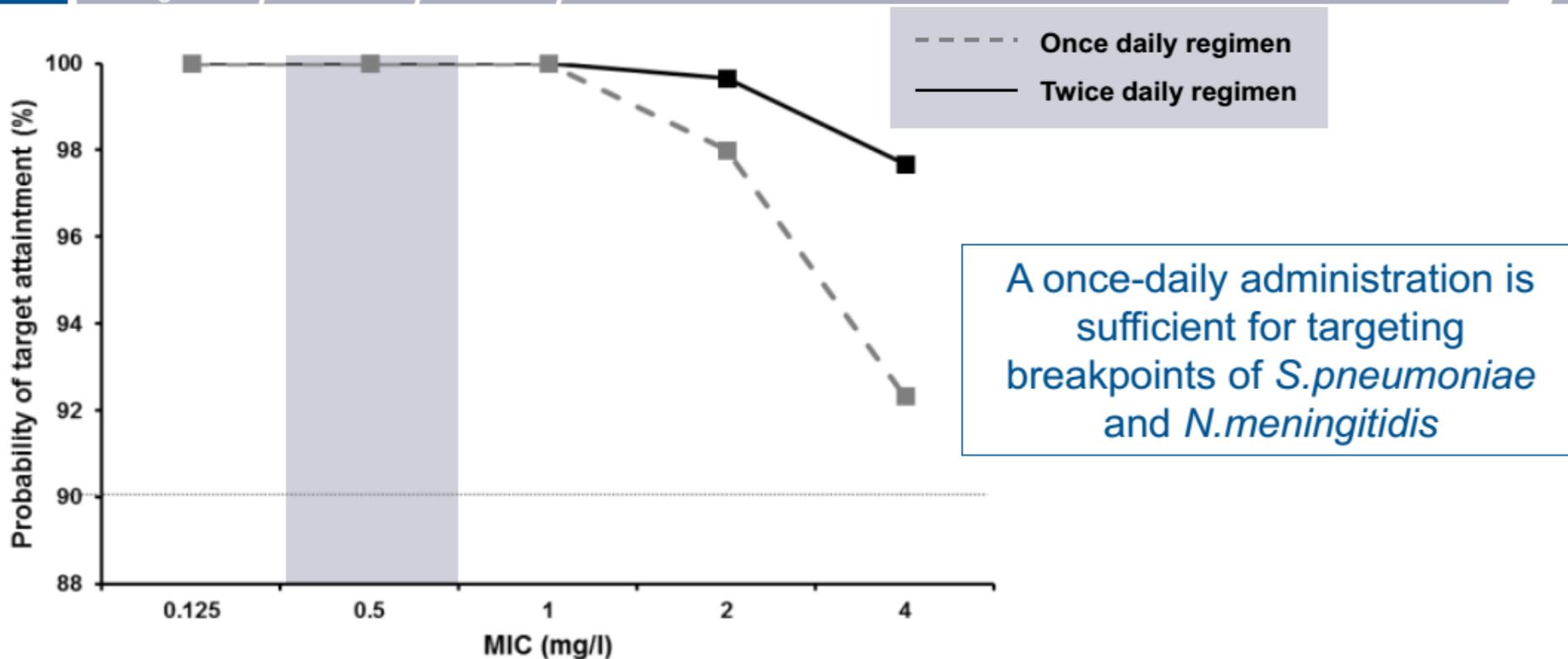
Pharmacokinetics part of “High-Dose Ceftriaxone in Central Nervous System Infections” a prospective multicentric cohort study.

Matthieu Grégoire ^(1,2), Eric Dailly ^(1,2), David Boutoille ^(2,3), Denis Garot ⁽⁹⁾, Thomas Guimard ⁽⁴⁾, Louis Bernard ⁽⁸⁾, Pierre Tattevin ⁽⁷⁾, Yves Marie Vandamme ⁽⁶⁾, Jérôme Hoff ⁽⁵⁾, Florian Lemaître ⁽¹⁰⁾, Marie-Clémence Verdier ⁽¹⁰⁾, Guillaume Deslandes ⁽¹⁾, Dominique Navas ^(2,11), Nathalie Asseray ^(2,3)

- 196 пациентов
- анализ фармакокинетики цефтриаксона в высоких дозах (4 г или 75 мг/кг и выше) у пациентов с предполагаемым бактериальным менингитом
- расчет СКФ, определение уровня альбуминов крови
- оценка концентрации ЛС в плазме (общая и не связанная с белками фракции)
- методы популяционного фармакокинетического анализа

