

Актуальные проблемы осложнений бактериального менингита

Е. А. Якунина, Л. Д. Хидирова, А. С. Суржко

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Проведен обзор современной российской и зарубежной, преимущественно англоязычной, литературы, посвященной бактериальному менингиту и осложнениям, возникшим в результате его исхода. Учитывались публикации не старше 5 лет, опубликованные в специализированных медицинских журналах и руководствах. В обзор включены исследования, в которых у участников был верифицированный диагноз «бактериальный менингит» согласно современным клинико-лабораторным критериям и возраст не превышал 18 лет на момент заболевания. Приемлемые дизайны обсервационных исследований для нашего обзора включали обсервационные описательные и аналитические исследования по типу «случай – контроль» и когортные исследования. Были исключены исследования, в которых участники страдали от каких-либо соматических патологий, способных повлиять на результаты или спровоцировать осложнения в результате перенесенной нейроинфекции. Также в обзор были включены данные Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами за 2019 год.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроинфекция, бактериальный менингит, осложненный менингит, *Neisseria meningitidis*.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Финансовой поддержки со стороны компаний – производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

Current problems of complications of bacterial meningitis

E. A. Yakunina, L. D. Khidirova, A. S. Surzhko

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

SUMMARY

A review of modern Russian and foreign, predominantly English-language, literature on bacterial meningitis and complications resulting from its outcome was carried out. Publications not older than 5 years published in specialized medical journals and manuals were taken into account. The review includes studies in which participants had a verified diagnosis of bacterial meningitis according to modern clinical and laboratory criteria, and were under 18 years of age at the time of the disease. Eligible observational study designs for our review included case-control observational descriptive and analytic studies and cohort studies. Studies were excluded in which participants suffered from any somatic pathologies that could affect the results or provoke complications as a result of neuroinfection. The review also included data from the Russian Reference Center for Monitoring Bacterial Meningitis for 2019.

KEYWORDS: neuroinfection, bacterial meningitis, complicated meningitis, *Neisseria meningitidis*.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The authors did not receive financial support from drug or medical device manufacturing companies.

Введение

Бактериальные менингиты являются тяжелой жизнеугрожающей патологией. Несмотря на современные возможности оказания медицинской помощи, летальность составляет до 30 %, неврологические осложнения у выживших – до 50 % [1]. К ним относятся кратковременные осложнения, такие как очаговый неврологический дефицит и субдуральный выпот, а также долгосрочные осложнения, такие как потеря слуха, судороги, когнитивные нарушения и гидроцефалия. Ключевым моментом в предотвращении прогрессирования данной нейроинфекции является старт противовоспалительной терапии. Однако он не всегда бывает своевременен, поскольку у детей, в особенности грудного возраста, проявления менингита имеют неспецифический характер, что приводит к отсроченной постановке диагноза и, как следствие, к запоздалому старту терапии. Осложнения развиваются из-за высвобождения бактериального токсина и иммунного ответа хозяина, что

приводит к повреждению нейронов. Факторы, связанные с повышенным риском развития неврологических осложнений, включают малый возраст, отсроченные клинические проявления и *Streptococcus pneumoniae* как этиологический возбудитель [1, 2].

Бактериальный гнойный менингит (БГМ) является наиболее распространенной бактериальной инфекцией центральной нервной системы (ЦНС). Это заболевание является ургентным, особенно у новорожденных (возраст менее месяца) и младенцев (возраст менее года). БГМ имеет высокую летальность до 30 %, у 50 % выживших развиваются неврологические осложнения с исходами, сильно зависящими от возраста больного и инфекционного агента. Так, было установлено, что заболеваемость бактериальным менингитом у детей различается по возрастным группам и самой высокой является у младенцев в возрасте до 2 месяцев [1].

