

## ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ МЕНИНГИТОВ МЕНИНГОКОККОВОЙ ЭТИОЛОГИИ

### LABORATORY DIAGNOSTICS AND SENSITIVITY TO ANTIBIOTICS OF CAUSES OF MENINGITIS OF MENINGOCOCCAL ETIOLOGY

**M. Saidov**  
**B. Saidova**  
**A. Korkmasova**  
**Z. Saidova**  
**A. Kasumova**  
**Yu. Kabartieva**

*Summary.* The article presents data on the study of the incidence of bacterial meningitis, the determination of the etiological structure and sensitivity to antibiotics of the identified pathogens. In the bacteriological laboratory of the RCIB, samples of cerebrospinal fluid, blood and mucus from the nasopharynx taken from patients with meningitis or with a suspected diagnosis were examined. The incidence of meningitis in Dagestan is increasing, exceeding the average for Russia. A change in the etiological structure of the identified causative agents of meningitis was noted. Antibiotic sensitivity has been determined, which will optimize the antibiotic therapy and reduce the number of complications.

*Keywords:* bacterial meningitis, antibiotics, sensitivity, resistance.

**Саидов Магомед Саидович**

К.м.н., доцент, ФБГОУ ВО «Дагестанский  
государственный медицинский университет» МЗ РФ  
tagomed.saidov.76@mail.ru

**Саидова Барият Саидовна**

К.м.н., доцент, ФБГОУ ВО «Дагестанский  
государственный медицинский университет» МЗ РФ  
spssaidova@mail.ru

**Коркмасова Маймунат Арслан-Алиевна**

К.м.н., доцент, ФБГОУ ВО «Дагестанский  
государственный медицинский университет» МЗ РФ  
dgmu\_m@mail.ru

**Саидова Заура Саидовна**

Ассистент, ФБГОУ ВО «Дагестанский  
государственный медицинский университет» МЗ РФ  
spssaidova@mail.ru

**Касумова Амина Магомедовна**

К.м.н., доцент, ФБГОУ ВО «Дагестанский  
государственный медицинский университет» МЗ РФ  
aminadag@mail.ru

**Кабартиева Юлдуз Абдулхаликовна**

Ассистент, ФБГОУ ВО «Дагестанский  
государственный медицинский университет» МЗ РФ  
ulduz85@mail.ru

*Аннотация.* В статье представлены данные по изучению заболеваемости бактериальными менингитами, определению этиологической структуры и чувствительности к антибиотикам идентифицированных возбудителей. В бактериологической лаборатории РЦИБ были исследованы образцы спинномозговой жидкости, крови и слизи из носоглотки, взятые у больных менингитом или с предполагаемым диагнозом. Заболеваемость менингитами в Дагестане возрастает, превышая средние показатели по России. Отмечено изменение в этиологической структуре выявленных возбудителей менингитов. Проведено определение чувствительности к антибиотикам, которое позволит оптимизировать проводимую антибактериальную терапию и сократить число осложнений.

*Ключевые слова:* бактериальные менингиты, антибиотики, чувствительность, резистентность.

**Б**актериальные менингиты являются особой формой инфекционной патологии, так как имеют полиэтиологичную природу и причиной их развития могут быть бактерии, вирусы, грибы, простейшие. Кроме того они характеризуются высокой летальностью или инвалидизацией больных. По данным ВОЗ ежегод-

но в мире регистрируется 1 млн. случаев гнойных бактериальных менингитов (ГБМ), из которых 200 000 заканчиваются летально [1,4]. В странах так называемого «менингитного пояса», находящегося к югу от Сахары ежегодно регистрируется 30 000 случаев заболевания. С признаками тяжёлой инвалидности (глухота, задерж-

ка умственного развития, патологическая неврологическая симптоматика) из стационара выписываются более 50% больных. Показатели летальности от гнойных бактериальных менингитов в развитых странах составляют 3–19%, а в развивающихся — 37–60%. Особую озабоченность вызывает генерализованная форма менингококковой инфекции. Она чаще встречается у детей (до 70% случаев), но это не исключает возможности заболевания во всех возрастных категориях [4,9].

