

# Бактериальные гнойные менингиты у детей: есть ли свет в конце туннеля?

(к 30-летию ЮБИЛЕЮ КАФЕДРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ФП и ДПО СПбГПМУ Минздрава России)

А. А. Вильниц<sup>1,2</sup>, Н. В. Скрипченко<sup>1,2</sup>, Е. Ю. Горелик<sup>1</sup>, А. В. Астапова<sup>1</sup>, К. В. Маркова<sup>1</sup>, Е. С. Егорова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия

Бактериальные гнойные менингиты — жизнеугрожающие заболевания, характеризующиеся высокой летальностью и тяжелыми последствиями у выживших. Несмотря на современные возможности медицины, заболевание повсеместно продолжает оставаться тяжелым бременем для здравоохранения, экономики и общества в целом.

Цель работы: привлечь внимание врачей к проблемам, касающимся современных особенностей эпидемиологии, последствий и возможностей профилактики бактериальных гнойных менингитов, в первую очередь у детей, являющихся основной группой риска по развитию данной патологии.

Представлен обзор российских и зарубежных публикаций по рассматриваемой проблеме.

Одним из основных средств для снижения заболеваемости и смертности от менингита признается вакцинация. Профилактические прививки против *N. meningitidis*, *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, наряду со строгим соблюдением противоэпидемических мероприятий в стационарах, оказывающих помощь новорожденным, может способствовать снижению заболеваемости гнойными менингитами у детей и улучшению исходов в случае их развития.

**Ключевые слова:** бактериальные гнойные менингиты, неонатальные менингиты, осложнения

## Bacterial purulent meningitis in children: is there a light at the end of the tunnel?

A. A. Vilnits<sup>1,2</sup>, N. V. Skripchenko<sup>1,2</sup>, E. Yu. Gorelik<sup>1</sup>, A. V. Astapova<sup>1</sup>, K. V. Markova<sup>1</sup>, E. S. Egorova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Children research clinical center of infectious diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Bacterial purulent meningitis is a life-threatening disease characterized by high mortality and severe consequences in survivors. Despite the modern possibilities of medicine, the disease continues to be a heavy burden on health care, the economy and society everywhere.

Aim. To draw the attention of doctors to the problems associated with modern features of epidemiology, the consequences and possibilities of preventing bacterial purulent meningitis, especially in children, who constitute the main risk group for the development of this pathology.

Literature review of Russian and foreign publications on the problem under consideration presented.

Vaccination is recognized as one of the main tools for reducing morbidity and mortality from meningitis. Prophylactic vaccinations against *N. meningitidis*, *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, along with strict adherence to anti-epidemic measures in hospitals providing care to newborns, can help reduce the incidence of purulent meningitis in children and improve outcomes if they develop.

**Keywords:** bacterial purulent meningitis, neonatal meningitis, complications

**Для цитирования:** Вильниц А.А., Н.В. Скрипченко, Е.Ю. Горелик, А.В. Астапова, К.В. Маркова, Е.С. Егорова. Бактериальные гнойные менингиты у детей: есть ли свет в конце туннеля? Детские инфекции. 2021; 20(4):28-34. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-28-34

**For citation:** Vilnits A.A., N.V. Skripchenko, E.Yu. Gorelik, A.V. Astapova, K.V. Markova, E.S. Egorova. Bacterial purulent meningitis in children: is there a light at the end of the tunnel? Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(4):28-34. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-28-34

### Информация об авторах:

**Вильниц Алла Ароновна (A. Vilnits)**, д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделом интенсивной терапии неотложных состояний, старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы ДНКЦИБ, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; vilnitz@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7965-7002>

**Скрипченко Наталья Викторовна (N. Skripchenko)**, д.м.н., заместитель директора по научной работе ФГБУ «ДНКЦИБ», заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ГБОУ ВПО СПбГПМУ, Санкт-Петербург; snv@niidi.ru; <http://orcid.org/0000-0001-8927-3176>

**Горелик Евгений Юрьевич (E. Gorelik)**, к.м.н., старший научный сотрудник, исполняющий обязанности заведующего научно-исследовательским отделом нейроинфекций и органической патологии нервной системы ДНКЦИБ, Санкт-Петербург; e.gorelik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3130-1717>

**Астапова Анна Владимировна (A. Astapova)**, к.м.н., научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы ДНКЦИБ, Санкт-Петербург; anna-syrovcev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4153-4319>

**Маркова Ксения Витальевна (K. Markova)**, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы ДНКЦИБ, Санкт-Петербург; ksenija-sidorova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8652-8997>

**Егорова Екатерина Сергеевна (E. Egorova)**, к.м.н., научный сотрудник отдела интенсивной терапии неотложных состояний ДНКЦИБ, Санкт-Петербург; kate\_inf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1652-5154>

Несмотря на успехи современной медицины, бактериальные гнойные менингиты (БГМ) продолжают оставаться серьезной проблемой в связи с сохраняющейся высокой летальностью и тяжелыми последствиями в исходах у выживших [1—7]. БГМ распространены практически повсеместно, однако уровень заболеваемости варьирует в широких пределах в зависимости от региона [7—9].