Glomerular filtration rate: 30 mL/min

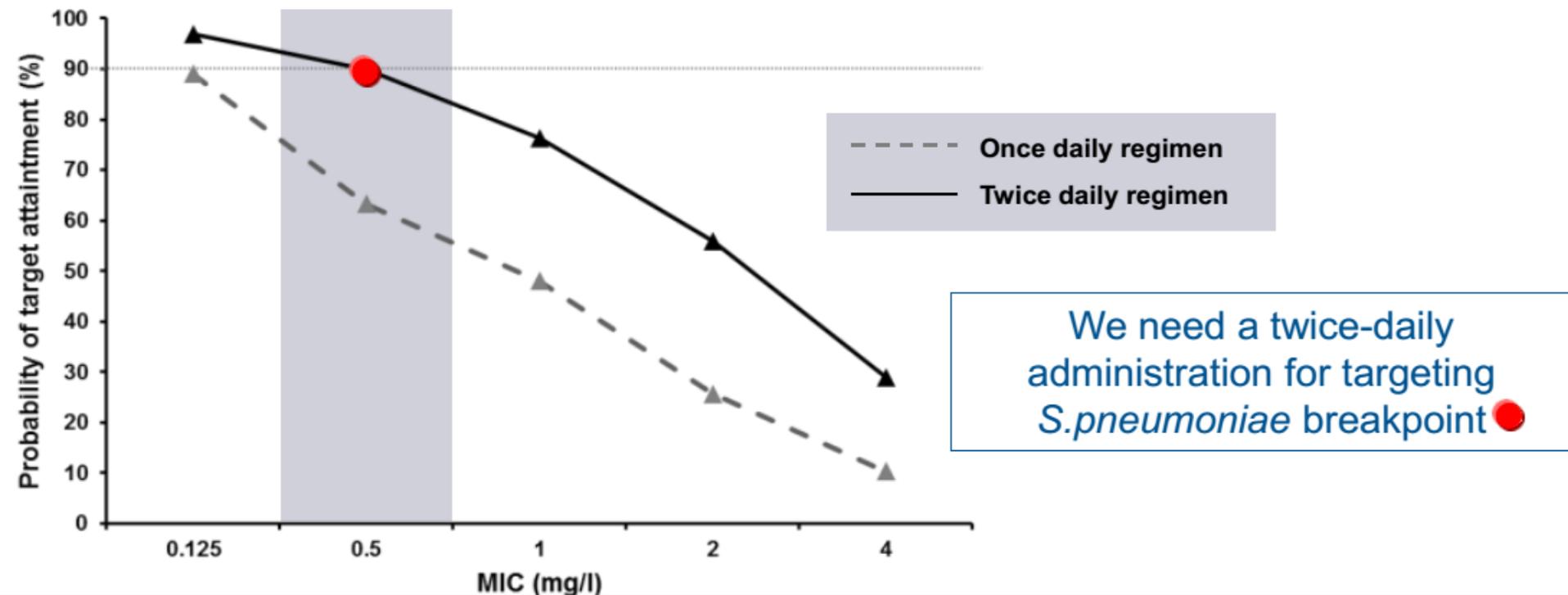
Background / Methods / Results / Conclusions



При СКФ 30 мл/мин однократный режим дозирования цефтриаксона достаточен для достижения целевых концентраций при менингите, вызванном *S.pneumoniae* и *N.meningitidis*