Наиболее распространенные микроорганизмы, вызывающие бактериальный менингит, различаются в зависимости от возрастной группы (табл. 1). По данным Российского референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами (РРЦ) (2019), из числа 1107 этиологически верифицированных случаев БГМ 40% было вызвано *Neisseria meningitidis*, 28% – *Streptococcus pneumoniae*, 12% – *Haemophilus influenzae* типа b, 20% – прочими микроорганизмами [2].

Осложнения как исход нейронинфекции

Согласно исследованию A. Zainel с соавт., краткосрочным осложнением является субдуральный выпот, который встречается у 20–39% детей с бактериальным менингитом, чаще у детей грудного возраста [3, 18]. Очаговый неврологический дефицит относится к ряду признаков и симптомов, возникающих в результате поражения, локализующегося в определенном анатомическом участке центральной нервной системы. Например, изолированная слабость конечностей или гемипарез, нарушение зрения или нарушение речи. Они предположительно возникают в 3–14% случаях. Острый очаговый неврологический дефицит после бактериального менингита обычно обусловлен ишемическим инсультом, но также может возникать из-за субдуральной эмпиемы, церебрального абсцесса или внутричерепного кровотечения [4, 22, 23].

К долгосрочным осложнениям относят сенсоневральную тугоухость, которая является наиболее распространенным неврологическим осложнением бактериального менингита [5, 7, 21]. Потеря слуха может развиваться как в результате прямого воздействия продуктов метаболизма бактерии, так и в результате воспалительной ответа в мозговых оболочках и ЦСЖ. Когда бактерии достигают улитки, возникает тяжелый лабиринтит, который приводит к нарушению гематолабиринтного барьера и в конечном счете наступает менингит-ассоциированная потеря слуха. Дети с тугоухостью подвержены риску дальнейшего развития нарушений равновесия, задержки речевого развития и, следовательно, подвержены более высокому риску долгосрочных поведенческих нарушений. Из-за необратимого повреждения нейронов, возникающего при бактериальном менингите, риск развития долгосрочного когнитивного дефицита и трудностей в обучении значителен. Одним из клинических проявлений бактериального менингита являются судороги. В исследовании неонатального бактериального менингита судороги чаще всего ассоциировались с СГБ, затем с *E. coli* (41 против 25%). Гидроцефалия может развиваться в начале болезни или через несколько недель после постановки диагноза бактериальный менингит [6, 11, 28]. Самый распространенный тип гидроцефалии после бактериального менингита – сообщающаяся гидроцефалия; до 52% случаев гидроцефалии. При сообщающейся гидроцефалии ликворные потоки свободно перемещаются между желудочками, но недостаточно реабсорбируется обратно в кровоток [7–10].

Факторы риска развития осложнений бактериального менингита

Надо отметить, что в целом дети грудного возраста подвержены более высокому риску развития неврологических осложнений по сравнению с детьми старшего возраста.

Таблица 1
Наиболее распространенные возбудители в зависимости от возрастной группы

Возрастная группа	Наиболее часто встречающиеся возбудители
Недоношенные новорожденные	<i>Escherichia coli</i> , GBS*
Доношенные новорожденные и дети до 3 месяцев	GBS*, <i>E. coli</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>
Дети от 3 месяцев до 10 лет	<i>S. pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> типа b
Подростки	<i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i>

У 71% младенцев (в возрасте менее года) с бактериальным менингитом развиваются неврологические осложнения по сравнению с 38% у детей в возрасте от 1 до 5 лет, и 10% – в возрасте от 6 до 16 лет [8, 12]. Дети младше 12 месяцев на момент постановки диагноза «бактериальный менингит» имеют повышенный риск развития гидроцефалии, субдурального выпота, судорожного расстройства и потери слуха. Доказана положительная корреляционная связь длительности отсутствия сознания с риском летального исхода [13, 16, 17].