Наибольшие показатели заболеваемости БГМ характерны для стран субэкваториальной Африки: 20—

40/100 тысяч населения в межэпидемический период и до 1000/100 тысяч населения в период эпидемий [7, 9]. В экономически развитых странах, показатели заболеваемости значительно ниже и составляют 0,1—2—5/100 тысяч населения [1, 7, 8].

В Российской Федерации, согласно данным Российской Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (РПЦ), общая заболеваемость БГМ в

2016 году составила 1,5 на 100 тысяч населения; заболеваемость у детей значительно выше, чем у взрослых, — 4,76/100 тысяч у детей до 14 лет и 9,38/100 тысяч у детей до 5 лет [10].

Являясь одной из наиболее тяжелых нейроинфекций, БГМ характеризуется высокой летальностью, варьирующей в экономически развитых странах, в зависимости от этиологии и возрастной когорты, в пределах 10—20%. В странах с низким уровнем экономики летальность от БГМ может достигать 70% [1, 2, 11]. В России, по данным РРЦ (2016 год), общая летальность от БГМ составила 14%. Для менингитов не менингококковой природы летальность у детей была максимальной (10%) в возрасте до 1 года и у пожилых, достигая 32% [10]. Нарушения в психоневрологическом статусе различной степени тяжести отмечаются у 40—60% переболевших, ухудшая качество их жизни, нарушая социальную адаптацию, что является тяжелым обременением для семьи [11—13].

Вне зависимости от региона, основную группу риска по развитию БГМ представляют дети раннего возраста. Максимальные показатели заболеваемости отмечаются в когорте детей первого месяца жизни. В экономически развитых странах частота **неонатальных менингитов** (НМ) у доношенных детей составляет 0,3—2/10000 и 2/100 у детей с низкой массой тела при рождении (соответственно — 3—20/100 тыс и 200/100 тыс. живорожденных) [14—15]. В странах с низким уровнем экономики частота НМ достигает 6,1/1000 живорождений (т.е. 600/100 тыс.). В статистике учитываются только случаи лабораторно подтвержденных менингитов, однако реальная заболеваемость НМ очевидно выше официальной, учитывая, что при неонатальном сепсисе, часто сопровождающимся воспалением мозговых оболочек, не проводится исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [15, 16].

В периоде новорожденности основные возбудители БГМ идентичны причинам неонатального сепсиса; при ранних НМ, возникающих в первые 72 часа после рождения, наиболее часто выделяются *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*. При поздних НМ, развивающихся после 3-го дня жизни, заболевание чаще обусловлено внутригоспитальной флорой и вызывается *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Group B Streptococcus* [15—17].

В ряде стран, для снижения рисков развития неонатального сепсиса и НМ, связанных с *Streptococcus agalactiae* (в на долю которого приходится до 50% НМ), в родах проводится антибиотикопрофилактика стрептококковой инфекции группы В, которая, по данным ряда публикаций, способствует снижению частоты ранних НМ, вызываемых данным возбудителем, на 80% [2, 18]. Однако данные метаанализа, проведенного Li. S. с коллегами (2017), показали, что при положительных эффектах антибактериальной терапии в родах, умень-

шающих риск вертикальной передачи *Streptococcus agalactiae* и других бактериальных возбудителей, антибиотикопрофилактика не влияет на заболеваемость поздними НМ и на показатели летальности при ранних НМ, в т.ч., вызванных *Streptococcus agalactiae* [19].

Летальность от НМ в экономически развитых странах составляет 10—15%, в развивающихся странах — 40—58%; максимальные показатели отмечаются у глубоко недоношенных, более, чем в 30—70% случаев в исходах у выживших наблюдаются разной степени выраженности когнитивные и двигательные нарушения, часто приводящие к инвалидизации [15, 16, 18].

Следует признать, что в настоящий период времени эффективной специфической профилактики НМ не существует, что безусловно не может не волновать, учитывая существующую сегодня тенденцию выхаживания детей, рожденных глубоко недоношенными с экстремально низкой массой тела, находящихся в группе высокого риска по развитию неонатального сепсиса и НМ.

Начиная с постнеонатального периода, значительная часть БГМ может быть предотвратима, учитывая существующие на сегодняшний день вакцины против основных возбудителей, ответственных в 85—90% случаев за развитие заболевания во всех регионах мира: *N. meningitidis* (NM), *Streptococcus pneumonia* (Spn) и *Haemophilus influenzae b* типа (Hib) [8, 9, 20]. В последние десятилетия структура возбудителей претерпела изменения в тех странах, где вакцинация против основных возбудителей входит в национальные календари профилактических прививок (НКПП) [9, 20], однако в РФ по-прежнему актуальными остаются все три «классических» возбудителя БГМ [21—24]. По данным РРЦ (на 2017 г.), из числа 1107 этиологически верифицированных случаев БГМ, 40% было вызвано NM, 28% Spn, 12% Hib, 20% — прочими микроорганизмами [10]. Доля того или иного из 3-х возбудителей варьирует год от года и может значительно отличаться в различных регионах, однако общая структура меняется мало. Имеются существенные возрастные особенности: у детей раннего возраста актуальны все 3 возбудителя, тогда как в когортах старше 5-и лет крайне редко встречаются гемофильные менингиты [10, 21—24]. Помимо объективных факторов, на различия в этиологической структуре БГМ влияет и качество этиологической расшифровки, которая, к сожалению, во многих регионах Российской Федерации далека от совершенства и общая верификация этиологии БГМ по стране не превышает 60%.

