

Саидов М.С.¹, Нажалова А.Б.², Саидова Б.М.¹, Коркмасова М.А.¹,
Саидова З.М.¹

УДК 616.831.9
DOI 10.25694/URMJ.2020.11.28

Антибиотикочувствительность возбудителей и антибактериальная терапия больных менингитами в Республике Дагестан

¹ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Махачкала; ²ГБУ РЦИБ МЗ РД, бактериологическая лаборатория, г. Махачкала

Saidov M.S., Nazhalova A.B., Saidova B.M., Korkmasova M.A., Saidova Z.M.

Antibiotic sensitivity of pathogens and antibacterial therapy of patients with meningitis in the Republic of Dagestan

Резюме

Целью работы явилось изучение этиологической структуры бактериальных менингитов, а также определение чувствительности к антибиотикам идентифицированных возбудителей. В бактериологической лаборатории РЦИБ было исследовано 1113 образцов спинномозговой жидкости больных бактериальными менингитами или пациентов с предполагаемым диагнозом. Заболеваемость бактериальными менингитами в Республике Дагестан (РД) по данным Республиканского центра инфекционных болезней (РЦИБ) в последние годы возрастает, превышая средние показатели по России. Бактериологическая диагностика выявила изменения в этиологической структуре возбудителей менингитов. Было проведено определение чувствительности к антибиотикам выделенных микроорганизмов. Результаты проведенных исследований позволяют оптимизировать лечение больных бактериальными менингитами, сократить количество осложнений

Ключевые слова: бактериальные менингиты, антибиотики, чувствительность, резистентность

Для цитирования: Саидов М.С., Нажалова А.Б., Саидова Б.М., Коркмасова М.А., Саидова З.М., Антибиотикочувствительность возбудителей и антибактериальная терапия больных менингитами в Республике Дагестан, Уральский медицинский журнал, №11 (194) 2020, с. 107 - 111, DOI 10.25694/URMJ.2020.11.28

Summary

The aim of the work was to study the etiological structure of bacterial meningitis, as well as to determine the sensitivity of identified pathogens to antibiotics. In the bacteriological laboratory of the RCIB, 1113 samples of cerebrospinal fluid from patients with bacterial meningitis or patients with a suspected diagnosis were examined. The incidence of bacterial meningitis in the Republic of Dagestan (RD), according to the Republican Center for Infectious Diseases (RCID), has been increasing in recent years, exceeding the average for Russia. Bacteriological diagnostics revealed changes in the etiological structure of meningitis pathogens. Determination of the antibiotic sensitivity of the isolated microorganisms was carried out. The results of the conducted research will optimize the treatment of patients with bacterial meningitis and reduce the number of complications

Key words: bacterial meningitis, antibiotics, sensitivity, resistance

For citation: Saidov M.S., Nazhalova A.B., Saidova B.M., Korkmasova M.A., Saidova Z.M., Antibiotic sensitivity of pathogens and antibacterial therapy of patients with meningitis in the Republic of Dagestan, Ural Medical Journal, No. 11 (194) 2020, p. 107 - 111, DOI 10.25694/URMJ.2020.11.28

Введение

Бактериальные менингиты продолжают оставаться актуальной проблемой практического здравоохранения, в связи с тяжёлыми осложнениями, последующей инвалидизацией – тяжёлой неврологической симптоматикой,

задержкой умственного развития, тугоухостью. По данным ВОЗ ежегодно в мире регистрируется 1 млн случаев гнойных бактериальных менингитов, из которых 200 000 заканчиваются летально. Бактериальные менингиты представляют собой особую форму инфекционной пато-

логии, так как имеют полиэтиологичную природу и причиной их развития могут быть бактерии, вирусы, грибы, простейшие. В структуре бактериальных менингитов в последние годы принято выделять «внебольничную» и «нозокомиальную» или ИСМП (инфекцией, связанной с оказанием медицинской помощи) формы [2,3]. Формирование последней обусловлено в большинстве случаев травматическими, операционными (шунтирование, кохлеарное эндопротезирование) воздействиями, а также предшествующей патологией ЛОР-органов, в особенности острых и хронических средних отитов, воспалительных заболеваний органов носоглотки, как важнейшего резервуара инфицирования субарахноидального пространства. На фоне перечисленных состояний у больных может развиваться бактериемия, приводящая к развитию тяжёлых, генерализованных форм инфекции и, как следствие, к летальным исходам.