В настоящее время в структуре бактериальных менингитов выделяют «внебольничную» и «нозокомиальную» или ИСМП (инфекцией, связанной с оказанием медицинской помощи) формы [3]. Формирование последней, как правило, обусловлено предшествующими операционными воздействиями, патологией органов носоглотки, являющейся важнейшим резервуаром инфицирования субарахноидального пространства и возможностью последующего развития бактериемии и генерализованных форм инфекции. Высокие показатели смертности от бактериальных менингитов связаны со сложностями диагностики, в особенности у детей раннего возраста, поздней обращаемостью за медицинской помощью, несвоевременно начатом лечении. Значительную роль играют также недиагностированные иммунодефицитные состояния. Врачам отделений интенсивной терапии часто приходится сталкиваться с иммунокомпромиссными больными, пациентами с нейтропенией [3].

Основными этиологическими факторами бактериальных менингитов до настоящего времени считались *N.meningitidis* (60%), *S.pneumoniae* (30%), *H.influenzae* (10%). В последние годы этиологический спектр возбудителей изменился — чаще диагностируются менингиты, вызванные *K.pneumoniae*, *E.coli*, *P.aeruginosae*, грибами *Candida*.

Согласно рекомендациям ВОЗ *N.meningitidis* относится к возбудителям высокого уровня приоритетности [5,6]. Менингококковая инфекция может протекать локально в виде носительства или назофарингитов, а также в виде менингитов, менингоэнцефалитов или генерализованных форм. Этот диплококк оснащён многими факторами патогенности, обуславливающими его потенциальную опасность — пиллями, обеспечивающими тропную адгезию к слизистым оболочкам, полисахаридами наружной оболочки, препятствующими комплемент-опосредованному лизису, выделению IgA-протеаз. Ведущую роль в патогенезе ГФМИ играет эндотоксин, концентрация которого при бактериемии и массовом разрушении менингококков достигает высокого уровня. Это приводит к снижению содержания  $C_2$ ,  $C_3$ ,  $C_4$  фракций комплемента, поражению сосудов и кровоизлиянию во внутренние органы, развитию ин-

фекционно-токсического шока. Эрадикация возбудителя из цереброспинальной жидкости резко ограничена из-за исходно низкого уровня антител и активности комплемента. Выработка медиаторов воспаления, аккумуляция лейкоцитов в ликворе вызывает нарушение проходимости капилляров в субарахноидальном пространстве, повышению внутричерепного давления, развитию стойкой неврологической патологии и угрожающих жизни состояний [3,7].

Менингококковая инфекция потенциально смертельна и всегда должна рассматриваться как медицинская чрезвычайная ситуация. Менингококковые менингиты входят в перечень инфекций, подлежащих обязательной регистрации в Российской Федерации.

### Цель исследования

Целью настоящего исследования являлся анализ заболеваемости и идентификация возбудителей менингитов, определение чувствительности к антибиотикам с целью оптимизации антибактериальной терапии.

### Материал и методы

В бактериологической лаборатории ГБУ РЦИБ МЗ РД за период 2016–2019 годы были исследованы образцы ликвора, взятые у больных менингитом или с предполагаемым диагнозом. Образцы крови исследовали методом «толстой капли», а также бактериологическими методами в соответствии с МУК 4.2.1887.04 «Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных менингитов» и «Приложению № 3 к Приказу МЗ РФ № 375 от 23.12.98». У контактировавших лиц были взяты образцы слизи из носоглотки. Для посева использовали среды: менингококковый агар, сывороточный агар, желточно-солевой агар, «шоколадный» агар, 0,1% полужидкий агар для накопления культуры, кровяной агар, гемофилус-агар, энтерококк-агар, среды Эндо, Сабуро.

Для определения вирусных антигенов использовали иммуноферментный анализ и полимеразно-цепную реакцию. Определение чувствительности к антибиотикам проводили диско-диффузионным методом согласно МУК 4.2.1890–04.

Исследования по мониторингу заболеваемости в различных районах и городах республики проводили при помощи реакции пассивной гемагглютинации с использованием менингококковых диагностикумов.