Многолетнее изучение БГМ у детей в Санкт-Петербурге, проводимое на базе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ — основной стационар, в который госпитализируются дети с нейроинфекциями в Санкт-Петербурге) свидетельствует о том, что у детей старше 1 месяца жизни в течение более, чем 30-летнего наблюдения (1995—2017 гг.) все годы доминировали менингококки, составляя от 48 до 75% от числа этиологически верифицированных случа-

ев, доля *Spn* и *Hib* варьировала, составляя в разные годы  $10,5 \pm 6,9\%$  и  $18,7 \pm 7,9\%$  соответственно, частота выявления других возбудителей не превышала 1–1,5% [12].

До введения плановой иммунизации против **гемофильной инфекции** у детей первых 5 лет жизни в странах Европы и Северной Америки заболеваемость менингитами, вызванными *Hib*, составляла 18–64/100 тысяч.

С 90-х годов прошлого столетия начала проводиться вакцинация против гемофильной инфекции b типа, внедренная на сегодняшний день в НКПП в 192 странах мира, что позволило минимизировать в них случаи инвазивной гемофильной инфекции, в т.ч. бактериальных менингитов, вызываемых *H. Influenzae b (Hib)* и достичь показателей заболеваемости 0,65–3/100 тысяч у детей первых 5 лет жизни. В настоящее время случаи гемофильных менингитов в тех странах, в которых проводится рутинная иммунизация детей против гемофильной инфекции, регистрируются только у не вакцинированных или иммунокомпрометированных пациентов, либо, при заболеваниях, вызванных гемофилами, не относящимися к *Hib* (*Hie*, *Hia*, *Hif*) [25–27]. Между тем, актуальность *Hib* в отношении развития гнойных менингитов сохраняется, особенно в странах, где вакцинация против *Hib* не проводится. Летальность от *Hib*-менингита, в промышленно развитых странах составляет 1–5%, но может достигать 40% в развивающихся. Осложнения в остром периоде *Hib*-менингита возникают у 10–20% детей и обуславливают формирование долгосрочных осложнений в исходах (когнитивные, моторные нарушения, эпилепсия, нарушения слуха различной степени тяжести) [5, 6, 28]. В Российской Федерации в настоящее время заболеваемость гемофильными менингитами носит спорадический характер, однако для гемофильной, как и для ряда других инфекций, характерны периоды роста заболеваемости через определенные временные периоды (каждые 10–15–20 лет). Анализ этиологической структуры БГМ у детей в Санкт-Петербурге показал, что предыдущий пик заболеваемости *Hib*-менингитами пришелся на период 1997–1998 гг., когда отмечался 10-кратный рост случаев заболеваний в течение нескольких месяцев. Не исключено, что в ближайшее время мы вновь столкнемся с подобной ситуацией. По данным ДНКЦИБ, после отмены локдауна за последние 12 месяцев (с октября 2020 г.) более 50% случаев БГМ у детей, госпитализированных в клинику, были вызваны *Hib*. Летальных случаев от гемофильных менингитов у детей в Санкт-Петербурге не регистрировалось с 2009 года, однако сохраняется высокая частота интракраниальных осложнений, развитие которых наблюдается у 65% больных и приводит к формированию различных по степени тяжести психо-неврологических проблем в отдаленном периоде [28].

К сожалению, в России плановая вакцинация от гемофильной инфекции не включена в НКПП и проводится лишь в отдельных регионах и когортам детей групп

«риска» (с иммунодефицитными состояниями и находящимся в закрытых коллективах). Во всех остальных случаях вакцинация носит спорадический характер и осуществляется преимущественно по инициативе и за счет средств родственников.

Показатели заболеваемости **менингококковыми менингитами** напрямую зависят от общей заболеваемости менингококковой инфекцией (МИ), для которой характерны периодические подъемы с интервалом около 30 лет. В настоящее время общая заболеваемость МИ в Европейских странах составляет 0,9/100 тысяч населения (от 0,3/100 тысяч в Италии до 2,9/100 тысяч в Ирландии) [1, 29–31]. В Российской Федерации в последние десятилетия как заболеваемость МИ в целом, так и генерализованными формами (ГФМИ), неуклонно снижалась вплоть до 2017 года, достигнув показателя 0,5 на 100 тыс. населения. Между тем, начиная с 2017 года отмечался рост заболеваемости на 33,3% к концу 2019 года (0,75/100 тысяч). По данным РРЦ, в 2019 году в структуре МИ ГФМИ составили 79,8 % (в 2018 году — 73,9 %), в том числе у детей до 17 лет — 80,1 % (в 2018 году — 72 %) [29–31]. Дальнейший рост показателей заболеваемости остановил локдаун, связанный с новой коронавирусной инфекцией: в 2020 г. регистрировались рекордно низкие показатели заболеваемости ГФМИ — 0,26/100 тысяч. При такой низкой общей заболеваемости, показатели у детей были в 5–10 раз выше: в возрастной когорте до 5 лет — 3,8, для подростков 1,2/100 тысяч (2020 г.) [23].