Около 80% случаев болезни приходится на детей и подростков, из них около 50% составляют дети в возрасте 1 года – 5 лет. Среди взрослых наибольшее число больных отмечается у людей от 18 до 30 лет. Это чаще всего обусловлено социальными факторами и особенностями образа жизни молодых людей [5,6]. Основная причина летальных исходов заключается в сложности диагностики, в особенности у детей раннего возраста, поздней обращаемости за медицинской помощью и несвоевременно начатом лечении. Значительную роль следует также отнести недодиагностированным иммунодефицитным состояниям. Врачам, в особенности занимающимся интенсивной терапией, чаще приходится сталкиваться с иммунокомпромиссными больными, пациентами с нейтропенией [1,2].

До настоящего времени основными этиологическими факторами бактериальных менингитов считались *N.meningitidis* (около 60%), *S.pneumoniae* (30%), *H.influenzae* (10%) [3,7]. В этиологии «внебольничных» менингитов доля грамотрицательных микроорганизмов составляет 2-4%, в случае «ИСМП» их доля возрастает до 30% [2]. Согласно рекомендациям ВОЗ возбудители бактериальных менингитов разделены по следующим группам: высокого уровня приоритетности – *N.meningitidis*, *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *Mycobacterium tuberculosis*, грамотрицательные палочки; среднего уровня приоритетности – *S.agalacticae*, низкого уровня приоритетности – *Listeria monocytogenes* [2,6].

Менингиты менингококковой этиологии характеризуются тяжёлым клиническим течением, обусловленным выделением большого количества эндотоксина, который играет значительную роль в патогенезе данного заболевания. Это приводит к развитию инфекционно-токсического шока и, как следствие, к летальным исходам. Пневмококки играют ведущую роль в структуре инфекций дыхательных путей и при попадании в кровотоки вызывают инвазивную инфекцию в виде бактериемии и менингита, в особенности у детей от 1 месяца до полугода и у пожилых лиц. *H.influenzae* вызывает большое количество гнойно-септических заболеваний. В 80-95% случаев они встречаются у детей раннего возраста [2].

В последние годы спектр возбудителей менингитов изменился – чаще выявляются грамотрицательные бактерии, в основном энтеробактерии (*K.pneumoniae*, *E.coli*, *P.aeruginosae*), дрожжеподобные грибы *Candida*, а также *S.aureus*. В отношении этих возбудителей менингитов, в особенности «нозокомиальных», антибактериальная терапия нередко бывает неэффективной [2,3]. Подобная устойчивость к препаратам связана с модификацией белков бактерий вследствие постоянного контакта этих штаммов с антибактериальными средствами, т.е. она является вторичной.

Этиологический спектр возбудителей менингитов также различается в зависимости от возраста пациента. У новорождённых детей в ликворе чаще высеваются *E.coli*, *S.agalacticae*, *L.monocytogenes*, *C.albicans* [5]. У детей дошкольного и школьного возраста – *N.meningitidis*, у взрослых – *Staphylococcus spp.* и другие микроорганизмы. Под маской «асептических» менингитов часто протекают менингиты вирусной этиологии, вызванные энтеровирусами, возбудителями герпеса, эпидемического паротита. Сюда же можно отнести менингиты, обусловленные *M.tuberculosis*, диагностика которых требует использования специальных питательных сред и длительного (3-4 недели) выращивания. Гнойные бактериальные менингиты, вызванные «прочими» этиологическими агентами, отличаются «мозаичностью» по своему этиологическому признаку и особенно часто встречаются у новорождённых детей (*S.agalacticae* в 10,2%, *S.pyogenes* в 14% случаев) [1].

В последние годы в РД отмечается тенденция к росту заболеваемости менингитами [4,7]. Это свидетельствует об актуальности изучения этиологической структуры возбудителей, определения их чувствительности к антибиотикам с целью оптимизации антибактериальной терапии данного заболевания.

Цель исследования: изучение этиологической структуры бактериальных менингитов, а также определение чувствительности к антибиотикам идентифицированных возбудителей.

Материалы и методы

В бактериологической лаборатории ГБУ РЦИБ МЗ РД за период 2014-2019 гг. было исследовано 1113 образцов ликвора больных менингитами или пациентов с предполагаемым диагнозом. Бактериологическое исследование образцов ликвора проводилось 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». Для посева использовались среды: менингококковый агар, сыровоточный агар, желточно-солевой агар, «шоколадный» агар, 0,1% полужидкий агар для накопления культуры, кровяной агар, гемофилус-агар, энтерококк-агар, среды Эндо, Сабуро.

Определение чувствительности к антибиотикам проводилось диско-диффузионным методом согласно МУК 4.2.1890-04. Статистическую обработку материала проводили по общепринятой методике с определением

абсолютных и относительных показателей в %. Интенсивные показатели заболеваемости на 100 000 населения приведены по данным РЦИБ за 2014-2019 гг. Для определения вирусных антигенов использовались иммуноферментный метод (ИФА) и полимеразно-цепная реакция (ПЦР).

