

*Токсонбаева Ж.Б., Кубатбек кызы Н.*

**БАЛДАРДА БАКТЕРИЯЛЫК МЕНИНГИТТИН ӨНҮГҮҮ  
ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮ (адабиятка сереп)**

*Токсонбаева Ж.Б., Кубатбек кызы Н.*

**ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА  
В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ (обзор литературы)**

*Zh. Toksonbaeva, Kubatbek kzy N.*

**FEATURES OF BACTERIAL MENINGITIS DEVELOPMENT  
IN CHILDREN (literature review)**

УДК: 61.616.831.9-002-155

Бактериялык менингит – мээнин кабыкчаларынын жана субарахноидалдык мейкиндиктин сезгенуу оорусу. Бул оору башка нейроинфекцияларга караганда көп кездешип, өлүмгө алып келет. Бактериялык менингитти пайда кылган эң кеңири таралган козгогучтар *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* жана *Listeria monocytogenes* болуп саналат, тиешелүүлүгүнө жараша 70%, 10% жана 5% учурду түзөт. Пневмококктук менингит да листерия менингитинен кийинки эң кеңири таралган формалардын бири болуп саналат, өлүмдүн эң жогорку көрсөткүчү 12-18%. Менингиттин патогенезин түшүнүүдө акыркы ийгиликтерге жетишилди, мисалы, мээнин инвазиясына көмөктөшүүчү вируленттик факторлорду жакшыраак аныктоо. Бирок, нейрондук зыян алып келүүчү механизмдер негизинен белгисиз бойдон калууда жана жаңы терапиялык жана нейротектордук ыкмаларды иштеп чыгуу үчүн мындан аркы аракеттер керек. Бул макалада биз менингиттин таралышын, этиопатогенетикалык өзгөчөлүктөрүн жана балалык куракта тез-тез болгон кыйынчылыктарды изилдөөдөн алынган маалыматтарды системалуу түрдө баалайбыз.

**Негизги сөздөр:** нейроинфекция, бактериялык менингит, микроглия, когнитивдик бузулуу, ооруу, балдар, татаалдашуу.

Бактериальный менингит – инфекционное заболевание, при котором воспаляются оболочки головного мозга и субарахноидального пространства. Эта болезнь встречается чаще других нейроинфекций, приводящих к летальному исходу. К наиболее частым микроорганизмам, вызывающим бактериальный менингит относятся *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* и *Listeria monocytogenes*, а также пневмококковый менингит, который является одной из причин летального исхода среди детей по всему миру. Недавние успехи были достигнуты в понимании патогенеза менингита, например, более полное определение факторов вирулентности, способствующих инвазии в мозг. Однако механизмы, приводящие к повреждению нейронов, остаются в значительной степени неизвестными, и необходимы дальнейшие усилия по разработке новых терапевтических и нейротекторных подходов. В данной статье мы будем систематически оценивать данные, полученные в результате изучения распространенности менингита, этиопатогенетических особенностей и частых осложнений в детском возрасте.

**Ключевые слова:** нейроинфекция, бактериальный менингит, микроглия, когнитивные нарушения, заболеваемость, дети, осложнения.

*Bacterial meningitis is an infectious disease in which the*

*membranes of the brain and subarachnoid space become inflamed. This disease is more common than other neuroinfectious, leading to death. The most common pathogens causing bacterial meningitis are *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* and *Listeria monocytogenes*, accounting for 70%, 10% and 5% of cases, respectively. Pneumococcal meningitis is also one of the most common forms after listeria meningitis, the form with the highest mortality rate of 12-18%. Recent advances have been made in understanding the pathogenesis of meningitis, such as better identification of the virulence factors that promote brain invasion. However, the mechanisms leading to neuronal damage remain largely unknown, and further efforts are needed to develop new therapeutic and neuroprotective approaches. In this article, we will systematically evaluate the data obtained from studying the prevalence of meningitis, etiopathogenetic features and frequent complications in childhood.*

**Key words:** microinjection, bacterial meningitis, microglia, cognitive impairment, morbidity, children, complications.

