

Дополнительная терапия дексаметазоном при остром бактериальном менингите (микролекция)

Острый бактериальный менингит во всем мире остается одной из ведущих причин смертности среди заболеваний, вызванных инфекционным процессом. Сохраняется высокий процент неврологических нарушений у пациентов, перенесших бактериальный менингит.

Основными возбудителями внегоспитального бактериального менингита являются *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*. Пневмококк может быть причиной бактериального менингита у пациентов с черепно-мозговой травмой, сопровождающейся ликвореей, у больных с уже имеющимся очагом пневмококковой инфекции. В странах, где внедрена иммунизация против *Hemophilus influenzae*, менингит, вызванный этим возбудителем, встречается редко. Менингококковый менингит встречается у взрослых и детей, часто обуславливает эпидемические вспышки. Реже встречаются менингиты, вызванные стрептококком группы В, *Listeria monocytogenes*. Эти возбудители могут быть причиной бактериального менингита у новорожденных и взрослых с иммуносупрессией.

Патофизиология бактериального менингита

Острый бактериальный менингит - это быстро прогрессирующее заболевание, которое характеризуется двумя различными, но в то же время связанными процессами: бактериальной инвазией субарахноидального пространства и ответной воспалительной реакцией на эту инфекцию. Нарушение функции эндотелия церебральных сосудов ведет к повреждению гематоэнцефалического барьера. Учитывая, что бактерии обладают ограниченной способностью к проникновению в тканевую структуру, причиной энцефалопатии с нарушением сознания, судорогами, комой является химическое поражение ткани мозга, вызванное провоспалительными цитокинами, которые вырабатываются в ответ на бактериальную инвазию и лизис бактерий. Изменения в системе гемостаза могут вести к тромбозу сосудов головного мозга. Нарушение ауторегуляции мозгового кровотока способствует дальнейшему ишемическому повреждению ткани мозга. Химическая энцефалопатия и ишемическое повреждение способствуют развитию некротического повреждения нейронов и апоптоза. Наиболее чувствительны

ми к этим процессам являются гиппокамп и неокортекс. Указанные поражения мозга являются причиной хронических нейропсихических и когнитивных расстройств.

Раннее начало антибактериальной терапии является ведущим звеном в лечении острого бактериального менингита. При этом следует отметить, что антибиотики следует вводить парентерально, т.к. при пероральном применении не достигается их достаточная концентрация в ликворе. Антибиотики назначаются эмпирически, т.е. до бактериологического подтверждения инфекции. Стерилизация ликвора при адекватной антибактериальной терапии достигается в течение 48 часов. Однако, несмотря на это, состояние больного может ухудшаться, что связано с воспалением субарахноидального пространства.

Экспериментально доказано, что даже при адекватной антибактериальной терапии отмечается разобщение между инфекционным процессом и воспалительным ответом. Основным фактором неблагоприятного исхода при этом является степень воспалительных изменений, вызванных цитокинами и продуктами бактериального лизиса. Поэтому введение эффективно действующего антибиотика может увеличивать воспаление субарахноидального пространства и вести к еще большему повреждению головного мозга.

Исходы бактериального менингита

- аудиологические нарушения
- когнитивная дисфункция
- нарушения поведения
- судороги
- моторный дефицит
- задержка умственного развития у детей
- нейропсихические заболевания
- нарушение зрения
- хроническая усталость, бессонница

Кортикостероиды при остром бактериальном менингите

В ходе клинических исследований в качестве дополнительной терапии бактериального менингита в качестве препаратов, обладающих способностью уменьшить воспаление в субарахноидальном пространстве и вазогенный отек (которые ведут к серьезным ослож-

нениям) исследовались только кортикостероиды. В результате нескольких клинических исследований был сделан вывод, что терапия стероидами благоприятна для всех больных с менингитом, вызванным *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Об эффективности стероидной терапии можно говорить при условии ее раннего начала (первые 2 суток заболевания) и введении дексаметазона перед или одновременно с вводимыми антибиотиками; отсутствие у пациента глубокой комы (Шкала Ком Глазго <4); исходно «крепкие» пациенты (без иммунодефицита, нарушения питания, анемии, и т.д.).

Следует отметить, что при введении с первой дозой антибиотика кортикостероиды будут предотвращать, но не купировать поражение ЦНС, которое произошло в результате воспаления, отека, повышения внутричерепного давления и нарушения в системе гемостаза.

Противоречия в использовании дексаметазона при остром бактериальном менингите

Регулярные дозы дексаметазона 0,15 мг/кг каждые 6 часов 4 суток или 0,4 мг/кг каждые 12 часов в течение 2 суток рутинно используются для лечения острого бактериального менингита у детей в развитых странах.

По результатам недавно выполненного системного обзора использование стероидов при остром бактериальном менингите ведет к снижению летальности, уменьшению частоты нарушений слуха, снижению неврологических осложнений. Однако, несмотря на это, существует ряд противоречий по использованию дексаметазона как дополнительной терапии острого бактериального менингита.

1) Отсутствуют данные о роли дексаметазона при менингите, вызванном грамотрицательной флорой (*E.coli*, *Pseudomonas aeruginosa* у больных после нейрохирургических вмешательств), стафилококком (у пациентов с шунтами ЦНС), а также у новорожденных (*E.coli*). Большинство этих инфекций являются нозокомиальными. Наиболее вероятным грамотрицательным микроорганизмом, который может стать причиной внебольничного менингита, является *Klebsiella pneumoniae*. Факторами риска менингита, вызванного данным возбудителем, являются сахарный диабет, алкоголизм, иммуносупрессия, пожилой возраст. Следовательно, перечисленным группам пациентов не следует применять дексаметазон из-за известных или подозреваемых сопутствующих заболеваний.

2) Рекомендация по рутинному использованию дексаметазона при остром бактериальном менингите правомочна для развитых стран и не может быть экстраполирована на развивающиеся страны. Это связано с тем, что в развивающихся странах меньше вероятность того, что пациент будет исходно здоров, т.е. не будет иметь других инфекционных процессов (малярия, ВИЧ и др.) и сопутствующих заболеваний, а также то, что лечение будет начато рано от момента возникновения заболевания. Однако в настоящее время дополнительная терапия дексаметазоном показана при туберкулезном менингите, а как раз большинство таких больных приходится на слабо развитые страны. Но, надо отметить, что терапевтические решения следует основывать на индивидуальной оценке клинической ситуации с учетом всех рекомендаций.

3) Существует вероятность того, что терапия стероидами будет снижать проницаемость гематоэнцефалического барьера из-за уменьшения воспаления в субарахноидальном пространстве и тем самым уменьшать эффективность антибиотика. Об этом можно думать тогда, когда для терапии менингита выбраны ванкомицин или аминогликозид. Однако в исследованиях у взрослых было доказано, что при использовании ванкомицина достигается его адекватная концентрация в ликворе, даже при одновременном применении дексаметазона.

4) С практической точки зрения стероиды следует вводить тогда же, когда назначаются антибиотики (на основании клинических данных, а не после результатов исследования ликвора, т.к. подтверждение диагноза бактериального менингита может затянуться во времени).

5) Противоречивым является тот факт, что стероиды могут сами по себе индуцировать апоптоз нейронов гиппокампа и их применение при остром бактериальном менингите может усугубить повреждение головного мозга. Однако существующее нейрональное воспаление при менингите, сопутствующие ишемические нарушения, изменения в системе гемостаза играют важную роль в повреждении особо чувствительных зон головного мозга. Поэтому маловероятно,

что короткий курс глюкокортикоидов может повлиять на исходы когнитивных функций, но с большой вероятностью могут улучшить исход бактериального менингита, влияя на воспалительные изменения.

гита не будет иметь неблагоприятных последствий.

- 6) Использование короткого курса кортикостероидов не вызывает такого побочного эффекта, как желудочно-кишечное кровотечение.

Основные направления диагностики и терапии острого бактериального менингита

1. Во всех случаях подозрения в отношении менингита должна быть сделана люмбальная пункция. Если у пациента есть данные очагового поражения головного мозга, то перед люмбальной пункцией необходимо проведение КТ или МРТ. При наличии у больного коагулопатии она должна быть скорректирована и лишь затем проведена спинномозговая пункция. После подтверждения диагноза бактериального менингита до введения антибиотиков должна быть отобрана культура крови.
2. Антибактериальная терапия занимает ведущее место в терапии бактериального менингита. В зависимости от результатов исследования ликвора и бактериальной чувствительности может потребоваться смена антибиотиков.
3. Как уже упоминалось, дексаметазон следует вводить с первой дозой антибиотика всем больным с некоторыми исключениями, указанными выше. Взрослым, которым уже могли вводить парентерально антибиотики, от использования дексаметазона следует отказаться, т.к. максимальный бактериальный лизис уже имел место при первом введении антибиотика, а позднее назначение дексаметазона может не привести к ограничению воспаления в субарахноидальном пространстве.
4. Обычно рекомендуется 4-х дневный курс стероидной терапии. Ограничение курса до 2-х суток возможно при развитии стероидиндуцированных осложнений, когда не может быть установлен бактериологический диагноз, у пациентов с другим видом возбудителя, при невозможности получения ликвора.
Использование дексаметазона у больных с менингоэнцефальным синдромом до результатов исследования ликвора и без дальнейшего подтверждения бактериального менин-