Результаты и обсуждение

Приводим анализ заболеваемости бактериальными менингитами по данным РЦИБ в РД в 2014-2019 гг., который выявил возрастание числа больных за этот период (таблица 1). При этом показатели заболеваемости в РД были выше, чем в Российской Федерации. Интенсивные показатели заболеваемости (ИП) составляли: в РД – 10,31, в Российской Федерации – 7,36.

Как видно из таблицы количество больных менингитами за период с 2014 по 2019 гг. составляло 1145 человек и имело тенденцию к росту.

В 2019 г. заболеваемость в различных возрастных группах составляла: у детей от 0 до 1 года – 22,5%, от 1 до 2 лет – 25,8%, 7 - 14 лет – 6,5%, у подростков – 12,9%, от 17 до 32 лет – 25,8%, 6,5% у лиц старше 32 лет. Самое большое количество заболевших было среди детей от 0 до 2-х лет – 48,3%. Отмечалась высокая летальность, нередко в первые сутки от начала госпитализации, в свя-

зи чем отбор ликвора был проведен не у всех пациентов.

Всего было исследовано 1113 образцов ликвора больных менингитами или с предполагаемым диагнозом менингит.

Бактериологическое исследование образцов ликвора показало, что спектр выделенных возбудителей был разнообразным – грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы, грибы, энтеровирусы. В большинстве случаев возбудителями бактериальных менингитов являлись такие микроорганизмы, как *S.aureus* (21,8%), *S.pneumoniae* (17,1%) и дрожжеподобные грибы *Candida* (23,9%) (таблица 2).

Следует отметить значительное увеличение частоты выделения из ликвора грибов *Candida*. По данным литературы менингиты, обусловленные грибами *Candida* до настоящего времени являлись относительно редкой формой и развивались преимущественно у новорожденных и недоношенных детей или могли быть вторичным осложнением хирургических вмешательств. Возросло количество менингитов, вызванных *Staphylococcus aureus*, которые также до настоящего времени являлись этиологическими агентами менингитов лишь в 3-5% случаев [3,7].

Подобные изменения, возможно, связаны с вакцинацией против ряда приоритетных возбудителей (а также и с отказом от вакцинации), что, безусловно, влияет на

Таблица 1. Заболеваемость менингитами в РД в 2014-2019 гг. (в абсолютных числах и интенсивных показателях)

Год		2014	2015	2016	2017	2018	2019
Число заболевших	Абс.	100	57	166	184	315	323
	ИП	3,3	1,89	5,42	6,2	9,94	10,31

Таблица 2. Частота микроорганизмов, выделенных из ликвора больных с бактериальными менингитами (в абс. ч. и %)

Микроорганизмы	Количество выделенных штаммов	
	абс. ч.	%
<i>N.meningitidis</i>	11	3,75
<i>S.aureus</i>	64	21,8
<i>S.epidermidis</i>	24	8,2
<i>S.pneumoniae</i>	50	17,1
<i>H.influenzae</i>	29	9,9
<i>K.pneumoniae</i>	8	2,7
<i>P.aeruginosae</i>	2	0,7
<i>E.coli</i>	13	4,4
<i>Candida</i>	70	23,9
Другие грамотрицательные палочки	20	6,8
Энтеровирусы	2	0,8
Всего:	293	100

Таблица 3. Чувствительность к антибиотикам (в %) штаммов бактерий, наиболее часто выделяемых у больных менингитами

Антибиотики	Микроорганизмы		
	<i>S.aureus</i> (n=64)	<i>S.pneumoniae</i> (n=50)	<i>H.influenzae</i> (n=29)
Ципрофлоксацин	85,9	86,0	72,4
Офлоксацин	82,8	82,0	68,9
Меропеним	82,8	84,0	65,5
Азитромицин	87,5	86,0	68,9
Цефтриаксон	81,2	82,0	75,9
Амикацин	90,6	80,0	82,7
Амоксициллин	62,5	84,0	51,7

формирование региональных особенностей этиологического спектра возбудителей данного заболевания. Необходимо отметить также, несмотря на использование различных методов диагностики, процент этиологической расшифровки в сравнении с общим количеством больных или с предполагаемым диагнозом был относительно невысоким и составлял в среднем 23,3%. Это обуславливалось поздней госпитализацией больных или уже начатой антибиотикотерапией. Тяжёлая клиническая картина требовала незамедлительного оказания медицинской помощи, поэтому выбор антибактериальных препаратов мог быть случайным и необоснованным. Известно, что у лиц, получавших антибиотики, число положительных находок возбудителя снижается в 2 раза [1,3].