Показатели заболеваемости (по данным РЦИБ) представлены в абсолютных числах (абс. ч.) и в интенсивных показателях (ИП).

Таблица 1. Заболеваемость менингитами в Дагестане в 2014–2019 годы.

Год		2014	2015	2016	2017	2018	2019
Число заболевших	Абс.ч.	100	57	166	184	315	281
	ИП.	3,3	1,89	5,42	6,2	9,94	10,31
Число Выздоровевших		99	56	159	109	207	115
Возбудитель выявлен в ликворе		14	22	56	45	81	65

Таблица 2. Микроорганизмы, выделенные из ликвора больных бактериальными менингитами.

Микроорганизмы	Выделенные штаммы:	
	в абс. ч.	в%
N.meningitidis	11	3,75
S.aureus	64	21,8
S.epidermidis	24	8,2
S.pneumoniae	50	17,1
H.influenzae	29	9,9
K.pneumoniae	8	2,7
Paeruginosae	2	0,7
E.coli	13	4,4
Candida	70	23,9
Другие гр. (-) палочки	20	6,8
Энтеровирусы	2	0,8
Всего	293	100

## Результаты и обсуждение

Анализ заболеваемости менингитами, в том числе и вызванными *N.meningitidis*, выявил тенденцию к росту. Высеваемость менингококка была относительно невысокой, в особенности у тех больных, у которых до госпитализации проводилась антибактериальная терапия. Определение чувствительности выявило наличие устойчивости к ряду антибиотиков, традиционно используемых для лечения менингококковых менингитов.

## Результаты

Прогрессирующий рост заболеваемости менингитами требует оптимизации практических подходов к диагностике, рациональной антибиотикотерапии с учётом региональных особенностей возбудителя, совершенствования методов специфической и неспецифической профилактики данного заболевания.

В России заболеваемость бактериальными менингитами составляет в среднем 3 случая на 100 000 населе-

ния. В последние годы отмечается тенденция к увеличению этого показателя, (таблица 1).

Бактериологическое исследование клинического материала показало, что этиологический спектр выделенных возбудителей был разнообразным — грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы, грибы, энтеровирусы (таблица 2).

В большинстве случаев возбудителями бактериальных менингитов являлись такие микроорганизмы, как *S.aureus* (21,8%), *S.pneumoniae* (17,1%) и дрожжеподобные грибы *Candida* (23,9%). Изменения в этиологической структуре бактериальных менингитов, возможно, связаны с вакцинацией против приоритетных возбудителей (а также и с отказом от вакцинации), что, безусловно, влияет на формирование региональных особенностей этиологического спектра возбудителей данного заболевания. Необходимо отметить также, что процент этиологической расшифровки был относительно невысоким и составлял в среднем 23,3%. Этот фактор находится в зависимости от антибиотикотерапии, начатой до проведения лабораторной диагностики. Известно,

Таблица 3. Результаты лабораторных исследований на менингококк в 2016–2018 гг.

Исследуемый материал	2016 год		2017 год		2018 год	
	всего	положит.	Всего	положит.	Всего	положит.
Кровь	182	1 (0,5%)	121	4 (3,3%)	110	9 (8,1%)
«Толстая капля»	180	1 (0,5%)	127	3 (2,4%)	101	5 (4,9%)
Слизь из носоглотки	233	1 (0,4%)	171	1 (0,5%)	192	13 (6,8%)

Таблица 4. Бактериоскопическое и бактериологическое исследование на менингококк за 9 месяцев 2018 и 2019 гг.

Исследуемый материал	2018 год		2019 год	
	Всего	положит.	Всего	положит.
Кровь	85	7 (8,2%)	72	6 (8,3%)
«Толстая капля»	80	5 (6,2%)	75	7 (9,3%)
Слизь из носоглотки	141	10 (7%)	127	7 (5,5%)

Таблица 5. Чувствительность к антибиотикам выделенных штаммов менингококка и рекомендуемые дозы.

Антибиотик	Чувствительность	Рекомендуемые дозы	
		Дети	Взрослые
Ципрофлоксацин	+++	50 мг/кг каждые 12 ч	400 мг каждые 12 ч
Офлоксацин	+++	7,5 мг/кг в сутки	800 мг в сутки
Меропенем	+++	2 мг/кг каждые 12 ч	40 мг/кг каждые 12 ч
Азитромицин	++		
Цефтриаксон	+++	50 мг/кг каждые 12 ч	2 г каждые 12 ч
Амикацин	+++	7,5 мг/кг в сутки	15 мг/кг в сутки
Доксициллин	-		
Гентамицин	-		
Цефазолин	+++	25–50 мг/кг в сутки	1 г в сутки 3–4 раза
Цефотаксим	+		
Ванкомицин	+++	15 мг/кг каждые 6 ч	1 г каждые 12 ч
Амоксициллин	+		
Бензилпенициллин	+		

+++ — чувствительность; ++ — умеренная чувствительность; + — слабая чувствительность; — отсутствие чувствительности.

что у пациентов, которым вводили антибиотики, число положительных находок возбудителя снижается в 2 раза [2,8].

Высеваемость *N.meningitidis* из ликвора была невысокой — 3,75%, что могло быть обусловлено сложностью культивирования данного микроба, высокой требовательностью к условиям транспортировки клинического материала.

Бактериоскопическое и бактериологическое исследование образцов крови и носоглоточной слизи на менингококк показало следующие результаты (таблицы 3 и 4).

В плане мониторинга заболеваемости менингококковой инфекцией в различных городах и районах Да-

гестана было исследовано 2641 образцов клинического материала в реакции пассивной гемагглютинации с менингококковыми диагностикумами. Положительные результаты исследования (в разведениях 1:10 +++, 1:20 +++, 1:40 +++) были получены в 941 случаях, что составляло 35,6%.

Если лечение было начато до проведения спинно-мозговой пункции выращивание бактерий может быть затруднено. Однако необходимость лабораторного подтверждения диагноза не должна быть причиной промедления с лечением. Тяжёлая клиническая картина требует незамедлительного оказания медицинской помощи, но это не исключает случайного и необоснованного выбора антибактериальных средств. Результаты лабораторной диагностики являются решающими

при назначении лечения, так как позволяют не только идентифицировать возбудителя заболевания, но и определить его чувствительность к антибиотикам. В настоящее время существенной проблемой является формирование множественной устойчивости к антибактериальным препаратам у многих видов бактерий. Это особенно актуально в отношении «нозокомиальных» или ИСМП менингитов, когда вследствие постоянного контакта возбудителей с антибактериальными средствами происходит модификация белков этих бактерий и у них формируется вторичная резистентность.

Как видно из представленных в таблице 5 данных, выделенные штаммы менингококка проявили слабую чувствительность к пенициллину, традиционно назначаемому «ударными» дозами, в особенности больным с симптомами менингита и характерными изменениями в ликворе. При этом они проявили достаточную чувствительность к аминогликозиду амикацину, фторхинолонам III поколения цiproфлоксацину и офлоксацину, к цефазолину, ванкомицину и препарату группы карбапенемов меропенему. Циркуляция среди населения различных штаммов менингококков и непатогенных нейссерий создаёт целую гамму устойчивости к различным факторам и определяет ряд особенностей развития эпидемического процесса. До настоящего времени препаратами выбора продолжают оставаться цефалоспорины III поколения, в особенности в тех случаях, когда возбудитель не был выявлен. Это согласуется с данными, представленными в литературе [2,3]. Среди возбудителей «нозокомиальных» или (ИСМП) менингитов нередко преобладают полирезистентные штаммы микроорганизмов. Вследствие этого требуется использование самых мощных из имеющихся в арсенале антимикробных средств — меропенемов. По данным ряда авторов только максимальные дозы препаратов могут обеспечить эффективные бактерицидные концентрации в ликворе, поэтому в ряде случаев необходимо прибегать к комбинированной терапии одновременно двумя антибиотиками. В ряде случаев — вторичных менингитов у больных сепсисом, посттравматических ме-

нингитов можно прибегать к интратекальному или эндолумбальному введению антибиотиков — амикацина 4–20 мг 1 раз в сутки, ванкомицина 5–10 мг 1 раз в сутки [4]. Антибактериальная терапия, как правило, сочетается с внутривенным введением иммуноглобулинов (в первые 3–4 дня), а также с препаратами, снижающими внутричерепное давление, антиоксидантами, ноотропными препаратами.

Продолжительность антибактериальной терапии зависит от клинического течения заболевания, от результатов бактериологической диагностики, но также и от изменения показателей, свидетельствующих о развитии инфекционного процесса в центральной нервной системе — содержания белка, глюкозы, нейтрофильных лейкоцитов или лимфоцитов в ликворе, проб Нонне-Аппельта и других стандартных лабораторных критериев.

## ВЫВОДЫ

1. Установлена тенденция к росту заболеваемости бактериальными менингитами — 57/1,89 в 2015 г и 323/10,3 в 2019 г (в абс.ч. и ИП соответственно).
2. Данные лабораторной диагностики свидетельствуют об изменении этиологического спектра возбудителей менингитов — возрастание роли таких микроорганизмов, как *S.pneumoniae*, *S.aureus*, грибов *Candida*. При этом этиологическая значимость такого возбудителя, как *N.meningitidis* была значительно меньшей, чем это отмечалось в предыдущие годы исследований.
3. Определение чувствительности к антибиотикам выделенных штаммов менингококков показало, что ко многим применявшимся ранее антибиотикам они проявляли умеренную чувствительность или она отсутствовала. Полученные результаты должны быть учтены при дальнейшем проведении антибактериальной терапии с учётом региональных особенностей выделенного возбудителя.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С. Интенсивная терапия инфекционных заболеваний у детей /Ю.С. Александрович, В.И. Гордеев, К.С. Пшенисков. С-Пб, 2010. С.206–211, 279–300.
2. Бегайдарова Р.Х. Диагностика и дифференциальная диагностика инфекционных заболеваний у детей: Учебное пособие — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014—140 с.
3. Гайдунь К.В., Лимонов В.Л., Муконин В.А. Бактериальный менингит. «АБОЛ-мед», Смоленск, 2008, 19 с.
4. Гиллеспи С.Х., Кетлин Б.Б. Наглядные инфекционные болезни в микробиологии (пер. с англ.). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017, 142 с.
5. Казанцев А.П. Актуальные вопросы диагностики инфекционных болезней. Руководство для врачей./А.П. Казанцев, В.А. Казанцев. — М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013, 496 с.
6. Коркмасова М.А., Сулейманова З.Р. Антибактериальная терапия больных менингитами различной этиологии.// Материалы V Всероссийской научно-практической конференции «Антибиотикорезистентность и антимикробная химиотерапия». Махачкала, 2019, с. 48–50.

7. Королёва М.А., Миронов К.О., Королёва И.С. Эпидемиологические особенности генерализованных форм менингококковой инфекции, обусловленные N.meningitidis серогруппы W в мире и Российской Федерации. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2018, № 3, с. 16–23.
8. Костюкова Н.Н., Бехало В.А., Чернышова Т.Ф. Менингококковые инфекции в России: прошлое и ближайшие перспективы. // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014, № 2, с. 73–79.
9. Саидов М.С., Нажалова А.Б., Газиев Г.М., Саидова Б.М. Этиологическая структура менингитов бактериального происхождения и их антибиотикочувствительность. // Материалы V Всесоюзной конференции «Антибиотикорезистентность и антимикробная химиотерапия». Махачкала, 2019, с. 70–72.

© Саидов Магомед Саидович ( magomed.saidov.76@mail.ru ), Саидова Барият Саидовна ( spssaidova@mail.ru ), Коркмасова Маймунат Арслан-Алиевна ( dgtm\_m@mail.ru ), Саидова Заира Саидовна ( spssaidova@mail.ru ), Касумова Амина Магомедовна ( aminadag@mail.ru ), Кабартиева Юлдуз Абдулхаликовна ( ulduz85@mail.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



Дагестанский государственный медицинский университет