При бактериальном менингите поздняя госпитализация увеличивает риск субдурального выпота, гидроцефалии, нарушения слуха и судорожных расстройств. Хотя поздняя манифестация и является одним из известных факторов риска развития неврологических осложнений, не существует универсального определения длительности задержки. В одном исследовании дети при длительности заболевания до 48 часов имели меньшую частоту неврологических осложнений (40%) по сравнению с детьми, госпитализированными через 48 часов после начала заболевания [14, 24]. Дети с менингитом, вызванным *S. pneumoniae*, имеют более высокий риск развития неврологических осложнений (75% случаев менингита, вызванного *S. pneumoniae*) по сравнению с *N. meningitidis* (25%) и Hib (20%). *S. pneumoniae* по сравнению с *N. meningitidis* и Hib ассоциируется с более высоким риском симптоматических судорог, гидроцефалии, потери слуха и умственной отсталостью [25]. Задержка в приеме антибиотиков более 24–72 часа имеет плохой прогноз и приводит к повышенному риску тяжелых неврологических осложнений, таких как гидроцефалия, субдуральный выпот, потеря слуха и судорожное расстройство. Таким образом, молодой возраст, запоздалое проявление и *S. pneumoniae*, как этиологический агент, были связаны с повышенным риском неврологических осложнений.

В недавнем исследовании установлено, что для возрастной группы 0–5 лет с самой высокой частотой встречаются: потеря слуха (6,8%), трудности в обучении (5,3%) и дефекты или потеря зрения (4,3%) [26]. Исследования показали, что наличие менингококковой инфекции у детей связано с увеличением и высоким уровнем психиатрических и посттравматических симптомов стрессового расстройства у детей и родителей как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе [27]. Обсервационное описательное исследование установило, что 11% детей в возрасте 3–16 лет, госпитализированных по поводу менингококковой инфекции, имели повышенный риск развития посттравматического стрессового расстройства в течение года после госпитализации [29]. Другое эмпирическое исследование, проведен-

ное в Великобритании, не выявило значительной разницы в распространенности посттравматического стрессового расстройства у детей с менингококком серогруппы В, но было обнаружено, что у около десятой части детей, перенесших менингококковую инфекцию серогруппы В, заболевание имело серьезный инвалидизирующий эффект и более чем у трети был один или несколько дефицитов в физических, когнитивных и психологических функциях [3, 28]. Летальность от НйВ-менингита в развитых странах составляет 1–5%, но может достигать 40% в развивающихся. Осложнения в остром периоде НйВ-менингитов возникают у 10–20% детей и обуславливают формирование долгосрочных осложнений в исходах (когнитивные, моторные нарушения, эпилепсия, нарушения слуха различной степени тяжести) [4, 29].

Заключение

В настоящее время вместе с успешным решением ряда лечебно-профилактических задач БГМ существует проблема, связанная с экономическими и социальными последствиями, обусловленными высоким риском осложнений, в том числе пожизненной инвалидности. В связи с этим 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)). Лица с бактериальным менингитом подвержены риску развития неврологических осложнений, которые включают очаговый неврологический дефицит, субдуральный выпот, потерю слуха, когнитивные нарушения, судорожные расстройства и гидроцефалию.