При назначении лечения определяющими являются результаты лабораторного исследования, позволяющие не только идентифицировать возбудитель заболевания, но и определить его чувствительность к антибактериальным препаратам. Нередко препаратом выбора являлся пенициллин, который назначали «ударными» дозами, в особенности у больных с симптомами менингита и характерными изменениями в ликворе. Последующее определение чувствительности показало, что выделенные возбудители были устойчивы к пенициллину и в разной степени чувствительны к другим антибиотикам. Результаты изучения чувствительности к антибиотикам наиболее часто выделяемых возбудителей бактериальных менингитов, проведенные в лаборатории РЦИБ представлены в таблице 3.

В данной таблице приведены данные чувствительности к тем антибиотикам, к которым патоген проявлял относительно высокую чувствительность.

Как видно из представленных в таблице 3 данных, микроорганизмы, выявляемые из ликвора с высокой частотой, проявили наибольшую чувствительность к фторхинолонам (ципрофлоксацину, офлоксацину), азитромицину и аминогликозиду III поколения амикацину. Достаточно выраженную чувствительность эти микроорганизмы проявили также и к препарату группы карбапенемов – меропенему. *S.epidermidis*, выявленный в 8,2% случаев, был чувствителен к фторхинолонам, амикацину и гентамицину. Вследствие побочного действия последнего – ото и нефротоксичности применение его должно быть ограничено. В 4,4% из ликвора была выделена *E.coli*, которая была чувствительна к фторхинолонам, меропенему, азитромицину, цефотаксиму,

амоксциллину, рифампицину. Такие микроорганизмы, как *K.pneumoniae* и *P.aeruginosae*, отличающиеся формированием множественной устойчивости к антибиотикам и выделенные из ликвора соответственно в 2,7 и 0,7% случаев проявили чувствительность к фторхинолонам, азитромицину, амикацину, в то время как по отношению к остальным препаратам они были резистентны или проявили умеренную чувствительность.

Выводы

1. В последние годы по данным Республиканского центра инфекционных болезней наметилась тенденция к росту заболеваемости

бактериальными менингитами – 57 / 1,89 в 2015 г. и 323/10,3 в 2019 г. (абс. ч. и ИП соответственно).

2. В этиологической структуре выделенных возбудителей возрастает роль *S.aureus*

(21,8%), *S.pneumoniae* (17,1%) и дрожжеподобных грибов *Candida* (23,9%).

3. Определение чувствительности к антибиотикам выявило наибольшую чувствительность бактерий к фторхинолонам, азитромицину и меропенему, что необходимо учитывать при назначении антибактериальной терапии менингитов в РД. Коррекция проводимой терапии также должна проводиться после определения чувствительности к антибиотикам. ■

Саидов Магомед Саидович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФБГОУ ВО «Дагестанский медицинский университет» МЗ РФ; **Нажалова Айшат Баратилловна** – заведующая бактериологической лабораторией РЦИБ; **Саидова Барият Магомедовна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФБГОУ ВО «Дагестанский медицинский университет» МЗ РФ; **Коркмасова Маймуна Арслан-Алиевна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФБГОУ ВО «Дагестанский медицинский университет» МЗ РФ; **Саидова Заира Магомедовна** – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней стоматологического, педиатрического и медико – профилактического факультетов ФБГОУ ВО «Дагестанский медицинский университет» МЗ РФ. Автор, ответственный за переписку: Саидов Магомед Саидович, Тел.: 8 928 941 40 91, e-mail: www/spssaidova@mail/ru

Литература:

1. Бегайдарова Р.Х. Диагностика и дифференциальная диагностика инфекционных заболеваний у детей: Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014: 140.
2. Гиллести С.Х., Кетлин Б.Б. Наглядные инфекционные болезни и микробиология (пер. с англ.). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017: 142.
3. Казанцев А.П., Казанцев В.А. Актуальные вопросы диагностики инфекционных болезней: Руководство

для врачей. М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2013: 496.

4. Коркмасова М.А., Сулейманова З.Р. Антибактериальная терапия больных менингитами различной этиологии. Материалы V Всероссийской научно-пр актической конференции «Антибиотикорезистентность и антимикробная химиотерапия». Махачкала; 2019: 48-50.

5. 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: 16-23.
6. 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: 73-79.
7. Саидов М.С., Нажалова А.Б., Газиев Г.М., Саидова Б.М. Этиологическая структура менингитов бактериального происхождения и их антибиотикоустойчивость: Материалы V Всесоюзной конференции «Антибиотикорезистентность и антимикробная химиотерапия». Махачкала. 2019: 70-72.