За время реализации Целей развития тысячелетия (ЦРТ) Организации Объединенных Наций (ООН) в мире наблюдался значительный прогресс в сокращении детской смертности. По оценкам, количество детей в возрасте до пяти лет сократилось на 54% с 93 смертей на 1000 живорождений в 1990 году до 43 на 1000 живорождений в 1990 году 1000 живорождений в 2015 г. [1]. Последующие ЦРТ ООН снова стали более амбициозными и призывают к 2030 году «покончить с предотвратимой смертностью новорожденных и детей в возрасте до 5 лет, при этом все страны стремятся снизить неонатальную смертность как минимум до 12 лет» на 1000 живорождений и смертность детей в возрасте до пяти лет как минимум до 25 на 1000 живорождений [2]. Среди этих предотвратимых заболеваний менингит имеет один из самых высоких показателей смертности и потенциально может стать причиной разрушительных эпидемий.

Заболеваемость бактериальным менингитом у детей различается в зависимости от возрастной группы и наиболее высока у младенцев в возрасте до двух месяцев. В США уровень заболеваемости в 2006-2007 гг. у детей в возрасте до двух месяцев составил 81 случай на 100 000 по сравнению с 0,4 случая на 100 000 у детей в возрасте 11-17 лет. Бакте-

риальный менингит чаще встречается в странах с низким и средним уровнем дохода по сравнению со странами с высоким уровнем дохода [3]. Например, уровень заболеваемости менингитом в 2016 г. среди всех возрастов в Южном Судане составил 270 на 100 000, тогда как в Австралии – 0,5 на 100 000 [4].

Бактериальный менингит – опасная для жизни инфекция ЦНС. Бактерии попадают в ликвор, затем в субарахноидальное пространство, либо путем пересечения гематоэнцефалического барьера (либо гематоэнцефалического барьера через паренхиматозную микроциркуляторную сеть головного мозга, либо гематоэнцефалического барьера через сосудистое сплетение или арахноидальную микроциркуляторную систему) или из прилегающего участка инфекции. Молекулярные паттерны, связанные с бактериальными патогенами и возникающие в результате антитела, связанные с повреждением спинномозговой жидкости, провоцируют массивную и часто неконтролируемую воспалительную реакцию, приводящую к высокому уровню осложнений, заболеваемости и смертности среди детей.

Наиболее распространенными возбудителями, вызывающими бактериальный менингит являются *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* и *Listeria monocytogenes*, на которые приходится 70%, 10% и 5% случаев соответственно. Пневмококковый менингит также является одной из наиболее распространенных форм после листериального менингита, формой с самым высоким уровнем смертности 12-18%.

Известно, что бактериальные инфекции головного мозга опасны для жизни, поскольку антибиотикам нелегко добраться до мозга, поскольку гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) действует как барьер между мозгом и системным кровообращением. Тем не менее, смерть от бактериального менингита не наступает из-за инфекции как таковой, а связано с тяжелым нейровоспалительным процессом, который хозяин запускает в ответ на инфекцию [5]. Важное значение в нейровоспалительном процессе занимают микроглиальные клетки. Микроглия – это резидентные иммунные стражи головного мозга, основная функция которых – устранение вторгшихся патогенов путем фагоцитоза. Другая функция микроглиальных клеток – инициировать сигнальный процесс путем высвобождения провоспалительных цитокинов для привлечения других иммунных клеток, таких как нейтрофилы, которые достигают мозга, чтобы помочь микроглиальным клеткам в процессе элиминации патогена [6]. В целом, нейровоспаление имеет так называемый «эффект двойного меча», хотя основной задачей микроглиальной провоспалительной реакции является защита хозяина, перемещение че-

рез ГЭБ иммунных клеток, передающихся через кровь, обычно вызывает серьезное нарушение ГЭБ с последующее внутримозговое кровоизлияние [7]. Более того, активированная микроглия может секретировать IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$  и C1q, генерируя реактивные астроциты. Астроциты теряют способность поддерживать выживание, рост, синаптогенез и фагоцитоз нейронов и производят нейротоксин, который поражает олигодендроциты и может вызвать гибель нейронов [8].

Микроглия очень чувствительна к внешним раздражителям и может обнаруживать бактерии вскоре после их проникновения в мозг. При попадании бактерий в мозг микроглия претерпевает соответствующие изменения в своей морфологии, и тогда их классифицируют как «активированные». Активация микроглии происходит после распознавания микроглиальными Toll-подобными рецепторами (TLR) специфических пневмококковых компонентов, таких как пептидогликан (PepG) и липопротеины (LPP) [9]. Пептидогликан может пересекать ГЭБ, и недавно сообщалось, что пептидогликан, происходящий из микробиоты кишечника, может модулировать развитие мозга. Когда бактерии пересекают ГЭБ и проникают в мозг, микроглия начинает свое защитное действие, уничтожая патогены посредством фагоцитоза. Эндотелиальные клетки выстилают внутренние стенки кровеносных сосудов, включая ГЭБ, и могут выделять провоспалительные цитокины в ответ на бактериальные компоненты, которые могут проникнуть в мозг. Во время роста бактерий пептидогликан расщепляется и отделяется от бактериальных клеток и некоторых белков, таких как липопротеины.