Особенностью МИ является стремительность нарастания симптоматики с высокой частотой развития критических состояний в первые часы от появления симптомов. Даже при своевременной и адекватной терапии летальный исход может наступить в первые сутки от дебюта заболевания (по данным РРЦ, более 60% в когорте детей младше года). Показатели летальности от ГФМИ на сегодняшний день остаются крайне высокими и на 2019 год: общая летальность составила 21%, у детей до 5 лет — 25%, у подростков 15–19 лет — 20%. В 2020 году максимальные показатели отмечались в когорте детей до года — 24% [21].

Из 12 известных к настоящему моменту серогрупп менингококков только 6 из них ответственны за практически все случаи ГФМИ (в англоязычных публикациях — IMD invasive meningococcal disease/инвазивное менингококковое заболевание): A, B, C, W, Y, X. Спектр менингококков, вызывающих инвазивные заболевания, зависит от региона. В странах Европы, США в настоящий период доминируют менингококки с/г B (NMB), с начала 2000-х отмечается практически повсеместное распространение инвазивных штаммов NMW (11 сиквенс типа) [37, 38, 39].

В Российской Федерации на данный момент времени (2020 г.) в общей структуре менингококков, вызывающих ГФМИ, доминируют NMA — 30%, NMB составляют 18%, NMC — 16%, NMW — 5%, NMY — 2%, 29% — NM нетипируемых, однако спектр возбудителей и пре-

обладание в структуре той или иной серогруппы имеет значительные различия в зависимости от региона и возрастной когорты. Так, по данным РРЦ, в когорте детей первых лет жизни преобладают случаи, вызванные *NMB* (39%), у лиц 15–19 лет — *NMC* (35%) [22, 23]. С 2011 года в РФ отмечено распространение ГФМИ, вызванных *NMW*, пик заболеваемости в некоторых регионах наблюдался в 2017–2018 годах, занимая в структуре ГФМИ до 30% [22–24]. Многочисленные публикации, посвященные клинко-эпидемиологическим особенностям заболеваний, связанных с *NMW*, свидетельствуют о том, что данная серогруппа чаще наблюдающаяся у молодых взрослых (20–40 лет), характеризуется высокой частотой атипичных проявлений в дебюте и высокими показателями летальности (до 30–33%) [30, 33, 34]. Между тем, ГФМИ, вызываемые *NMW*, могут встречаться и у детей первых лет жизни (в большинстве случаев старше 2-х лет) и у подростков и в большинстве случаев доминируют проявления БГМ [24, 35].

Благополучная эпидемиологическая ситуация, сложившаяся на сегодняшний день в отношении МИ, не должна снижать нашу настороженность, учитывая характерную для инфекции периодичность подъемов и спадов заболеваемости и существующую высокую вероятность того, что после окончания локдауна, связанного с COVID-19, мы столкнемся с резким эпидемическим подъемом заболевания, протекающего более, чем в половине случаев, с развитием генерализованных форм.

Возможность профилактики МИ с помощью вакцинации доказана многочисленными исследованиями, так, снижение уровня заболеваемости инвазивными менингококковыми заболеваниями, вызванными *NMC*, отмечается в странах, где в период 2004–2014 гг. активно проводилась вакцинация против данного возбудителя [29, 30]. Согласно результатам, полученным с помощью статической модели в США, введение вакцины *MCV-4* позволяет значительно сократить социально-экономическую нагрузку заболевания, более чем на 146 миллионов долларов США в течение 22-летнего периода, в зависимости от рассматриваемой когорты; рутинная иммунизация вакциной *MCV-4* обладает потенциалом сокращения связанной с заболеванием финансовой нагрузки на общество на 35–46%. Десятилетнее наблюдение за динамикой заболеваемости МИ при иммунизации в США подростков 4-х компонентной конъюгированной вакциной показало снижение на 49% уровня заболеваемости, на 53% летальности и на 31% — тяжелых последствий у выживших [36].

В настоящее время зарегистрированы разнообразные полисахаридные и конъюгированные вакцины с возможностью профилактики МИ, вызываемой *NM* с/г А, С, W, Y, X. В последние годы на рынке иммунобиологических препаратов появились эффективные вакцины против *NMB*, которые в данный момент

используются в США и в отдельных странах Евросоюза, но, к сожалению, не доступны в России.

В Российской Федерации вакцинация от МИ проводится только по эпидемическим показаниям [37]. Однако, непредсказуемость течения ГФМИ со стремительным развитием критических состояний и риском летального исхода, сложность ранней диагностики (особенно у детей раннего возраста), обусловленная неспецифичностью клинических проявлений до появления характерных элементов геморрагической сыпи, диктует необходимость проведения активной вакцинопрофилактики лицам групп риска не только по эпидемическим показаниям, но и в межэпидемический период.

Среди БГМ у детей старше 1 месяца жизни, **пневмококковые менингиты (ПМ)** отличаются наиболее высокими показателями летальности, связанными с развитием тяжелых интракраниальных осложнений в остром периоде заболевания (ОГМ — 15–45%–67,5%; церебральные васкулиты, инфаркты — 5–28,6%, сенсоневральная тугоухость — до 40%), тяжелыми инвалидизирующими последствиями в исходах у выживших в 40–70% случаев [2–6].