Glomerular filtration rate: 120 mL/min

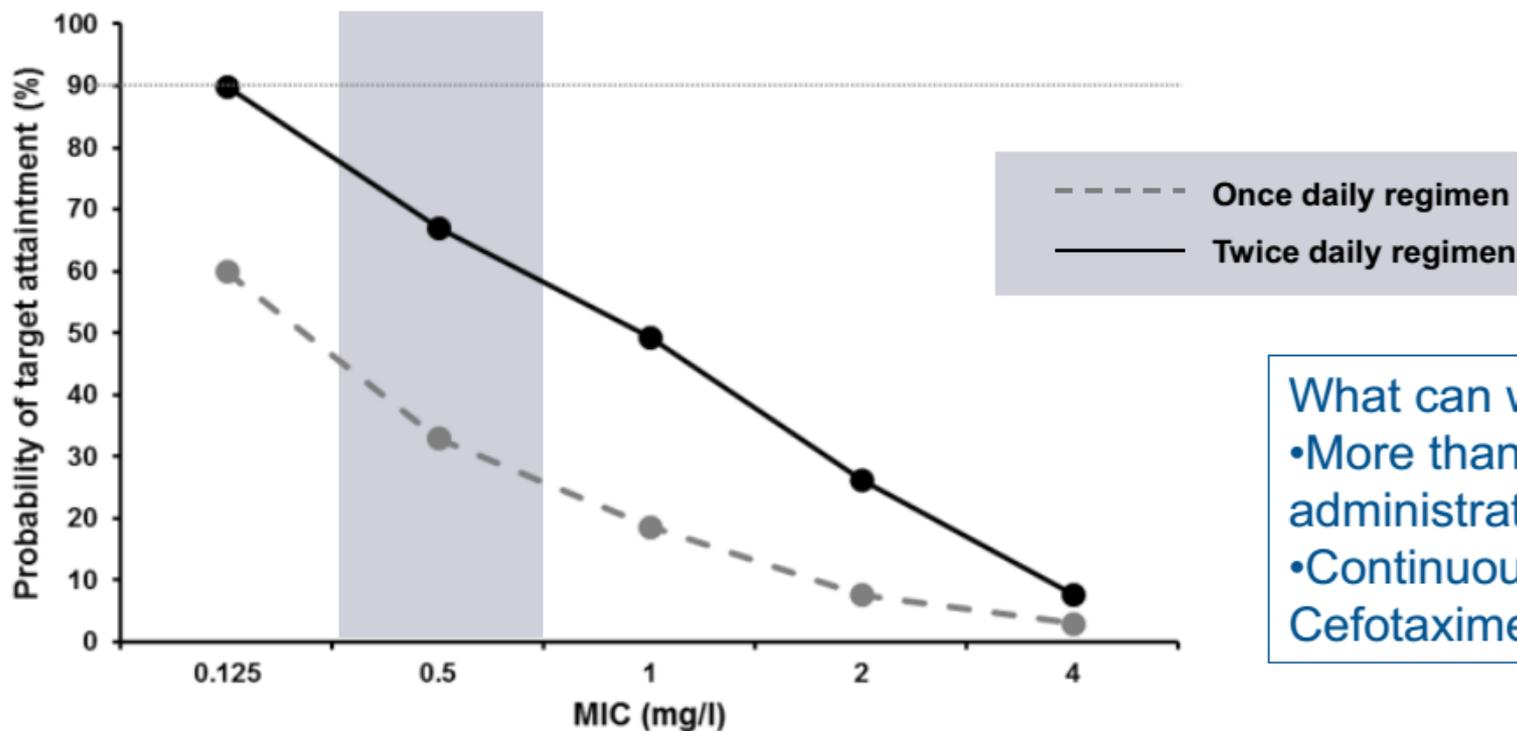
Background / Methods / Results / Conclusions



При СКФ 120 мл/мин необходим двукратный режим дозирования цефтриаксона для достижения целевых концентраций при менингите, вызванном *S.pneumoniae*

Glomerular filtration rate: 180 mL/min

Background / Methods / Results / Conclusions



What can we do?

- More than a twice-daily administration ?
- Continuous infusion with Cefotaxime ?

При СКФ 180 мл/мин необходим трехкратный (?) режим дозирования цефтриаксона / продленная инфузия цефотаксима (?) для достижения целевых концентраций при менингите, вызванном *S.pneumoniae*

Принцип рациональной АБТ ВБМ - «4 D»