Одним из частых возбудителей бактериального менингита в детском возрасте является *S. Pneumoniae*. Основным путем проникновения пневмококков в мозг является кровоток. Бактерии перемещаются в крови и легко достигают гематоэнцефалического барьера, специализированной сосудистой системы, которая отделяет мозг от остальной части системного кровообращения [10]. Мозг определяется как «иммунологически привилегированный» из-за присутствия ГЭБ. Основная функция ГЭБ – защита мозга от вредных веществ, которые могут проникнуть в мозг и вызвать повреждение головного мозга. Пневмококки используют так называемый рецептор – опосредованный транзитоз для взаимодействия с ГЭБ и проникновения в ткань головного мозга. Этот механизм позволяет белкам, экспонируемым на поверхности, связываться со специфическими рецепторами, расположенными на плазматической мембране эндотелиальных клеток и это связывание является первым и фундаментальным этапом процесса прохождения бактерий через ГЭБ.

В настоящее время большое значение имеют постменингококковые осложнения у детей, такие как, сенсорная потеря слуха, когнитивные нарушения, судороги, эпилепсия и гидроцефалия.

Сенсорная потеря слуха является наиболее распространенным неврологическим последствием бактериального менингита [11]. Потеря слуха может развиваться как в результате прямого распространения бактериальных продуктов, так и в результате воспалительной реакции хозяина в мозговых оболочках и спинномозговой жидкости. Когда бактерии достигают улитки, возникает тяжелый лабиринтит, который приводит к нарушению гематолабиринтного барьера и в конечном итоге, к потере слуха, связанной с менингитом [12]. Около 10% детей с бактериальным менингитом развивают одностороннюю или двустороннюю сенсоневральную тугоухость [13]. У 5% детей развивается двусторонняя тяжелая или глубокая потеря слуха. Потеря слуха является более частым осложнением при инфекциях, вызванных *S. pneumoniae* (14-32%), по сравнению с *N. meningitidis* (4-23%) и *H. influenzae* (20%) [14]. Дети с потерей слуха подвергаются риску дальнейшего развития нарушений равновесия и задержки речи и языка и, следовательно, подвергаются более высокому риску возникновения долгосрочных поведенческих проблем.

Обратимая глухота была зарегистрирована при длительном наблюдении за детьми с пневмококковым менингитом. Например, исследование, проведенное среди детей с пневмококковым менингитом в Бангладеше, показало, что у 33% детей при краткосрочном наблюдении (30-40 дней) отмечалась потеря слуха, но только у 18% наблюдалась стойкая потеря слуха при долгосрочном наблюдении (6-24 месяца) после госпитализации. Эту разницу объясняли восстановлением преходящего нарушения слуха [15].

Следующим наиболее важным осложнением являются когнитивные нарушения в детском возрасте. Из-за необратимого повреждения нейронов, возникающего при бактериальном менингите, риск развития долгосрочного когнитивного дефицита и трудностей в обучении является значительным. Уровень когнитивных нарушений во всем мире оценить сложно, поскольку не существует стандартизированного метода его измерения, а долгосрочные данные о выживших после менингита редко доступны.

В голландском исследовании 680 детей в возрасте от 4 до 13 лет, перенесших бактериальный менингит, находились под наблюдением в течение 6 лет после эпизода менингита. В ходе исследования изучались их образовательные, поведенческие и общие проблемы со здоровьем. Выживших сравнили с контрольной группой здоровых братьев и сестер школьного возраста и сверстников, имеющих анало-

гичное социально-экономическое положение. Было обнаружено, что 30% детей с менингитом имели проблемы с успеваемостью в школе или концентрацией внимания. Кроме того, эти дети повторяли учебный год в два раза чаще, чем контрольная группа (16% против 8%). Более того, группу пациентов с постменингитом направляли в школу с особыми потребностями в четыре раза чаще, чем ребят с контрольной группы [16].