Широкое использование вакцин против пневмококковой инфекции (7, 10, 13-валентных) позволило снизить число заболеваний, вызываемых штаммами, входящими в состав вакцин, однако, на сегодняшний день приходится признать, что такого разительного уменьшения числа пневмококковых менингитов, как это наблюдалось при вакцинации от гемофильной инфекции, не произошло. В результате явления реплейсмента увеличился удельный вес заболеваний, вызываемых пневмококками, не входящими в состав вакцин. Между тем, несмотря на наличие серогрупп, целесообразность продолжения вакцинации наиболее уязвимых категорий (детей первых лет жизни) и пожилых сохраняется, учитывая, что вакцины защищают от заболеваний, вызванных пневмококками, обладающими высокой резистентностью к используемым для лечения БГМ антибиотикам [46].

В Российской Федерации, согласно данным РРЦ, заболеваемость ПМ в последние годы не превышает 0,2–0,3/100 тысяч населения. В структуре этиологически верифицированных БГМ на их долю приходится 28,1% (2016 г.). Однако, вероятно частота их более высокая, учитывая, что этиологическая верификация БГМ не превышает в РФ 60%, а случаи вторичных менингитов, при которых пневмококки являются одним из основных возбудителей, в регистрацию не попадают.

Своевременная адекватная **терапия** — обязательное условие при БГМ. Между тем, несмотря на наличие современных возможностей медицины, с 1980-х гг. снижения летальности не наблюдается. Вероятно этот факт объясняется несколькими причинами: быстротой развития патологических процессов при БГМ с очень узким «терапевтическим окном», когда мы просто не успеваем предупредить развитие фатальных осложнений, отсутствием необходимого арсенала препаратов патогенети-



ческой направленности (что особенно актуально в педиатрической практике с учетом возрастных ограничений) и, безусловно, неэффективностью антибактериальной терапии, связанной с растущей антибиотикорезистентностью.

Особую проблему вызывает терапия неонатальных менингитов, среди возбудителей которых возрастает роль коагулазоотрицательных стафилококков (CoNS). Частота встречаемости CoNS, устойчивых к ванкомицину в неонатальных ОРИТ, согласно полученным результатам многоцентровых исследований, проведенных в Китае, варьирует в пределах 2 — 95% (!) [39].

В России с 2014 года стали выявлять оксалинон-устойчивые стафилококки в различных ОРИТ, в т.ч. с 2017 г. в неонатальных ОРИТ в ряде центров Москвы, резистентные к линезолиду *Staph. epidermidis* [40].

Большую тревогу вызывает рост заболеваний, вызванных группой «супербактерий», представляющих особую эпидемиологическую опасность, к которым относятся ванкомицин-резистентные штаммы *Enterococcus faecium*, метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter species*, продуцирующие БЛРС. По данным Liu Y. с коллегами, 37,3% *E. coli*, выделенных от пациентов с поздним НМ, продуцировали БЛРС и были резистентны к цефалопоринам III поколения [41].

Наибольшую обеспокоенность из 3-х «классических» возбудителей БГМ вызывают пневмококки [42]. Согласно данным бразильских исследователей, наблюдается рост изолятов пневмококков, устойчивых к пенициллину и цефтриаксону, особенно при БГМ у детей до 5 лет (53,9% и 28,0% соответственно). Абсолютное большинство пневмококков, обладающих антибиотикорезистентностью, относилось к серотипам 19A, 6C and 23A. В период 2017—2019 гг. число мультирезистентных изолятов достигало 25% [43]. Данные, полученные в ходе проведенного в Китае многоцентрового ретроспективного исследования, свидетельствовали о том, что при развитии БГМ, в 18,1% *Spl* были устойчивы к действию цефтриаксона. У 46,1% пациентов с инвазивной пневмококковой инфекцией выявлялись изоляты, обладающие мультирезистентностью [44].

Анализ штаммов *Spl*, выделенных из ЦСЖ больных ПМ в период 2000—2015 гг., проведенный Regev-Yochay G. с коллегами (2018) в Израиле показал, что 25% изолятов были резистентны к пенициллину, а с 2011 года отмечается рост числа изолятов, устойчивых к цефтриаксону (чаще, с/типов 19F, 23B, 19A) [45]. Результаты исследований, проводимые в России, также свидетельствуют о росте изолятов пневмококков со сниженной чувствительностью к беталактамам антибиотикам у пациентов с пневмококковыми менингитами [46].

Неоспоримый факт, что применение антибиотиков в лечении гнойных менингитов позволило значительно снизить летальность, но показатели до сих пор остаются

достаточно высокими, нейрпсихологические осложнения диагностируются у 30—60% выживших. Несмотря на многочисленные исследования, направленные на поиск препаратов, способных предотвратить развитие осложнений, большинство из них пока находятся на стадии экспериментов на лабораторных животных [47, 48]. Безусловно, необходимо продолжать исследования для расширения арсенала средств, способных предотвратить/ослабить нерегулируемый воспалительный процесс в интракраниальном пространстве, однако на сегодня только в отношении дексаметазона существуют рандомизированные исследования, доказывающие целесообразность его применения при БГМ у взрослых и детей старше 1 месяца, учитывая уменьшение частоты неврологического дефицита у взрослых при пневмококковом менингите и сенсоневральной тугоухости при гемофильных менингитах у детей [49].