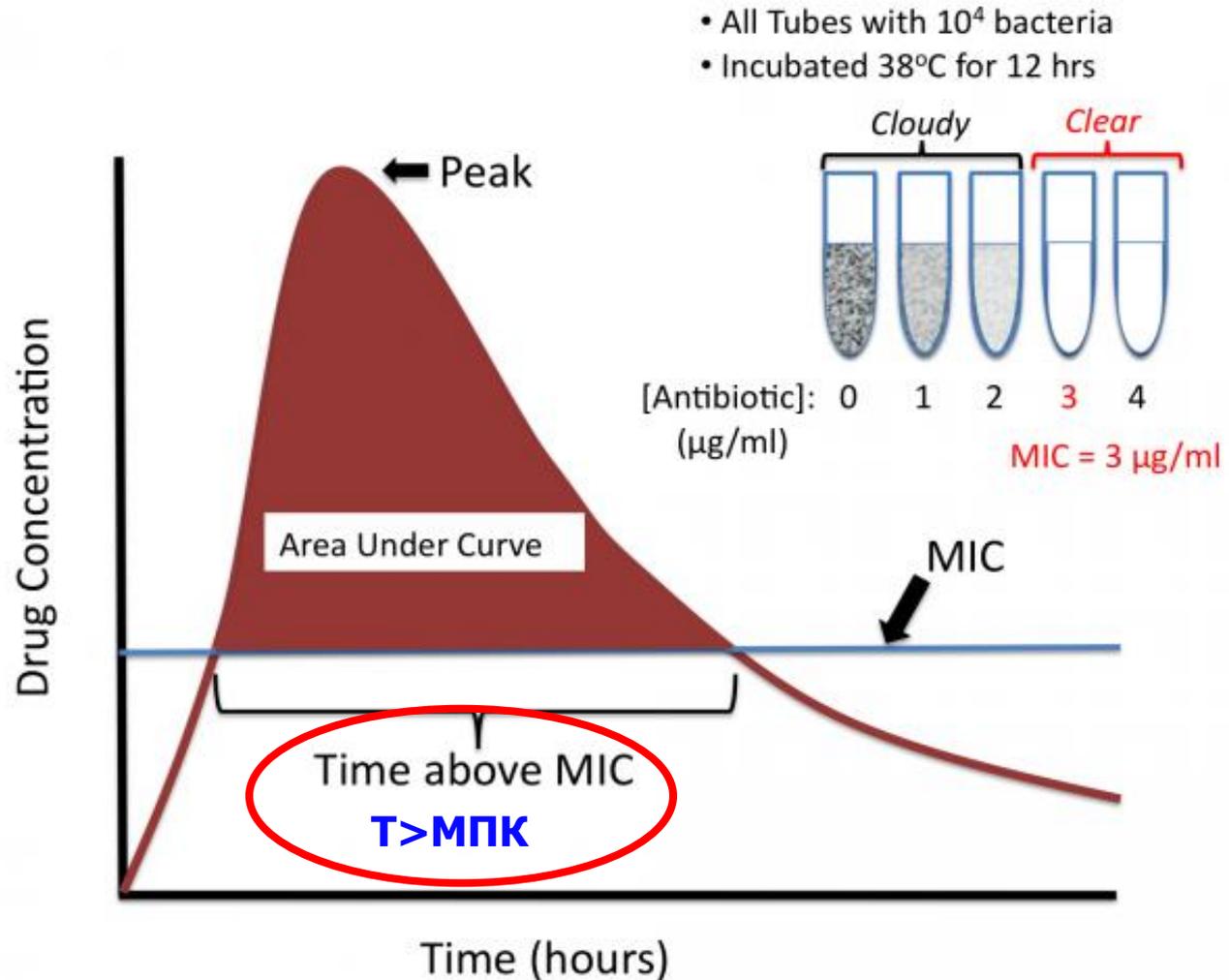
Right Drug
Правильный
антибиотик

Right Dose
Правильная доза

Right Delivery
Правильный режим
введения

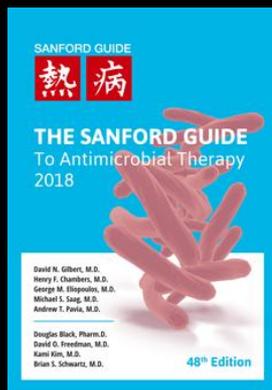
Duration
Длительность
терапии

Все бета-лактамы – время зависимые антибиотики:
ВВОДИМ ВСЮ СУТОЧНУЮ ДОЗУ ЧАСТО В ТЕЧЕНИЕ СУТОК ИЛИ В
ВИДЕ ПРОДЛЕННЫХ ИНФУЗИЙ!



Вероятность высокой клинической эффективности меропенема при бактериальном менингите выше, если использовать его в виде продленных 4-х часовых инфузий

Вероятность достижения целевых концентраций меропенема в ЦСЖ > 90% при использовании 2,0 г каждые 8 ч в виде 4-х часовых инфузий



Population Pharmacokinetics and Dosing Regimen Optimization of Meropenem in Cerebrospinal Fluid and Plasma in Patients with Meningitis after Neurosurgery

November 2016 Volume 60 Number 11

Cheng Lu,^{a,b} Yuyi Zhang,^{a,b} Mingyu Chen,^c Ping Zhong,^c Yuancheng Chen,^{a,b} Jicheng Yu,^{a,b} Xiaojie Wu,^{a,b} Jufang Wu,^{a,b} Jing Zhang^{a,b}

Инtrateкальное введение АБ не является рутинной процедурой - в большинстве клинических ситуаций НЕ ДОЛЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ!!!