В датском общенациональном популяционном когортном исследовании взрослые, перенесшие бактериальный менингит в детстве, сравнивались с контрольной группой, которая включала общую популяцию того же возраста и пола, их братьев и сестер, а также братьев и сестер больных менингитом. Взрослые, перенесшие детский бактериальный менингит, имели более низкие образовательные достижения и экономическую самостоятельность по сравнению с контрольной группой. К возрасту 35 лет на 11%, 10,2% и 5,5% меньше людей окончили среднюю школу по менингококковому пневмококковому менингиту и Hib-менингиту соответственно. Кроме того, 7,9%, 8,9% и 6,5% меньше имели высшее образование по менингококковому пневмококковому и Hib-менингиту соответственно. Кроме того, 3,8%, 10,6% и 4,3% имели более низкую экономическую самостоятельность при менингококковом, пневмококковом и *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) -менингите соответственно. В том же исследовании, проведенном в Бангладеше, краткосрочное (30-40 дней) и долгосрочное (6-24 месяца) наблюдение показало, что 41% в обеих группах имели нарушения умственного развития, а 49% и 35% соответственно – психомоторную задержку. Другой пример: в исследовании, проведенном в Бразилии, у 5,88% детей развились трудности с обучением, а у 7,35% детей наблюдалась задержка развития [17].

По данным источников литературы известно, что одним из клинических проявлений бактериального менингита являются судороги. В случаях бактериального менингита с судорогами, если судороги развиваются на ранних стадиях заболевания и легко контролируются, стойкие неврологические осложнения редко вызывают беспокойство. Однако если припадки продолжительны, их трудно контролировать или они развиваются через 72 часа после госпитализации, более вероятно возникновение неврологических последствий, которые обычно указывают на цереброваскулярное событие. Предполагается, что в странах с высоким уровнем доходов 1-5% случаев эпилепсии вызваны инфекцией ЦНС, включая бактериальный менингит [18]. В странах Африки к югу от Сахары 26% пациентов страдают эпилепсией, связанной с инфекцией ЦНС. В исследовании неона-

тального бактериального менингита судороги чаще были связаны с *B. Streptococcus* (GBS), чем с *E. coli* (41% против 25%). У 71% детей с поздними приступами после бактериального менингита наблюдался постоянный очаговый неврологический дефицит.

Заболеваемость гидроцефалией составляет около 7% случаев бактериального менингита у детей и чаще встречается у новорожденных и младенцев 25% [19]. Это чаще встречается при неонатальном грамотрицательном менингите. Гидроцефалия может развиваться в начале заболевания или через несколько недель после постановки диагноза бактериального менингита. Наиболее частым типом гидроцефалии после бактериального менингита является сообщающаяся гидроцефалия, наблюдающаяся в 52% случаев гидроцефалии. При сообщающейся гидроцефалии спинномозговая жидкость свободно течет между желудочками, но не реабсорбируется обратно в кровотоки. В зависимости от размера гидроцефалии и вызванных ею неврологических нарушений может потребоваться временное или постоянное размещение желудочкового шунта.

С начала века мы наблюдаем прогресс в результате широкого глобального внедрения вакцин против *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) и пневмококковой вакцины A MenAfriVac в некоторых регионах с самой высокой заболеваемостью стран Африки к югу от Сахары. Несмотря на это, недавние оценки показали, что глобальное бремя менингита во всех возрастных группах остается высоким, а прогресс существенно отстает от других болезней, предупреждаемых с помощью вакцин. В то время как смертность от кори и столбняка среди детей в возрасте до пяти лет, по оценкам, снизилась на 86% и 92% соответственно в период с 1990 по 2017 год, смертность от менингита за тот же период, по оценкам, снизилась всего на 51%. Антибиотикопрофилактика во время родов снижает риск раннего, но не позднего начала GBS-менингита. Хотя *Listeria monocytogenes* является редкой причиной, ее следует учитывать у новорожденных.

**Вывод.** Бактериальный менингит в детском возрасте остается распространенной причиной инфекции во всем мире. Несмотря на значительные достижения в области интенсивной терапии новорожденных и детей, недавние усилия по профилактике и ранней диагностике заболеваний, смертность и заболеваемость остаются неприемлемо высокими. Дети, пережившие менингит, подвергаются риску развития нарушений нервного развития с многочисленными последствиями для роста и развития в целом.

Недавние успехи, достигнутые в понимании патогенеза бактериального менингита, например, изу-

чение факторов вирулентности, способствующих инвазии в мозг. Патофизиология бактериального менингита обычно включает распространение бактерий в мозг через кровотоки и затем преодоление гематоэнцефалического барьера, однако в незначительной части случаев бактерии проникают непосредственно через ткани головного мозга после переломов черепа. Репликация бактерий затем происходит одновременно с высвобождением специфических факторов вирулентности, которые запускают каскад сигнальных путей, которые активируют несколько факторов транскрипции и иницируют нейровоспалительные процессы, которые позволяют периферическим иммунным клеткам проникать в мозг, вызывая нарушение ГЭБ. Таким образом, нейровоспаление, процесс, который должен быть защитным механизмом, вместо этого становится опасным для хозяина. Однако механизмы, приводящие к повреждению нейронов, все же остаются в значительной степени до сих пор не изученными, и необходимы дальнейшие усилия по разработке новых методов понимания патогенеза, а также терапевтических и нейропротекторных подходов.

#### Литература:

1. United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME) Levels & Trends in Child Mortality: Report 2020, Estimates Developed by the UN Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation. 2020. <https://www.un.org/development/des/pd/news/levels-and-trends-child-mortality-2020-report>
2. Zunt J.R., Kassebaum N.J., Blake N., Glennie L., Wright C., Nichols E., Abd-Allah F., Abdela J., Abdelalim A., A Adamu A., et al. Global, regional, and national burden of meningitis, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018. №17. P.1061-1082.
3. World Health Organization Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2016. 2019.
4. Wahl B., O'Brien K.L., Greenbaum A., Majumder A., Liu L., Chu Y., Lukšić I., Nair H., A McAllister D., Campbell H., 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. Heal.* 2018. № 6. P. 744–757.
5. Thorsdottir S., Henriques-Normark B., Iovino F. The Role of Microglia in Bacterial Meningitis: Inflammatory Response, Experimental Models and New Neuroprotective Therapeutic Strategies. *Front Microbiol.* 2019. № 10. P. 576.
6. Tohidpour A., Morgun A.V., Boitsova E.B., Malinovskaya N.A., Martynova G.P., Khilazheva E.D., et al. Neuroinflammation and Infection: Molecular Mechanisms Associated with Dysfunction of Neurovascular Unit. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017. № 7. P. 276.
7. Sorby-Adams A.J., Marconianni A.M., Dempsey E.R., Woenig J.A., Turner R.J. The role of neurogenic inflammation in blood-brain barrier disruption and development of cerebral oedema following acute central nervous system (CNS) Injury. *Int J Mol Sci.* 2017. № 18. P. 1788.

8. Boche D., Perry V.H., Nicoll J.A. Review: activation patterns of microglia and their identification in the human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2013. № 39. P. 3–18.
9. Klein M., Obermaier B., Angele B., Pfister H.W., Wagner H., Koedel U., et al. Innate immunity to pneumococcal infection of the central nervous system depends on toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4. *J Infect Dis.* 2008. № 198. P. 1028.
10. Iovino F., Seinen J., Henriques-Normark B., van Dijk J.M. How does streptococcus pneumoniae invade the brain? *Trends Microbiol.* 2016. P. 24. P. 307.
11. Masri A., Alassaf A., Khuri-Bulos N., Zaq I., Hadidy A., Bakri F.G. Recurrent meningitis in children: Etiologies, outcome, and lessons to learn. *Child's Nerv. Syst.* 2018. №34. P. 1541-1547.
12. Lucas M.J., Brouwer M.C., van de Beek D. Neurological sequelae of bacterial meningitis. *J. Infect.* 2016. № 73. P. 18-27.
13. 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. P. 217–223.
14. Arditì 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. P. 1087–1097.
15. Saha S.K., Khan N.Z., Ahmed A.S.M.N.U., Amin M.R., Hanif M., Mahbub M., Anwar K.S., Qazi S.A., Kilgore P., Baqui A.H., et al. Neurodevelopmental Sequelae in Pneumococcal Meningitis Cases in Bangladesh: A Comprehensive Follow-up Study. *Clin. Infect. Dis.* 2009. № 48. P. 90-96.
16. Koomen I., Grobbee D., Jennekens-Schinkel A., Roord J., Furth A. Parental perception of educational, behavioural and general health problems in school-age survivors of bacterial meningitis. *Acta Paediatr.* 2007. № 92. P. 177–185.
17. Casella E.B., Cypel S., Osmo A.A., Okay Y., Lefèvre B.H., Lichtig I., Marques-Dias M.J. Sequelae from meningococcal meningitis in children: A critical analysis of dexamethasone therapy. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 2004. № 62. P. 421–428.
18. 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. P. 952-960.
19. Pong A., Bradley J.S. Bacterial Meningitis and the Newborn Infant. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 1999. № 13. P. 711-733.