## Заключение

Несмотря на успехи, достигнутые в отношении диагностики и лечения гнойных менингитов, следует признать, что и на настоящий момент времени заболевание продолжает регистрироваться практически повсеместно, сохраняя тяжесть течения и исходов. Максимальные показатели заболеваемости БГМ отмечаются в странах с низким уровнем экономики. В экономически развитых странах, на фоне общей тенденции к снижению заболеваемости, на первый план выходят неонатальные менингиты, часто обусловленные нозокомиальной мультирезистентной флорой. Помимо тяжелых медицинских проблем, БГМ связаны с экономическими и социальными последствиями, обусловленными высоким риском смерти и пожизненной инвалидности. Признавая тяжелое бремя заболевания, ВОЗ опубликовала первую глобальную дорожную карту по менингиту, одобренную ассамблеей ВОЗ в 2020 году: «Глобальная дорожная карта по достижению целей в области борьбы с менингитом на период до 2030 года», целью которой является устранение основных причин бактериального менингита: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus agalactiae* (стрептококки группы В (GBS)) [50].

Одним из основных средств для снижения заболеваемости и смертности от менингита и сдерживания роста антибиотикорезистентности признается вакцинация, несмотря на наблюдающийся для некоторых возбудителей реплейсмент. Разработка и обеспечение доступности вакцин с проведением эффективных профилактических мероприятий является одной из основных провозглашенных ВОЗ задач на пути следования дорожной карты.

Более 70% БГМ у детей в России вызывают возбудители, против которых на сегодняшний день существуют эффективные вакцины, следовательно, высока вероятность того, что добавление в НКПП вакцинации против гемофильной и менингококковой инфекции позволит если не полностью ликвидировать, то минимизировать число случаев БГМ у детей старше 1 месяца жизни.

Сложнее обстоит дело с неонатальными менингитами, однако постоянный эпидемиологический мониторинг, осуществляемый в отделениях новорожденных и неонатальных ОРИТ, соблюдение противоэпидемических мероприятий в стационарах, оказывающих помощь новорожденным, рациональное использование антибиотиков, безусловно будет способствовать снижению заболеваемости НМ и улучшению исходов в случае их развития.

## Литература / References:

- Collaborators G.B.D.M., Global, regional, and national burden of meningitis, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 2018. 17(12): 1061–1082.
- Lukšić et al. Estimating global and regional morbidity from acute bacterial meningitis in children: assessment of the evidence. *Croat. Med. J. Dec* 2013; 54(6):510–8.
- Ahmed A.S., Khan N.Z., Hussain M. et al. Follow-up of cases of Haemophilus influenzae type b meningitis to determine its long-term sequelae. *J Pediatr*. 2013 Jul; 163(1 Suppl):S44–9.
- Вильниц А.А., Скрипченко Н.В., Карев В.Е., Иванова М.В. Особенности течения бактериальных гнойных менингитов с летальным исходом: ретроспективный анализ 125 случаев заболевания у детей. Инфекционные болезни. 2017. 15 (2):19–24. [Vilnits A.A., Skripchenko N.V., Karev V.E., Ivanova M.V. Features of the course of bacterial purulent meningitis with a fatal outcome: a retrospective analysis of 125 cases in children. *Infektsionnye Bolezni Infectious Diseases*. 2017. 15(2):19–24. (in Russ)]
- Hsu M.H., Hsu J.F., Kuo H.C., Lai M.Y., Chiang M.C., Lin Y.J., Huang H.R., Chu S.M., Tsai M.H. Neurological Complications in Young Infants With Acute Bacterial Meningitis. *Front Neurol*. 2018 Oct 24; 9:903. doi: 10.3389/fneur.2018.00903
- Schiess N., Groce N.E., Dua T. The Impact and Burden of Neurological Sequelae Following Bacterial Meningitis: A Narrative Review. *Microorganisms* 2021; 9, 900. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050900>
- Defeating meningitis by 2030: a global road map. DRAFT 8 April 2020 <https://www.who.int/immunization/research/development/DefeatingMeningitisRoadmap.pdf>
- Brouwer M.C., van de Beek D. Epidemiology of community-acquired bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2018 Feb; 31(1): 78–84. doi: 10.1097/QCO.0000000000000417.
- Costerus J.M. et al. Community-acquired bacterial meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2017 Feb; 30(1):135–141.
- Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации 2016 год. Информационно-аналитический обзор. Российский Референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами, 2017:36. [Meningococcal infection and purulent bacterial meningitis in the Russian Federation 2016. Information and analytical review. Russian Reference Center for Monitoring Bacterial Meningitis, 2017: 36. (in Russ)]
- Wall E., Cartwright K., Scarborough M., et al. High Mortality amongst Adolescents and Adults with Bacterial Meningitis in Sub-Saharan Africa: An Analysis of 715 Cases from Malawi. *PLoS One*. 2013; 8(7):e69783
- Вильниц А.А. Гнойные менингиты у детей: клинко-патогенетические, диагностические, прогностические и терапевтические аспекты интракраниальных осложнений: Автореф. дисс. ... д.м.н. Санкт-Петербург, 2019. [Vilnits A.A. Purulent meningitis in children: clinical and pathogenetic, diagnostic, prognostic and therapeutic aspects of intracranial complications: Abstr. MD med. St. Petersburg, 2019. (in Russ)]
- Милованова О.А., Мазанкова Л.Н., Моисеенкова Д.А., Солдатова И.А. Неврологические осложнения и исходы бактериальных менингитов у детей. Журнал неврологии и психиатрии, 4, 2016; 2:4–11. [Milovanova O.A., Mazankova L.N., Moiseenkova D.A., Soldatova I.A. Neurological complications and outcomes of bacterial meningitis in children. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii=Journal of Neurology*, 2016, 4; 2:4–11. (in Russ)]
- Heath P.T., Okike I.O., Oeser C. Neonatal meningitis: can we do better? *Adv Exp Med Biol*. 2011; 719:11–24. doi: 10.1007/978-1-4614-0204-6\_2. PMID: 22125031.
- Furyk J.S., Swann O., Molyneux E. Systematic review: neonatal meningitis in the developing world. *Trop Med Int Health*. 2011 Jun; 16(6):672–9. doi: 10.1111/j.1365-3156.2011.02750.x.
- Ku L.C., Boggess K.A., Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants. *Clin Perinatol*. 2015; 42(1):29–viii. doi:10.1016/j.clp.2014.10.004
- Pelkonen T. et al. Aetiology of bacterial meningitis in infants aged. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 97:251–257.
- Seale, A.C., et al., Estimates of the Burden of Group B Streptococcal Disease Worldwide for Pregnant Women, Stillbirths, and Children. *Clin Infect Dis*, 2017. 65(2): S200–S219.
- Li S., Huang J., Chen Z., Guo D., Yao Z. and Ye X. Antibiotic Prevention for Maternal Group B Streptococcal Colonization on Neonatal GBS-Related Adverse Outcomes: A Meta-Analysis. *Front. Microbiol*. 2017; 8:374. doi: 10.3389/fmicb.2017.00374
- Butler D.F., Myers A.L. Changing Epidemiology of Haemophilus influenzae in Children. *Infect Dis Clin N Am*, 2018; 32:119–128.
- Королева И.С., Королева М.А., Мельникова А.А. Эпидемиология гнойных бактериальных менингитов в период вакцинопрофилактики пневмококковой и гемофильной инфекций в Российской Федерации. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2017; 6:63–68. [Koroleva I.S., Koroleva M.A., Melnikova A.A. Epidemiology of purulent bacterial meningitis during the period of vaccine prevention of pneumococcal and hemophilic infections in the Russian Federation. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni=Epidemiology and infectious diseases*. 2017; 6:63–68. (in Russ)]
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017: 220. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2016: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2017: 220. (in Russ)]
- О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020: 299. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2020:299. (in Russ)]
- Мазанкова Л.Н., Гусева Г.Д., Солдатова И.А. Эпидемиологические и клинические особенности бактериальных гнойных менингитов у детей г. Москвы. Детские инфекции, 2018; 17(1): 5–11. [Mazankova L.N., Guseva G.D., Soldatova I.A. Epidemiological and clinical features of bacterial purulent meningitis in children of Moscow. *Detskie Infektsii=Children's Infections*, 2018; 17(1):5–11. (In Russ)] <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-5-11>
- Wahl, B., et al., Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000–15. *Lancet Glob Health*, 2018; 6(7):e744–e757.
- Абрамцева М.В., Тарасов А.П., Немировская Т.И. и др. Гемофильная инфекция типа b. Заболеваемость и вакцинопрофи-