Список литературы / References

1. Zainel A., Mitchell H., Sadarangani M. Bacterial Meningitis in Children: Neurological Complications, Associated Risk Factors, and Prevention. *Microorganisms* 2021, 9, 535. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030535>
2. Grandgirard D., Leib S.L. Strategies to prevent neuronal damage in paediatric bacterial meningitis. *Curr. Opin. Pediatr.* 2006, 18, 112–118.
3. Sonko A.M., Dube F.S., Okoi C.B., Diop A., Thiongane A., Senghore M., Ndow P., Worwui A., Faye P.M., Dieye B., et al. Changes in the Molecular Epidemiology of Pediatric Bacterial Meningitis in Senegal after Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction. *Clin. Infect. Dis.* 2019, 69, S156–S163.
4. Shieh H.H., Ragazzi S.L.B., Gilio A.E. Risk factors for neurological complications and sequelae in childhood acute bacterial meningitis. *J. Pediatr.* 2012, 88, 184.
5. Информационно-аналитический обзор. Российский референс-центр по мониторингу за бактериальными менингитами, 2017: 36. Information and analytical review. Russian Reference Centre for Monitoring Bacterial Meningitis, 2017: 36. (in Russ)
6. Namani S.A., Koci B.M., Milenković Z., Koci R., Qehaja-Buçaj E., Ajazaj L., Mehmeti M., Ismail-Jaha V. Early neurologic complications and long-term sequelae of childhood bacterial meningitis in a limited-resource country (Kosovo). *Child's Nerv. Syst.* 2012, 29, 275–280.
7. Lucas M.J., Brouwer M.C., van de Beek D. Neurological sequelae of bacterial meningitis. *J. Infect.* 2016, 73, 18–27.
8. Arditi M., Mason, E.O., Bradley J.S., Tan T.Q., Barson W.J., Schutze G.E., Wald E.R., Givner L.B., Kim K.S., Yogev R., et al. Three-Year Multicenter Surveillance of Pneumococcal Meningitis in Children: Clinical Characteristics, and Outcome Related to Penicillin Susceptibility and Dexamethasone Use. *Pediatrics* 1998, 102, 1087–1097.
9. Masri, A.; Alassaf, A.; Khuri-Bulos, N.; Zaq, I.; Hadidi, A.; Bakri, F.G. Recurrent meningitis in children: Etiologies, outcome, and lessons to learn. *Child's Nerv. Syst.* 2018, 34, 1541–1547.
10. Brouwer, M.C.; Wijdicks, E.F.M.; Van De Beek, D. What's new in bacterial meningitis. *Intensiv. Care Med.* 2016, 42, 415–417.
11. Wang, Y.; Liu, X.; Wang, Y.; Liu, Q.; Kong, C.; Xu, G. Meta-analysis of adjunctive dexamethasone to improve clinical outcome of bacterial meningitis in children. *Child's Nerv. Syst.* 2017, 34, 217–223.
12. Sáez-Llorens, X.; McCracken, G.H. Acute Bacterial Meningitis beyond the Neonatal Period; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2008; pp. 284–291.
13. Yoshinaga-Itano, C.; Sedey, A.L.; Coulter, D.K.; Mehl, A.L. Language of Early- and Later-identified Children with Hearing Loss. *Pediatrics* 1998, 102, 1161–1171.
14. Hall, W.C.; Li, N.; Dye, T.D.V. Influence of Hearing Loss on Child Behavioral and Home Experiences. *Am. J. Public Health* 2018, 108, 1079–1081.
15. Kostenniemi, U.J.; Norman, D.; Borgström, M.; Silfverdal, S.A. The clinical presentation of acute bacterial meningitis varies with age, sex and duration of illness. *Acta Paediatr.* 2015, 104, 1117–1124.
16. Curtis, S.; Stobart, K.; VanderMeer, B.; Simel, D.L.; Klassen, T. Clinical Features Suggestive of Meningitis in Children: A Systematic Review of Prospective Data. *Pediatrics* 2010, 126, 952–960.
17. Gaschignard, J.; Levy, C.; Romain, O.; Cohen, R.; Bingen, E.; Aujard, Y.; Boileau, P. Neonatal Bacterial Meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011, 30, 212–217.
18. Huo, L.; Fan, Y.; Jiang, C.; Gao, J.; Yin, M.; Wang, H.; Yang, F.; Cao, Q. Clinical Features of and Risk Factors for Hydrocephalus in Childhood Bacterial Meningitis. *J. Child Neurol.* 2018, 34, 11–16.
19. Tamber, M.S.; Klimo, P.; Mazzola, C.A.; Flannery, A.M. Pediatric hydrocephalus: Systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 8: Management of cerebrospinal fluid shunt infection. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2014, 14, 60–71.
20. Namani, S.; Milenković, Z.; Koci, B. A prospective study of risk factors for neurological complications in childhood bacterial meningitis. *J. Pediatr.* 2013, 89, 256–262.
21. Teixeira, D.C.; Diniz, L.M.O.; Guimarães, N.S.; Moreira, H.M.D.A.S.; Teixeira, C.C.; Romanelli, R.M.D.C. Risk factors associated with the outcomes of pediatric bacterial meningitis: A systematic review. *J. Pediatr.* 2020, 96, 159–167.
22. Voss, S.S.; Nielsen, J. & Valentiner-Branth, P. Risk of sequelae after invasive meningococcal disease. *BMC Infect Dis* 22, 148 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07129-4>
23. Olbrich KJ, Müller D, Schumacher S, Beck E, Meszaros K, Koerber F. Systematic review of invasive meningococcal disease: Sequelae and quality of life impact on patients and their caregivers. *Infect Dis Ther.* 2018; 7 (4): 421–38.
24. Huang L, Heuer OD, Janßen S, Häckl D, Schmedt N. Clinical and economic burden of invasive meningococcal disease: evidence from a large German claims database. *PLoS ONE.* 2020; 15 (1): e0228020.
25. Garralda ME, Gledhill J, Nadel S, Neasham D, O'Connor M, Shears D. Longer-term psychiatric adjustment of children and parents after meningococcal disease. *Pediatr Crit Care Med.* 2009; 10 (6): 675–80.
26. Shears D, Nadel S, Gledhill J, Garralda ME. Short-term psychiatric adjustment of children and their parents following meningococcal disease. *Pediatr Crit Care Med.* 2005; 6 (1): 39–43.
27. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): A case-control study. *Lancet Neurol.* 2012; 11 (9): 774–83.
28. Вильниц А.А., Скрипченко Н.В., Иванова М.В. и др. Современные особенности гемифильных менингитов у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2016; 5: 50–54.
29. Vilnits A.A., Skripchenko N.V., Ivanova M.V. and other Modern features of hemophilic meningitis in children. *Epidemiology And Infectious Diseases. Topical Issues Epidemiology and Infectious Diseases. Topical issues.* 2016; 5: 50–54. (in Russ)
30. 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>

Статья поступила / Received 17.06.23

Получена после рецензирования / Revised 25.11.23

Принята в печать / Accepted 30.11.23

Сведения об авторах

Якунина Екатерина Алексеевна, студентка VI курса педиатрического факультета. E-mail: katya.yakun@mail.ru. ORCID: 0009-0001-7250-2961

Хидирова Людмила Даудовна, д.м.н., проф. кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины. E-mail: h_judmila73@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1250-8798

Суржко Анна Станиславовна, студентка VI курса лечебного факультета. E-mail: miss.surzhko@yandex.ru. ORCID: 0009-0001-4633-3957

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск

Автор для переписки: Хидирова Людмила Даудовна. E-mail: h_judmila73@mail.ru

About authors

Yakunina Ekaterina A., 6th year student of the Pediatrics' Faculty. E-mail: katya.yakun@mail.ru. ORCID: 0009-0001-7250-2961

Khidirova Lyudmila D., DM Sci (habil.), professor at Dept of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine. E-mail: h_judmila73@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1250-8798

Surzhko Anna Stanislavovna, 6th year student of Medical Faculty. E-mail: miss.surzhko@yandex.ru. ORCID: 0009-0001-4633-3957

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Corresponding author: Khidirova Lyudmila D. E-mail: h_judmila73@mail.ru

Для цитирования: Якунина Е.А., Хидирова Л.Д., Суржко А.С. Актуальные проблемы осложнений бактериального менингита. Медицинский алфавит. 2023; (34): 44–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-44-46>

For citation: Yakunina E.A., Khidirova L.D., Surzhko A.S. Current problems of complications of bacterial meningitis. *Medical alphabet.* 2023; (34): 44–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-34-44-46>