Показания:

- Применение АБ с плохой проницаемостью через ГЭБ даже при воспалении
- Необходимость в АБТ, обладающей высокой токсичностью при системном введении в дозах, требующихся для терапии инфекций ЦНС

Как правило, это терапия менингитов, связанных с оказанием медицинской помощи

Таблица 7. Рекомендуемые дозы антимикробных 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 антимикробного 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].

Принцип рациональной АБТ ВБМ - «4 D»



Right Drug
Правильный
антибиотик

Right Dose
Правильная доза

Right Delivery
Правильный режим
введения

Duration
Длительность
терапии

Рекомендуемая длительность терапии ВБМ определяется этиологией процесса

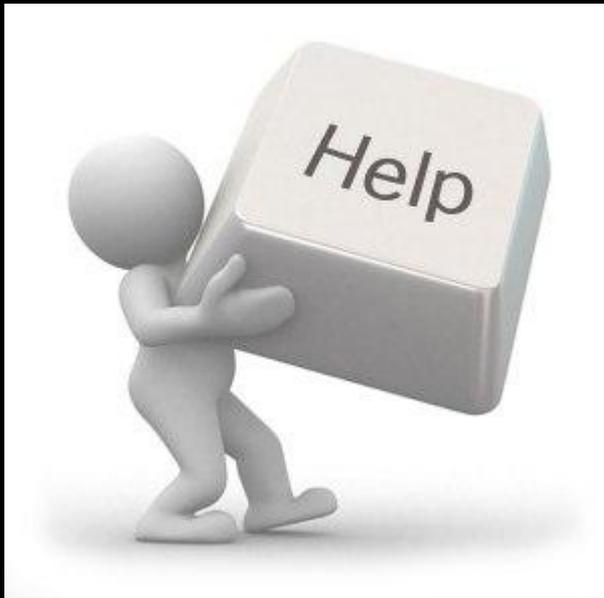
Возбудитель	Длительность терапии, сут
<i>N.meningitidis</i>	7 дней
<i>H.influenzae</i>	7-10 дней
<i>S.pneumoniae</i>	10-14 дней
<i>L.monocytogenes</i>	По меньшей мере 21 день
<i>S.aureus</i>	По меньшей мере 14 дней
<i>S. agalactiae</i> (стрептококки группы В)	14-21 день
<i>Enterobacteriaceae</i>	21-28 дней

Класс А	Рекомендуемая эмпирическая терапия для пациентов с бактериальным менингитом должна основываться на их возрасте и региональных особенностях резистентности этиологически значимых возбудителей к антибиотикам
Класс А	Рекомендуемая этиотропная терапия для пациентов с бактериальным менингитом должна определяться особенностями чувствительности возбудителя к антибиотикам
Класс А	Рекомендуемая терапия бактериального менингита не уточненной этиологии должна проводиться эмпирически в течение минимум 2 недель

Оценка эффективности АБТ при ВБМ

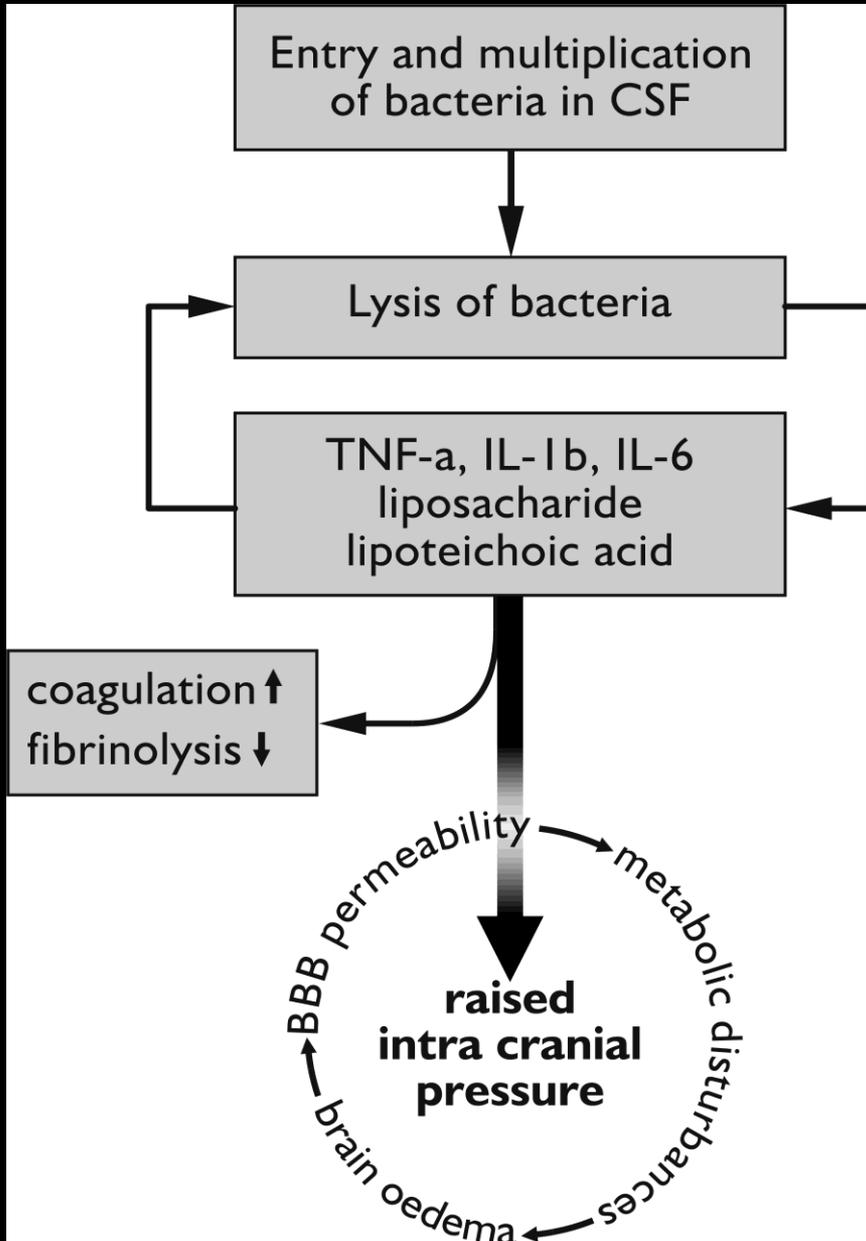
1. Прежде всего, клиническая (разрешение лихорадки, интоксикационного синдрома, симптомов внутричерепной гипертензии)
2. При любых сомнениях – выполняем ЛП повторно
3. При контрольной ЛП (7-10 день терапии, раньше, если есть любые сомнения в эффективности АБТ):
 - значительное снижение плеоцитоза от исходных значений
 - превалирование лимфоцитов
 - уменьшение количества белка
 - нормализация глюкозы и лактата
 - отрицательный результат бактериоскопии и бактериологического посева

Результаты повторной ПЦР ЦСЖ могут некоторое время оставаться позитивными несмотря на гибель возбудителя!



Адьювантная терапия
внебольничного
бактериального
менингита

Роль ГКС при ВБМ



- Экспериментальные исследования на животных показывают ассоциацию неблагоприятного исхода при бактериальном менингите с выраженностью воспаления в субарахноидальном пространстве
- Иммуномодулирование воспаления при ВБМ может улучшить исход заболевания

- Кокрановский систематический обзор, 2015 г.
- 25 РКИ, 4121 пациент (2511 детей, 1517 взрослых)
- 9 исследований в странах с низким уровнем дохода, 16 – в странах с высоким уровнем дохода
- Дексаметазон против плацебо
- Использование ГКС в целом статистически значимо **уменьшало вероятность потери слуха** (ОР 0,74, 95% ДИ 0,63-0,87) и **неврологические последствия** (ОР 0,83, 95% ДИ 0,69-1,00), но не влияло на летальность
- Подгрупповой анализ выявил **снижение летальности у пациентов с пневмококковым ВБМ**, но не с ВБМ иной этиологии
- Подгрупповой анализ не выявил каких-либо позитивных эффектов ГКС в исследованиях из стран с низким уровнем дохода

Класс А	Эмпирическая терапия дексаметазоном НАСТОЯТЕЛЬНО РЕКОМЕНДУЕТСЯ для всех взрослых (10 мг каждые 6 ч в течение 4 дней) и детей (0,15 мг/кг каждые 6 ч в течение 4 дней) с острым ВБМ в условиях стран с высоким уровнем дохода
Класс А	Настоятельно рекомендуется начать терапию дексаметазоном вместе с первой дозой антибиотика
Класс С	Если внутривенная антибактериальная терапия уже инициирована, дексаметазон все еще может быть назначен вплоть до 4 часов с момента введения первой дозы антибиотика

Потенциальные осложнения ВБМ

Среди взрослых пациентов с бактериальным менингитом:

- 1/2 имеет очаговый неврологический дефицит во время острой фазы заболевания
- 1/3 развивает гемодинамическую или дыхательную недостаточность
- ишемический инсульт – 14-25% пациентов, потеря слуха 17-22%, судороги 17%, сепсис и септический шок 15%....

Врачи должны быть насторожены для своевременного распознавания и купирования неврологических и системных осложнений при ВБМ

У пациентов с ухудшением неврологического статуса при лечении ВБМ часто показано выполнение нейровизуализации (МРТ или КТ, в том числе повторно несмотря на первый нормальный результат), повторная ЛП, иногда – электроэнцефалография

В УЗ «ГКИБ» г. Минска у пациентов ОРИТ с ВБМ обязательно выполняется контрольная ЛП через 48-72 ч от начала терапии и на момент окончания АБТ, дополнительно – по показаниям; у остальных пациентов с ВБМ – обязательно на момент окончания АБТ, в остальных случаях – по показаниям

Что может улучшить исходы пациентов с ВБМ?

- ✓ Как можно более ранняя диагностика на догоспитальном этапе
- ✓ Выбор оптимальных методов этиологической расшифровки диагноза
- ✓ Оптимизация терапевтической тактики ведения пациентов с ВБМ
 - как можно более ранняя антибактериальная терапия, правильный выбор антибиотика, режима дозирования, длительности терапии
 - своевременное назначение глюкокортикостероидов
 - адекватная противоотечная терапия
- ✓ Своевременная диагностика осложнений и последствий ВБМ и их коррекция
- ✓ Внедрение стратегий вакцинопрофилактики, особенно в группах риска по развитию ВБМ

А. Показания для проведения люмбальной пункции:

1. Клинически обоснованное подозрение на инфекцию ЦНС:
 - остро возникшая головная боль ± лихорадка ± менингеальный симптомокомплекс (положительные менингеальные симптомы, гиперестезия, тошнота, рвота);
 - лихорадка и/или интоксикационный синдром + остро развившиеся очаговая неврологическая симптоматика, судороги или острое нарушение уровня сознания, поведения, когнитивных функций
2. С дифференциально-диагностической целью при невозможности исключить инфекционное поражение ЦНС в случае стертой клинической картины заболевания.
3. С диагностической целью при хронических поражениях ЦНС неясной этиологии (демиелинизирующие поражения ЦНС, очаговые поражения головного и спинного мозга по данным нейровизуализации и т.д.).

В. Оценить противопоказания для немедленной люмбальной пункции:

1. Впервые возникшая очаговая неврологическая симптоматика (исключая парезы черепных нервов);
2. Впервые возникшие судороги, рефрактерные к медикаментозной терапии;
3. Нарушение уровня сознания (ШКГ<10), несмотря на проведение противоточечной терапии;
4. Тяжелое иммунодефицитное состояние (ВИЧ-инфекция в 4-ой клинической стадии, длительный прием глюкокортикостероидов, цитостатиков, трансплантация внутренних органов и т.д.) при наличии клинических признаков объемных интракраниальных образований;
5. Клинические признаки шока;
6. Выраженная гипокоагуляция;
7. Инфекционный процесс в области места проведения ЛП.

- С. При наличии п.1-4** – Неотложная терапия синдрома ОНГМ, инициация этиотропной терапии, при стабилизации состояния - КТ головного мозга. При отсутствии противопоказаний к ЛП на КТ – выполнение ЛП. Допускается выполнение ЛП без КТ исследования при разрешении симптомов, являвшихся противопоказаниями для немедленной ЛП (очаговый дефицит, рефрактерные судороги, кома и т.д.)
При наличии п. 5-7 - ЛП проводится только после стабилизации состояния пациента и купирования осложнений.

- Д. Взять ОАК с лейкоцитарной формулой и определением глюкозы (обязательно!) в интервале времени 0-30 мин до выполнения ЛП.**
Получить информированное согласие пациента или его ближайших родственников, если пациент без сознания (заполняется рукой пациента или родственника).

Е. Выполнить процедуру ЛП с забором ЦСЖ в следующие пробирки:

- 1-ая пробирка (стеклянная) – 2,0 мл - плеоцитоз, клеточный состав, уровень белка, глюкозы, лактата;
- 2-ая пробирка (стеклянная СТЕРИЛЬНАЯ) – 0,5 мл – бактериоскопия + ИХА на АГ S.pneumoniae (тест BinaxNow);
- 3-ая пробирка (эппендорф) – 1,0 мл – полимеразная цепная реакция (обязательно с направлением - см. примечание 4);
- 4-ая пробирка (2,0-2,5 мл в специальные желтые (педиатрические) флаконы для культивирования BacT/Alert TEC PF или при их отсутствии – 2,0-2,5 мл в стерильную стеклянную пробирку) – на бактериологическое исследование.

При получении во время ЛП равномерно кровянистой ЦСЖ рекомендуется перед окончанием процедуры дополнительный забор 1,0 мл ЦСЖ в стеклянную пробирку для отдельного подсчета в ней количества эритроцитов и детекции ксантохромии. **Необходимость в данном исследовании (подсчет эритроцитов, определение ксантохромии) и его цель (для исключения**

субарахноидального кровоизлияния) отдельно указывается в направлении к последней пробирке.

У лиц с ВИЧ-инфекцией и другими иммунодефицитными состояниями, помимо вышеперечисленного, дополнительно осуществляется забор ЦСЖ:
5-ая пробирка (стеклянная) – 3,0-4,0 мл – GeneXpert на M.tuberculosis;
6-ая пробирка (стеклянная стерильная) – 0,5-1,0 мл – бактериологический посев на грибы (Candida spp. и др.) и детекции криптококкового АГ (ИХА).

Примечания:

1. Во всех случаях первичной ЛП материал **в обязательном порядке** забирается в первые 3 пробирки.
2. Бактериологическое исследование (4-ая пробирка) осуществляется **в обязательном порядке в случае:**

- 1) подозрения на наличие у пациента бактериальной инфекции ЦНС (выраженный менингеальный симптомокомплекс, лихорадка выше 38,5°C, выраженная интоксикация, наличие экзантемы, лейкоцитоз в периферической крови, быстрое прогрессирование клиники, подозрение на вторичное поражение ЦНС)
- 2) тяжелого состояния пациента, поступления в ОРИТ
- 3) измененных визуальных характеристик ЦСЖ (мутность, измененный цвет) при выполнении ЛП

В остальных случаях решение о необходимости бактериологического исследования ЦСЖ – на усмотрение специалиста, выполняющего ЛП.

3. Пробирки с ЦСЖ доставляются в соответствующие подразделения лаборатории **как можно раньше** после осуществления процедуры с соблюдением требуемых условий транспортировки.
4. Направление на ПЦР исследование заполняется после получения результатов цитологического и биохимического исследования ЦСЖ (выбор возбудителей определяется клинико-эпидемиологическими данными и характером патологических изменений в ЦСЖ).
5. В случае получения **равномерно кровянистой ЦСЖ** при выполнении ЛП, **ксантохромии** пациенту необходимо выполнить КТ головного мозга и организовать его перевод в неврологическое/ нейрохирургическое отделение с диагнозом «**Субарахноидальное кровоизлияние**».

Ф. Обязательный перечень исследований, которые должны выполняться пациенту с инфекционным поражением ЦНС

1. Клинический анализ крови (с лейкоцитарной формулой).
2. Биохимический анализ крови (СРБ, глюкоза, мочевина, креатинин, Na, K, Cl, АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ).
3. ИФА ВИЧ (обязательно всем пациентам при любом инфекционном поражении ЦНС!).
4. Уровень прокальцитонина сыворотки крови (при наличии технической возможности).
5. Р-графия органов грудной клетки и придаточных пазух носа (при гнойном менингите).
6. При наличии изменений в ликворе, характерных для **гнойного менингита**:
 - гемокультура (оптимально до назначения антибактериальной терапии);
 - ПЦР плазмы крови на ДНК N.meningitidis, S.pneumoniae, H.influenzae;
 - ПЦР ЦСЖ на ДНК N.meningitidis, S.pneumoniae, H.influenzae.
7. При наличии изменений в ликворе, характерных для **асептического менингита**:
 - ИФА сыворотки крови на IgM к энтеровирусам;
 - **обязательно:** ПЦР ЦСЖ на РНК энтеровирусов, ДНК ВПГ 1,2, VZV. Исследование ЦСЖ на ДНК ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6, T.gondii, M.tuberculosis показано только пациентам с иммунодепрессией (включая ВИЧ-позитивных пациентов).

Дополнительно **в обязательном порядке в период с марта по ноябрь**, в остальные месяцы – при наличии эпидемиологических предпосылок:

- ИФА на IgM, IgG к вирусу клещевого энцефалита, B.burgdorferis.l., анаплазме, при наличии - РНИФ на IgM, IgG к B.burgdorferis.l.;
- ПЦР ЦСЖ на РНК вируса клещевого энцефалита, ДНК B.burgdorferi s.l., анаплазмы, эрлихии;
- ПЦР плазмы крови и ЦСЖ на B.miyamotoi (если от начала заболевания прошло не более 14 дней).

Все остальные исследования, направленные на уточнение этиологии поражения ЦНС, определяются имеющимися клинико-эпидемиологическими данными.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!