- лактика. БИО препараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017; 17(2): 78–86.
- [Abramseva M.V., Tarasov A.P., Nemirovskaya T.I. et al. Hemophilic infection type b. Morbidity and vaccine prevention. *BIO Preparaty Profilaktika Diagnostika Lechenie* =BIO preparations. Prevention, diagnosis, treatment. 2017; 17(2):78–86. (in Russ)]
27. Shinjoh M., Yamaguchi Y., Iwata S. Pediatric bacterial meningitis in Japan, 2013–2015 –3 –5 years after the wide use of Haemophilus influenzae type b and Streptococcus pneumoniae conjugated vaccines. *J Infect Chemother*; 2017; 23:427–438.
28. Вильниц А.А., Скрипченко Н.В., Иванова М.В. и др. Современные особенности гемофильных менингитов у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016; 5:50–54.
- [Vilnits A.A., Skripchenko N.V., Ivanova M.V. and other Modern features of hemophilic meningitis in children. *Epidemiologiya i infektionnye bolezni Aktualnye voprosy*=Epidemiology And Infectious Diseases. Topical issues, 2016; 5:50–54. (in Russ)]
29. Kriz P., Wieffer H., Holl K., Rosenlund M., Budhia S., Vyse A. Changing epidemiology of meningococcal disease in Europe from the mid-20th to the early 21st Century. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10(10):1477–86.
30. Whittaker R. et al. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004–2014. *Vaccine*, 2017; 35: 2034–2041.
31. Miller et al Annual report ECDC 2017 Serogrup of invasive meningococcal disease in Europe during. *J.Army Med Corps*, 2017.
32. WHO collaborating Center For meningitis Map productions 2020
33. Королёва М.А., Миронов К.О., Королёва И.С. Эпидемиологические особенности генерализованной формы менингококковой инфекции, обусловленной *Neisseria meningitidis* серогруппы W, в мире и в Российской Федерации. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2018; 3:16–23.
- [Koroleva M.A., Mironov K.O., Koroleva I.S. Epidemiological features of the generalized form of meningococcal infection caused by *Neisseria meningitidis* serogroup W in the world and in the Russian Federation. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni Aktualnye Voprosy*=Epidemiology And Infectious Diseases. Topical issues, 2018; 3:16–23.]
34. Loenenbach A.D., van der Ende A., de Melker H.E., Sanders E.A.M., Knol M.J. The Clinical Picture and Severity of Invasive Meningococcal Disease Serogroup W Compared With Other Serogroups in the Netherlands, 2015–2018. *Clin Infect Dis*. 2020; 70(10):2036–2044.
35. Маркова К.В., Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В. Менингококковая инфекция в современных условиях: клинические, микробиологические и профилактические аспекты. Педиатр. 2020; 11(3):81–92.
- DOI: 10.17816/PED11381-92
- [Markova K.V., Skripchenko N.V., Lobzin Yu.V. Meningococcal infection in modern conditions: clinical, microbiological and preventive aspects. *Pediatr= Pediatrician*. 2020; 11(3):81–92.
- DOI: 10.17816 / PED11381-92 (in Russ)]
36. Shepard, C.W., Ortega-Sanchez, I.R., Scott, R.D., Rosenstein, N.E. 2005. Cost-effectiveness of conjugate meningococcal vaccination strategies in the United States. *Pediatrics*; 115 (5):1220–1232.
37. Профилактика менингококковой инфекции: Санитарно-эпидемиологические правила. М : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019:20.
- [Prevention of meningococcal infection: Sanitary and epidemiological rules. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2019:20. (in Russ)]
38. Savulescu C. et al. Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SplDnet countries: an observational multicentre study. *Lancet. online* March 27, 2017.
- [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30110-8](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30110-8)
39. Chong J., Caya C., Lévesque S., Quach C. Heteroresistant Vancomycin Intermediate Coagulase Negative Staphylococcus in the NICU: A Systematic Review. *PLoS ONE*, 2016; 11(10): e0164136.
- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164136>
40. Gostev V., Leyn S., Dmitrieva N., Grigorievskaya Z., Pripitnevich T., Lyubasovskaya L., Gordeev A., Sidorenko S. Global Expansion of Linezolid-Resistant Coagulase-Negative Staphylococci. *Front. Microbiol.*, 2021; 12:661798.
- doi: 10.3389/fmicb.2021.661798
41. Liu Y., Zhu M., Fu X. et al. *Escherichia coli* Causing Neonatal Meningitis During 2001–2020: A Study in Eastern China. *Int J Gen Med*. 2021 Jun 29; 14:3007–3016.
- doi: 10.2147/IJGM.S317299.
42. Cillóniz C., Garcia-Vidal C., Ceccato A., Torres A. Antimicrobial Resistance Among *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrobial Resistance in the 21st Century*. 2018 Mar 7:13–38.
- doi: 10.1007/978-3-319-78538-7\_2.
43. Brandileone M.C., Almeida S.C.G., Bokermann S., et al. Dynamics of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* following PCV10 introduction in Brazil: Nationwide surveillance from 2007 to 2019. *Vaccine*. 2021 May 27;39(23):3207–3215.
- doi: 10.1016/j.vaccine.2021.02.063.
44. Wang, C. Y., Chen, Y. H., Fang, C. et al.. Antibiotic resistance profiles and multidrug resistance patterns of *Streptococcus pneumoniae* in pediatrics: A multicenter retrospective study in mainland China. *Medicine*, 2019; 98(24):e15942.
- <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015942>
45. Regev-Yochay G., Reisenberg K., Katzir M., et al. Pneumococcal Meningitis in Adults after Introduction of PCV7 and PCV13, Israel, July 2009–June 2015. *Emerg Infect Dis*. 2018; 24(7):1275–1284.
- doi:10.3201/eid2407.170721
46. Калиногорская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О., Гостев В.В., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010–2013 гг. Антибиотики и химиотерапия. 2015; 60(1–2):10–18.
- [Kalinogorskaya O.S., Belanov S.S., Volkova M.O., Gostev V.V., Sidorenko S.V. Antibiotic resistance and serotypic composition of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in St. Petersburg in 2010–2013. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2015; 60(1–2): 10–18. (in Russ)]
47. Glimåker M., Johansson B., Halldorsdottir H. et al. Neuro-intensive treatment targeting intracranial hypertension improves outcome in severe bacterial meningitis: an intervention-control study. *BMJ.PLoS One*, 2014 Mar 25; 9(3):e91976.
48. Principi N. Esposito S. Bacterial meningitis: new treatment options to reduce the risk of brain damage. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2020; 21(1):97–105.
- DOI: 10.1080/14656566.2019.1685497
49. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect*, 2016; 22: S37–S62.
50. Достижение целей в области борьбы с менингитом на период до 2030 г.: глобальная дорожная карта (<https://www.who.int/docs/default-source/immunization/meningitis/defeatingmeningitisroadmap-ru.pdf>, по состоянию на 12 ноября 2020 г.).
- [Achieving the 2030 Meningitis Targets: A Global Roadmap (<https://www.who.int/docs/default-source/immunization/meningitis/defeatingmeningitisroadmap-en.pdf>, accessed 12 November 2020 G.). (in Russ)]

Статья поступила 12.11.21

**Конфликт интересов:** Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.  
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported