

Курдюмова Наталия Вячеславовна

Нозокомиальные менингиты у пациентов с нейрохирургической патологией в отделении реанимации: диагностика, профилактика и интенсивная терапия

3.1.10. Нейрохирургия

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Усачев Дмитрий Юрьевич

доктор медицинских наук

Савин Иван Анатольевич

Официальные оппоненты:

Григорьев Андрей Юрьевич доктор медицинских наук,
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, нейрохирургическое
отделение, заведующий отделением

Степанян Мушег Агоевич доктор медицинских наук,
ФГБУ "Клиническая больница №1" Управления делами Президента РФ,
отделение нейрохирургии, заведующий отделением

Петрова Марина Владимировна доктор медицинских наук, профессор,
ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и
реабилитологии», заместитель директора по научно-клинической деятельности

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение
здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт
скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения
города Москвы»

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2022 года в 13.00 часов
на заседании диссертационного совета 21.1.031.01, созданного на базе ФГАУ
«НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, по адресу:
125047, г. Москва, ул. 4-ая Тверская-Ямская, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ
нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и на сайте Центра
<http://www.nsi.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2022 года

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.031.01
доктор медицинских наук

Яковлев Сергей Борисович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Внутрибольничные (нозокомиальные) инфекции, развивающиеся в связи с оказанием медицинской помощи, представляют серьезную проблему для современного здравоохранения, приводя к дополнительной заболеваемости, удлинению сроков лечения, увеличению его стоимости и повышению летальности (Козлов Р.С., 2000; Зуева Л.П., 2004).

Частота возникновения нозокомиальных инфекций у пациентов отделений реанимации составляет 20-25%, что существенно выше по сравнению с другими отделениями стационаров (Fridkin S.K., 1997; Beer R. 2010). К основным факторам риска относят: более частую необходимость в использовании инвазивных устройств и методик; тяжесть состояния и степень органических повреждений у больных в критических состояниях; потребность в использовании антибактериальной терапии, способствующей селекции полирезистентных патогенов - возбудителей нозокомиальных инфекций (Vincent J-L., 2003; Kim B-N., 2009; Geffers C. 2011).

Специфика нейрохирургических вмешательств заключается в: нарушении защитных барьеров головного мозга при проведении оперативных вмешательств, их длительности, а также применении методов инвазивного нейромониторинга. Ожидается, что частота инфекционных осложнений центральной нервной системы (ЦНС) будет отличаться от таковой в стационарах общехирургического профиля.

К основным факторам риска развития нозокомиального менингита (НМ) относят: краниотомию, внутрижелудочковое кровоизлияние (Kotinek A.M., 2006; McClelland S., 2007), раневую ликворею, длительность нейрохирургической операции и наружного вентрикулярного дренирования (НВД) (Lozier A.P., 2002; Van de Beek D., 2010; Sonabend A.M., 2011). Также существенную роль играют: повторное нейрохирургическое вмешательство, наличие датчика внутричерепного давления (ВЧД) и инфекции другой

локализации (Van de Beek D., 2010).

Неоднозначность взгляда на проблему НМ и трудности в интерпретации клинических данных присутствуют с момента постановки самого диагноза. Большинство исследователей признается правомерность критериев Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention - CDC), которые представлены в виде определений для случаев вероятного НМ с точки зрения учета и инфекционного контроля за развитием специфических типов нозокомиальных инфекций.

Однако эти критерии не являются инструментом диагностики заболевания, поэтому не отражают основные его клинические и лабораторные маркеры, такие как: цитоз, концентрацию белка и глюкозы в ликворе в количественном эквиваленте. До настоящего времени отсутствуют единые подходы к оценке значимости отдельных клинических признаков, характерных для нозокомиального менингита. Поэтому отличительной чертой современных исследований является большой разброс в оценке изменений ликвора при менингитах, что существенным образом затрудняет сравнительный анализ различных групп пациентов и не позволяет систематизировать однородные исследования для повышения их результативности.

Противоречивость подходов к диагностике сформирована ориентированностью подавляющего количества работ на выявление патогена в ликворе как безусловного критерия диагноза нозокомиального менингита, хотя стандарты CDC позволяют диагностировать заболевание на основании комбинации лабораторных и клинических маркеров инфекционного процесса.

По нашему мнению, ориентированность на рост патогена в ликворе значительно занижает число случаев инфекций ЦНС в группе нейрохирургических больных, так как диагноз НМ – это не только микробиологический, но и клинический диагноз. Кроме этого, большая часть опубликованных исследований посвящена развитию НМ в группе относительно компенсированных больных, не нуждающихся в пребывании в отделении интенсивной терапии.

Ожидается, что у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) частота развития менингита будет выше за счет возрастания влияния факторов риска, основного заболевания и органной дисфункции. Однако количество работ, выполненных среди реанимационных пациентов, как и численность групп заболевших, крайне малы (Fridkin S.K., 1997; Shulman L., 2005; Moor P., 2006; Vincent J-L., 2009).

Главным обстоятельством, затрудняющим диагностику НМ, является необходимость мультидисциплинарного подхода, в основе которого лежит тесное взаимодействие реаниматологов, эпидемиологов, микробиологов, клинических фармакологов, нейрохирургов, а также использование современных методов лабораторной диагностики, включая молекулярно-генетические исследования. Только в таких условиях возможно провести полноценное проспективное наблюдение с ретроспективным анализом данных и адекватно сформулировать определение вероятного случая нозокомиального менингита, установить частоту развития заболевания, его клинико-эпидемиологические особенности, факторы риска, предикторы неблагоприятного исхода и выработать меры профилактики.

В современной диагностике НМ, помимо доступных и рутинных клинических, микробиологических и биохимических анализов ликвора, необходимо отметить диагностическую и прогностическую ценность метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) (Rath P-M., 2014). Этот метод молекулярно-генетической диагностики позволяет уже через несколько часов верифицировать возбудитель в ликворе и определить возможные маркеры резистентности к антимикробным препаратам. Несмотря на отсутствие ПЦР в большинстве рекомендаций по диагностике менингита, он считается более чувствительным по сравнению с классическим микробиологическим методом.

Не менее значимым является вопрос антимикробной терапии НМ в силу особой анатомии головного мозга, затруднения доставки препаратов к очагу инфекции (Di Paolo A., 2013), а также все более часто встречающейся выраженной резистентности к антимикробным препаратам возбудителей

инфекции. В настоящее время наиболее эффективной тактикой лечения НМ, особенно вызванного полирезистентными патогенами, является комбинация системного и местного (интратекального) путей введения антибактериальных средств (Kim B-N., 2009; Bargiacchi O., 2014). При этом выбор антибактериального препарата, его доза, целесообразность комбинации представлены в современной литературе на уровне рекомендаций, базирующихся на клиническом опыте, описательных исследованиях, сообщениях экспертных комитетов, оставаясь вне рамок контролируемых испытаний. Поэтому принципы лечения менингита в разных клиниках варьируют и зависят, скорее, от принятой тактики в конкретном стационаре, но не учитывают данных локального мониторинга эпидемической ситуации.

Таким образом, во всем мире признана актуальность проблемы НМ в силу его неблагоприятного влияния на длительность и исход заболевания, а также экономического ущерба.

Степень разработанности темы исследования

Современное состояние проблемы нозокомиального менингита обусловлена: ограниченным количеством хорошо спланированных исследований, как отечественных, так и зарубежных авторов, включающих достаточное число пациентов с нейрохирургической патологией в особенности, в ОРИТ; отсутствием международных принятых протоколов по диагностике (не установлены четкие критерии диагноза) и лечению НМ; необходимостью в мультидисциплинарном подходе с участием специалистов различных профилей и использование современных методов лабораторной диагностики; «разбросанными» по разным медицинским сообществам и изданиям результатов исследовательских работ и их обсуждение оказываются, что затрудняет формирование единого подхода к оценке клинической и эпидемиологической ситуации; отсутствием хорошо спланированных клинико-эпидемиологических исследований, что не позволяет установить возможные факторы риска развития НМ, а также провести их ранжирование по степени влияния на возникновение заболевания и его исход, и, как следствие,

затруднено создание комплекса профилактических мер.

Цель исследования

Определить частоту встречаемости и факторы риска, систематизировать диагностические критерии, разработать стратегию профилактики и лечения нозокомиального менингита у пациентов с нейрохирургической патологией в отделении реанимации.

Задачи исследования

1. Установить частоту встречаемости нозокомиального менингита у пациентов с нейрохирургической патологией в отделении реанимации.

2. Определить референсные значения диагностических показателей и клинические проявления нозокомиального менингита у пациентов с нейрохирургической патологией в отделении реанимации. Разработать алгоритм диагностики нозокомиального менингита.

3. Выделить основные факторы риска развития нозокомиального менингита у пациентов с нейрохирургической патологией в отделении реанимации.

4. Установить влияние на частоту развития нозокомиального менингита исходной тяжести состояния пациентов с различной нейрохирургической патологией.

5. Установить этиологическую структуру нозокомиального менингита и его клиничко-лабораторные особенности в зависимости от возбудителя.

6. Сформулировать принципы терапии нозокомиального менингита у пациентов с нейрохирургической патологией в отделении реанимации. Разработать алгоритм лечения нозокомиального менингита

7. Разработать комплекс мер, позволяющих снизить частоту возникновения случаев нозокомиального менингита у пациентов с нейрохирургической патологией в отделении реанимации.

Научная новизна

Впервые установлена частота развития нозокомиального менингита у пациентов с нейрохирургической патологией в отделении реанимации.

Впервые в рамках этой работы определены диагностические критерии нозокомиального менингита, к которым были отнесены: цитоз ликвора, концентрация глюкозы и лактата в ликворе, соотношение концентрации глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови (коэффициент CSF/SGlu). Для этих критериев на основании сравнения интегральных распределений впервые были обозначены новые референсные значения показателей. Доказана значимость появления у нейрохирургических пациентов ОРИТ эпизодов гипонатриемии и гипертермии $\geq 38,0$ °C в качестве предикторов развития нозокомиального менингита. Данные критерии составили клинический алгоритм диагностики нозокомиального менингита у пациентов ОРИТ.

В качестве клинической манифестации нозокомиального менингита установлено превалирование общемозговой симптоматики в виде угнетения сознания, а также появление менингеальных знаков. Исходно нарушенное сознание пациентов, медикаментозная седация не позволяют своевременно выявить развитие отрицательной неврологической симптоматики как компонента диагностики нозокомиального менингита.

Впервые были установлены факторы риска развития нозокомиального менингита: наружное вентрикулярное дренирование, раневая ликворея, суммарная длительность пребывания в операционной ≥ 8 ч. На заболеваемость менингитом также влияли экстракраниальные факторы: трахеостомия, ИВЛ, наличие инвазивных и неинвазивных устройств, инфекции других систем.

Впервые показано, что исходная тяжесть состояния пациентов с опухольями головного мозга, в остром периоде черепно-мозговой травмы (ЧМТ), в остром периоде субарахноидального кровоизлияния (САК) и аневризм сосудов головного мозга значительно не влияла на частоту развития НМ в указанных категориях больных.

Впервые охарактеризована структура ведущих возбудителей нозокомиального менингита у пациентов ОРИТ: коагулазонегативные стафилококки, *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*.

Впервые описаны особенности клинического течения нозокомиального менингита в зависимости от возбудителя. Выявлено, что менингиты, вызванные грамотрицательной флорой, достоверно связаны с развитием у пациентов инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) и раневой ликвореи, в то время как менингиты, вызванные грамположительной флорой, с наружным вентрикулярным дренированием. Менингиты грамотрицательной этиологии характеризовались: достоверно более высокой величиной цитоза ликвора, концентрацией лактата в ликворе, более значимым снижением концентрации глюкозы в ликворе и длительной персистенцией возбудителя в ликворе, по сравнению с менингитами, вызванными коагулазонегативными стафилококками. Менингиты, вызванные грамотрицательными возбудителями, ассоциированы с более высокой летальностью.

Впервые в рамках этой работы были установлены основные принципы эмпирической антибактериальной терапии: незамедлительное начало в случае подтвержденного диагноза нозокомиального менингита и в случае вероятного менингита; длительность не более 3-4 суток; комбинация меропенема с ванкомицином или линезолидом в максимальной принятой суточной дозировке.

Впервые определена эффективность антибактериальной терапии нозокомиального менингита, к критериям которой относятся: уменьшение количества лейкоцитов в ликворе, количества лейкоцитов в крови и эпизодов гипертермии.

Алгоритм диагностики тестирован с использованием прогностической модели диагноза «нозокомиальный менингит» по данным текущих лабораторных исследований, которая показала значимость выбранных предикторов для прогнозирования диагноза нозокомиального менингита в контексте построения систем поддержки принятия врачебных решений.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость работы обусловлена всесторонним критическим изучением и анализом клинико-эпидемиологических исследований для определения факторов риска развития нозокомиального менингита, протоколов по его диагностике и лечению. Практическая значимость данного исследования заключается в разработке алгоритма диагностики, лечения и комплекса мер для снижения частоты возникновения нозокомиального менингита у пациентов с нейрохирургической патологией. Разработан контроль эффективности антибактериальной терапии нозокомиального менингита. Предложенный комплекс мероприятий, направленный на профилактику менингита, включает: периоперационную антибиотикопрофилактику, алгоритм работы с пациентами с наличием наружного вентрикулярного или люмбального дренажей. Разработанные положения внедрены в работу нейрохирургических отделений и отделения нейрореанимации ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Опыт, приобретенный в рамках данной работы, может быть использован в других нейрохирургических стационарах РФ.

Методология и методы исследования

Поставленные задачи решались в рамках проспективного клинического исследования развития инфекционных осложнений у пациентов с нейрохирургической патологией в отделении реанимации НМИЦ нейрохирургии. Исследование было построено в форме мониторингового наблюдения. Всего в анализ вошли 2140 случаев. Сбор данных был организован в рамках действующей в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России электронной медицинской карты (ЭМК). Дополнительно была создана специальная страница «Клинико-эпидемиологическое наблюдение», которая заполнялась ежедневно для всех пациентов, включённых в мониторинг. Данные лабораторных исследований хранились в ЭМК в структурированном виде.

Методы исследования включали:

1. Клиническую оценку динамики неврологического статуса на фоне манифестации нозокомиального менингита.
2. Инструментальные методы обследования пациентов (методы нейровизуализации и др.).
3. Методы лабораторного исследования крови, ликвора, термометрию.
4. Диагностику нозокомиального менингита на основании стандартных определений случаев с выделением диагноза вероятного менингита и подтвержденного менингита.
5. Выбор пороговых значений и статистические методы анализа данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Нозокомиальный менингит - это жизнеугрожающее состояние, сопровождающееся высокой летальностью.
2. Критериями диагностики нозокомиального менингита являются: повышение цитоза ликвора, концентрации лактата в ликворе, снижение концентрации глюкозы в ликворе, а также снижение соотношения концентрации глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови. Появление у нейрохирургических пациентов эпизодов гипонатриемии и гипертермии являются дополнительными критериями диагностики. Повышение лейкоцитов, С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) в крови не могут рассматриваться в качестве критериев диагностики нозокомиального менингита.
3. Среди факторов, достоверно повышающих риск развития нозокомиального менингита у пациентов с нейрохирургической патологией, преобладали хирургические факторы: наружное вентрикулярное дренирование, раневая ликворея, реоперации, длительность пребывания в операционной. На заболеваемость менингитами не влияли: возраст, пол, характер нейрохирургической патологии и ее исходная тяжесть.
4. Доминирующими возбудителями НМ являются: коагулазонегативные

стафилококки, *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*. Менингиты, вызванные грамотрицательными возбудителями, ассоциированы с более высокой летальностью.

5. Основными принципами эмпирической терапии являются: незамедлительное начало в случае подтвержденного диагноза нозокомиального менингита и в случае вероятного менингита; длительность не более 3-4 суток; комбинация меропенема с ванкомицином или линезолидом в максимальной принятой суточной дозировке. Лечение нозокомиального менингита, вызванного грамположительной флорой, осуществляется менее продолжительно, чем антибактериальная терапия менингита, вызванного грамотрицательными возбудителями. В последнем случае целесообразно сочетать системную антибактериальную терапию с введением антибиотиков в ликвор.

6. Маркерами эффективности антибактериальной терапии являются: цитоз ликвора, температурная реакция и величина лейкоцитов в крови. Отсутствие положительной динамики указанных выше показателей, а также отсутствие нормализации: концентрации глюкозы, лактата в ликворе, соотношения концентрации глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови на фоне 2 недель терапии свидетельствует об отсутствии эффекта лечения и резистентном течении инфекционного процесса.

7. В качестве приоритетных мер для профилактики нозокомиального менингита в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России предложены: протокол работы с пациентами с наличием наружного вентрикулярного или люмбального дренажей, разработан алгоритм выбора антибактериального препарата для лечения нозокомиального менингита.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается всесторонним изучением значительного объема научной литературы, системной проработкой проблемы нозокомиального менингита,

анализом теоретического и полученного практического материала, соответствием использованных методов, поставленным в работе цели и задачам.

Результаты работы согласуются с опубликованными данными по тематике диссертации. Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа. Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках в тексте диссертации.

Результаты работы были доложены на научно-практических конференциях и конгрессах: «Неотложные состояния в неврологии» (Москва, 2011 г.); Рунейро (Санкт-Петербург, 2014 г.); VII Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням и Научно-практической конференции, посвященной 100- летию со дня рождения акад. П.Н. Бургасова (Москва, 2015 г.); конгрессе «Мониторинг инфекций в ОРВИ. Особенности нозокомиальных инфекций у нейрохирургических пациентов». ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» (Москва, 2015 г.); «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, методы борьбы и профилактика» (Москва, 2015 г.); III Национальном конгрессе «Неотложные состояния в неврологии» (Москва, 2015 г.); симпозиуме «Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: проблемы и решения», на VII Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2015 г.); на 2-ой Межведомственной научно- практической конференции «Инфекционные болезни - актуальные проблемы, лечение и профилактика» (Москва, 2016 г.); XVIII Международном конгрессе МАКМАХ по антимикробной химиотерапии (Москва, 2016 г.); XV Съезде федерации анестезиологов и реаниматологов (ФАР) (Москва, 2016 г.); Межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и

профилактика» (Москва, 2017 г.); на Санкт-Петербургском септическом форуме (Санкт-Петербург, 2017 г.); на XXI Международном конгрессе МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии (Москва, 2019 г.). Результаты работы были доложены на международных конференциях: 2-й Международной конференции по профилактике и инфекционному контролю (Женева, 2013 г.); 9-й Международной конференции общества инфекционистов здравоохранения (Лион, 2014 г.); 3-й Международной конференции по профилактике и инфекционному контролю (Женева, 2015 г.); 10-й Международной конференции общества инфекционистов здравоохранения (Эдинбург, 2016 г.).

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании проблемной комиссии «Сосудистая нейрохирургия» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 04 июня 2021 года.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 50 научных работ, из них 16 статей - в рецензированных научных изданиях, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 7 статей – в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus, 27 работ – в виде тезисов и статей в сборниках и материалах отечественных и зарубежных съездов, конгрессов и конференций.

Личный вклад автора

Автором были сформулированы тема, цель и задачи диссертационной работы. В основу диссертации легли результаты научных исследований, выполненных автором лично. Автор принимала непосредственное участие в разработке страницы «Клинико-эпидемиологическое наблюдение» в рамках действующей в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России электронной медицинской карты, а также в ежедневном сборе данных для исследования. Анализ, обработка полученных результатов,

подготовка публикаций, оформление диссертационной работы выполнены лично автором.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 296 страницах и содержит введение, обзор литературы, характеристику клинического материала, методов сбора и исследования данных, 4 главы собственных исследований, главу с обсуждением результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список использованной литературы, 7 приложений. Приведенные в диссертации данные иллюстрированы 58 таблицами и 37 рисунками. Список литературы включает 273 источника (11 отечественных и 262 зарубежных).

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика клинического материала

Работа основана на данных, полученных в ходе проспективного клинического эпидемиологического исследования развития инфекционных осложнений у пациентов ОРИТ ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Исследование было построено в форме мониторингового наблюдения. В наблюдение включались все пациенты ОРИТ, удовлетворяющие следующим условиям: нахождение в ОРИТ 48 и более часов; поступление в ОРИТ с 01.10.2010 г. Возраст, характер нейрохирургической патологии, наличие и сроки оперативного вмешательства в критерии включения не входили. При формировании выборки для анализа соблюдалось условие: перевод из ОРИТ не позднее 31.10.2015 г. В анализе использовались данные, полученные в ходе завершенных эпизодов пребывания в ОРИТ. Всего в анализ вошли 2140 случаев.

Организация сбора данных

Сбор данных организован в рамках действующей в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России электронной медицинской карты (ЭМК) e-Med.

Необходимые показатели содержались в различных разделах истории болезни в виде фрагментов свободного текста, что затрудняло их использование для анализа. Поэтому была создана специальная страница «Клинико-эпидемиологическое наблюдение», которая заполнялась ежедневно для всех пациентов, включенных в мониторинг. Данные лабораторных исследований хранились в ЭМК в структурированном виде.

Методы исследования

В работе использовались методы нейровизуализации и инструментальные методы обследования пациентов: компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, обзорная рентгенография грудной клетки, мониторинг ВЧД, ЭЭГ-исследование головного мозга, неинвазивный мониторинг системной гемодинамики, при необходимости - инвазивный мониторинг АД с катетеризацией артерии верхних или нижних конечностей.

Методы лабораторной диагностики включали: клинический анализ крови, определение концентрации электролитов и глюкозы в плазме крови, расширенный биохимический анализ крови, газовый состав крови, клинический анализ мочи, клеточный состав ликвора (цитоз ликвора), биохимический анализ ликвора с определением концентраций глюкозы и лактата, а также бактериологические посевы биологических сред, идентификацию микроорганизмов и определение их чувствительности к антибиотикам. Выявление в образцах ликвора ДНК основных бактериальных возбудителей НМ и генетических детерминант их антибиотикорезистентности проводили методом мультиплексной ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ).

Диагностика нозокомиального менингита

Для учета случаев НМ использовали стандартные определения

(*CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections*), разработанные Центрами по контролю и профилактике заболеваний (*Centers for Disease Control*) (2008-2011г). При ежедневном наблюдении пункт «Инфекция ЦНС» заполнялся при соблюдении хотя бы одного из условий:

- наличие диагноза НМ при переводе из другого стационара («внешний» НМ);
- в качестве диагноза вероятного менингита при наличии у пациента однократных изменений, как минимум одного из показателей ликвора, в виде: снижения концентрации глюкозы в ликворе, коэффициента соотношения концентрации глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови, повышения концентрации лактата в ликворе, повышения цитоза ликвора. И сочетания изменений ликвора с лихорадкой и (или) менингеальной симптоматикой;
- в качестве подтвержденного диагноза НМ при выполнении критериев CDC, а именно: выделения возбудителя из ликвора, при повторных изменениях ликвора, в сочетании с лихорадкой и (или) менингеальной симптоматикой.

Представление данных и формирование групп для анализа

Для проведения анализа данных были созданы две таблицы в формате Excel: «Случаи в целом» и «Ежедневные наблюдения», которые были заполнены с помощью специальных запросов к базе данных ЭМК e-Med. Каждая запись в таблице «Случаи в целом» описывает один законченный случай наблюдения, содержит 2140 строк и 122 столбца. Анализ этой таблицы позволил изучить роль различных факторов риска в развитии НМ, а также особенности антибактериальной терапии. Каждая запись в таблице «Ежедневные наблюдения» содержит данные о наблюдения одного пациента, сделанные в определённый день, содержит 23915 строк и 76 столбцов. Эта таблица использовалась для исследования критериев диагностики НМ. При анализе «по дням» исследовались ежедневные распределения значений показателей в сравниваемых группах. При анализе «в целом» исследовались экстремальные значения показателей за весь период наблюдения пациента в

ОРИТ в зависимости от верификации диагноза менингита.

С учетом поставленных задач группы наблюдений были сформированы следующим образом. Для анализа факторов риска развития НМ использовалась таблица «Случаи в целом», из которой были исключены случаи «внешнего» менингита (6), так как эти НМ развились в других клиниках до появления анализируемых факторов. Всего было использовано 2134 наблюдения. Для анализа особенностей антибактериальной терапии также использовалась таблица «Случаи в целом», при этом случаи «внешнего» менингита были включены, всего было использовано 2140 наблюдения.

Для анализа критериев НМ использовалась таблица «Ежедневные наблюдения», случаи «внешнего» НМ не исключались. Для исключения влияния инфекционных заболеваний другой локализации на воспалительные маркеры крови и ликвора формировались дополнительные группы. Группа «МНГ+, Инф+» (143 случая) состояла из пациентов с подтвержденным диагнозом НМ и наличием инфекций других систем. Группа «МНГ+, Инф-» (43 случая) состояла из пациентов с подтвержденным диагнозом НМ и отсутствием инфекций других систем. Аналогичным образом были сформированы группы «МНГ-, Инф-» (1195 случаев) и «МНГ-, Инф+» (759 случаев). Принцип формирования групп наблюдения для анализа различных факторов, а также их численность обобщены в таблице (Таблица 1).

Таблица 1 - Формирование групп наблюдения для различных аспектов исследования

Группы	Случаи	Анализ факторов риска	Анализ антибактериальной терапии	Анализ критериев диагностики
«Внешний» НМ	6	-	МНГ+	НМ1
Подтвержденный НМ	180	НМ+		
Неподтвержденный НМ	22	НМ-	МНГ-	
Менингита не было	1932			НМ0
Всего случаев	2140	2134	2140	2140

Методы статистического анализа

Статистический анализ проведен с помощью языка и среды для статистического программирования R (версия 3.4.4) в IDE RStudio (версия 1.2.1335). Характеристики распределения количественных случайных величин представлены в виде среднего, стандартного отклонения и медианы. Распределения категориальных величин представлены в процентном формате. Для отдельных величин оценивали 95%-доверительные интервалы. Для оценки взаимосвязи различных факторов с развитием НМ использовали методы разведочного анализа. Для тестирования статистических гипотез о различиях количественных случайных величин в независимых выборках использовался непараметрический критерий Манн-Уитни. Сравнение количественных величин в парных выборках проводили с помощью критерия Вилкоксона. Гипотезы о наличии взаимосвязи между категориальными случайными величинами проверяли с помощью критерия χ^2 -квадрат и точного критерия Фишера. Корреляционную связь оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена.

Взаимосвязь различных факторов с развитием НМ также оценивали с помощью бинарной логистической регрессии. Бинарные логистические модели с разным числом переменных сравнивали с помощью информационного критерия Акаике. Для каждой переменной в моделях тестировали статистическую гипотезу об отличии коэффициента при переменной от нуля. Различия и взаимосвязь между переменными, а также отличие коэффициентов в уравнении регрессии от нуля считали статистически значимыми на уровне значимости $p < 0,05$.

Выбор порогов

Для оценки возможности использования отдельных лабораторных показателей как маркеров НМ использовали два разных подхода. При исследовании системных воспалительных маркеров в крови, частоты развития гипонатриемии применяли стандартные референсные значения, используемые в лабораторной диагностике. При анализе лабораторных

показателей ликвора определяли пороговые значения, оптимальные для исследуемой когорты пациентов. Полученные пороговые значения сравнивали со стандартными референсными значениями.

Статический анализ данных выполнен на базе Лаборатории биомедицинской информатики и искусственного интеллекта ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ группы пациентов с подтвержденным НМ в ОРИТ. Предикторы летального исхода

За пятилетний период было зарегистрировано 2140 случаев госпитализации в ОРИТ пациентов на срок, превышающий 48 ч, что составило ~14,7% от всех больных, поступивших в отделение нейрореанимации за указанный период. НМ был подтвержден у 180 больных (группа НМ+), что составило 8,4 (95% ДИ 6,8-10,0) на 100 пациентов. Средний возраст пациентов с НМ составлял 39,3 лет (медиана 44 года, диапазон 2 месяца - 88 лет). Среди заболевших было несколько больше мужчин (56,7%).

По характеру нейрохирургической патологии на основании классификации МКБ-10 в группе заболевших менингитами преобладали пациенты с опухолями головного и спинного мозга (62,2%), реже - с патологией сосудов головного мозга (13,9%) и ЧМТ (12,8%). 171 пациент (95%) были оперированы, у 9 человек (5%) оперативные вмешательства не проводились. Средняя продолжительность пребывания в ОРИТ составила 41,5 дней (медиана 28,5 дней, диапазон 1-219 дней). В группе больных с НМ умерло 52 человека, летальность составила 28,9%. При оценке выживаемости с использованием метода Каплана-Мейера (Рисунок 1) установлено, что медиана выживаемости пациентов с НМ в нашей выборке составляла 106 дней.

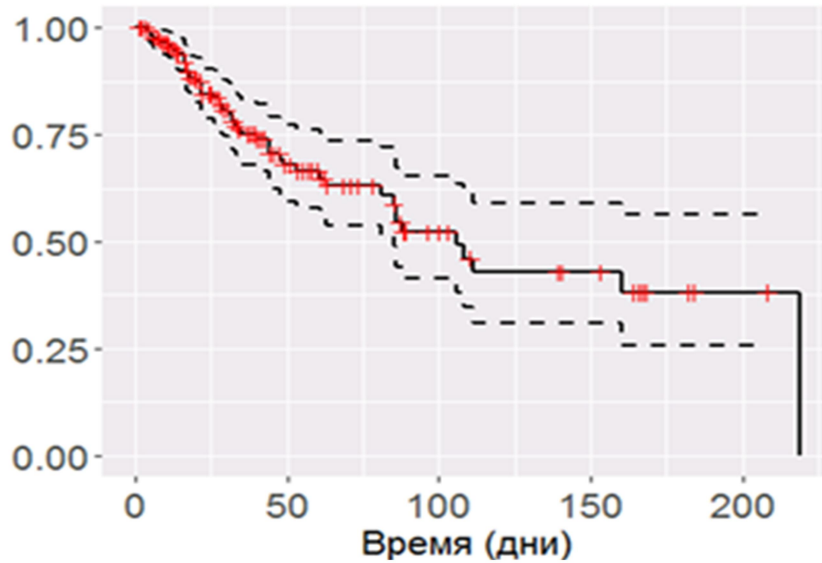


Рисунок 1- Оценка выживаемости пациентов с НМ по методу Каплана-Мейера

Патоморфологическое исследование выполнено в 10 (19,23%) из 52 летальных наблюдений. НМ как непосредственная причина смерти установлен у 6 из 10 пациентов.

МРТ исследования головного мозга проводились по клиническим показаниям. Всего было выполнено 60 исследований у 40 (22,2%) пациентов из группы НМ+. По данным МРТ, только у 7 (17,5%) из 40 пациентов описаны проявления, характерные для менингита и вентрикулита.

Одновременно с развитием НМ среди 180 пациентов регистрировали: инфекции дыхательной системы (у 92, 51,1%), мочевыделительной системы (у 95, 52,8%) и инфекции системы кровотока, то есть получение бактериального роста из крови и наличие у пациента синдрома системного воспалительного ответа (у 31, 17,2%).

Предикторы летального исхода

Предикторы неблагоприятного исхода у пациентов с НМ (основные факторы): старший возраст, выделение возбудителя из ликвора, воспалительные изменения ликвора: более значимое снижение концентрации

глюкозы в ликворе, высокие значения цитоза и концентрации СРБ в крови.

Умершие пациенты характеризовались исходно выраженными нарушениями сознания, однако указанные различия статистически не достоверны (Таблица 2 и 3). Расчет проводился по U-критерию Манна-Уитни (1); по критерию Фишера (2); по критерию χ^2 (3); СО – стандартное отклонение.

Таблица 2 - Сравнение пациентов с НМ в зависимости от исхода (выжил/умер)

Характеристика пациентов	Выжившие, n=128	Умершие, n=52	p
Возраст (в годах) среднее \pm СО (диапазон)	36,7 \pm 21,4 (0 – 88)	44,7 \pm 16,4 (2 – 72)	0,017 ¹
Мужчины, n (%) Женщины, n (%)	74 (57,8%) 54 (42,2%)	28 (53,8%) 24 (46,2%)	0,748 ²
Длительность госпитализации в ОРИТ, дни, среднее \pm СО (диапазон)	44,6 \pm 44,8 1 - 208	42,5 \pm 41,6 4 - 219	0,773 ¹
Характер нейрохирургической патологии, n (%): Опухоли ЧМТ Сосудистая патология Прочие	75 (58,6%) 19 (14,8%) 21 (16,4%) 13 (10,2%)	37 (71,2%) 4 (7,7%) 4 (7,7%) 7 (13,5%)	0,187 ³
НВД, n (%)	94 (73,4%)	43 (82,7%)	0,260 ²
Длительность НВД дни, среднее \pm СО, (диапазон)	19,6 \pm 23,7 (1 – 125)	25,3 \pm 23,6 (1 – 81)	0,191 ¹
Паренхиматозный датчик ВЧД, n (%)	29 (22,7%)	10 (19,2%)	0,760 ¹
Длительность ВЧД, дни среднее \pm СО	7,2 \pm 5,5	6,70 \pm 4,4	0,795 ¹
Раневая ликворея, n (%)	33 (25,8%)	16 (30,8%)	0,619 ²
ЦВК, n (%)	128 (100,0%)	52 (100,0%)	-
ИВЛ, n (%)	124 (96,9%)	52 (100,0%)	0,465 ²
Длительность ИВЛ дни, среднее \pm СО	44,0 \pm 54,8	42,0 \pm 42,3	0,812 ¹

Таблица 3 - Сравнение пациентов с НМ в зависимости от исхода (выжил/умер)

Характеристика пациентов	Выжившие, n=128	Умершие, n=52	p
Инвазивный мониторинг АД, n (%)	57 (44,5%)	26 (50,0%)	0,616 ²
Инвазивный мониторинг АД длительность дни, (среднее ± СО)	9,3 ± 7,8	13,1 ± 18,1	0,176 ¹
Применение вазопрессоров, n (%)	65 (50,8%)	33 (63,5%)	0,167 ²
Исходно тяжелое состояние (сопор/кома, вегетативное состояние), n (%)	32 (25%)	19 (36,5%)	0,120 ²
Цитоз ликвора (клеток в мкл) (среднее ± СО)	9235,3 ± 14802,2	15240,8 ± (20838,3)	0,032 ¹
Максимальный цитоз ликвора (клеток в мкл), среднее ± СО	11454,1 ± 17437,1	15610,9 ± (20590,4)	0,116 ¹
Минимальная концентрация глюкозы в ликворе, ммоль/л, среднее ± СО	1,6 ± 1,5	0,9 ± 1,36	0,0005 ¹
Гипонатриемия, n (%)	72 (56,3%)	29 (55,8%)	1,000 ²
Максимальное количество лейкоцитов в крови, ×10 ⁹ /л, среднее ± СО	17,1 ± 6,2	17,3 ± 7,6	0,923 ¹
Максимальная концентрация СРБ, мг/л, среднее ± СО	98,9 ± 74,5	169,8 ± 114,8	0,00009 ¹
Наличие возбудителя в ликворе, n (%)	78 (60,9%)	42 (80,8%)	0,017 ²

У всех пациентов с НМ проводилась системная антибактериальная (АБ) терапия. Часть больных получили комбинированную АБ терапию: системное введение и введение препаратов в ликвор. Распределение пациентов с учетом способа введения антибиотиков, их комбинации, длительности терапии и высева патогена из ликвора в зависимости от исхода НМ достоверных различий

не выявило (Таблица 4). Расчет проводился по U-критерию Манна-Уитни (1); по критерию Фишера (2); СО – стандартное отклонение.

Таблица 4 - Сравнение пациентов по тактике терапии, длительности высева в зависимости от исхода НМ

Характеристика пациентов	Выжившие, n=128	Умершие, n=52	p
Системная АБ терапия (n, %)	104 (81,2)	41 (78,8)	0,872 ²
Комбинированная АБ терапия (системная + введение в ликвор) n, (%)	24 (18,8)	11 (21,2)	0,872 ²
Наличие карбапенемов в схеме АБ терапии НМ n, (%)	110 (85,9)	45 (86,5)	1,000 ²
Длительность терапии карбапенемами, дни, среднее ± СО	10,05 (11,28)	10,62 (11,48)	0,764 ¹
Длительность высева возбудителя из ликвора, дни среднее ± СО (диапазон)	6,93 (6,75) (1-34)	9,00 (10,91) (1-50)	0,456 ¹

Неврологическая манифестация НМ

За исходный уровень неврологического статуса принимался комплекс симптомов до момента верификации менингита, согласно принятым критериям. У 10 пациентов при ретроспективном анализе истории болезни неврологический статус на момент манифестации НМ был не известен.

Манифестация НМ сопровождалась отрицательной динамикой неврологического статуса у 80 (47%) пациентов. Наиболее часто она проявлялась угнетением сознания вплоть до развития коматозного состояния, а также менингеальными знаками. Большинство (74,4%) пациентов, у которых по данным истории болезни не удалось выявить отрицательных изменений неврологической картины, находились в состоянии нарушенного сознания или под влиянием медикаментозной седации.

Этиология НМ у пациентов отделения нейрореанимации.

Зависимость исходов НМ от этиологического фактора

Рост патогенов из ликвора получен у 113 (62,8%) из 180 пациентов, идентифицировано 133 различных микроорганизмов. Дополнительно к бактериологическому методу, в 20 случаях ликвор исследован с использованием метода ПЦР в реальном времени.

Доминирующими возбудителями НМ являлись: коагулазонегативные стафилококки (*CoNSt*) (31,4%), *Acinetobacter baumannii* (18,6%) и *Klebsiella pneumoniae* (17,1%).

Выявлена зависимость ряда клинических характеристик и факторов риска НМ от характера выделенного патогена. Менингиты, вызванные грамотрицательными бактериями, имели достоверную связь с развитием у пациентов ИОХВ и раневой ликвореи, в то время как при менингитах грамположительной этиологии достоверно чаще встречалось наружное вентрикулярное дренирование.

Не было убедительно доказано, что частота развития гипонатриемии связана с особенностями возбудителя. Величина цитоза в группе менингитов, вызванных грамотрицательными возбудителями, была статистически выше, чем в группе НМ с грамположительной этиологией. НМ, вызванные грамотрицательными патогенами, также характеризовались более значимым потреблением глюкозы в ликворе, высокой концентрацией СРБ в крови и более продолжительным высевом возбудителя из ликвора, по сравнению с НМ, вызванными грамположительными патогенами. Достоверно более высокий показатель летальности был получен в группе НМ, вызванных *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* (Таблицы 5 и 6).

Высокая доля *A. baumannii* среди всех возбудителей НМ, а также летальность, значительно превышающая показатель летальности в целом по группе пациентов с НМ (44% по сравнению с 28,9%), обуславливает особую клиническую значимость данного возбудителя.

Таблица 5 - Клинико-лабораторные критерии, факторы риска развития НМ в зависимости от его этиологии

Патоген	Число пациентов	Умерло n (%)	ИОХВ n (%)	Ликворея n (%)
<i>K. pneumoniae</i>	22	9 (41,0)	16 (72,7)	13,0 (59,0)
<i>A. baumannii</i>	25	11 (44,0)	20 (80,0)	17,0 (68,0)
<i>CoNSt</i>	34	6 (17,6)	9 (26,5)	7,0 (20,6)

Таблица 6 - Клинико-лабораторные критерии, факторы риска развития НМ в зависимости от его этиологии

Патоген	НВД n (%)	Цитоз тах, медиана	Гипо- натриемия n (%)	Койко-дней в ОРИТ медиана
<i>K. pneumoniae</i>	13 (59,0)	24320	10 (45,5)	38
<i>A. baumannii</i>	16 (64,0)	27904	14 (56,0)	44
<i>CoNSt</i>	31 (91,2)	1568	11 (32,4)	21

Согласно нашему исследованию, нельзя исключить, что одним из источников проникновения грамотрицательного возбудителя в ликвор при развитии НМ у пациентов, находящихся на ИВЛ, является дыхательная система. Для получения более достоверных данных требуются дополнительные исследования.

Лабораторная диагностика НМ

Был проведен анализ: количества лейкоцитов, концентраций СРБ, ПКТ в крови, динамики температурной реакции, частоты развития гипонатриемии, количества лейкоцитов в ликворе (цитоза ликвора), концентрации глюкозы в ликворе, соотношения концентрации глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови (коэффициента CSF/S_{Glu}), а также концентрации лактата в ликворе.

Анализ системных воспалительных маркеров выявил, что их повышение встречается у пациентов с инфекционными осложнениями других систем, не зависимо от наличия менингита. Не было выявлено их достоверного повышения при сравнении пациентов без инфекций, и пациентов, у которых НМ был единственной инфекцией. Отмечено убедительное преобладание эпизодов гипонатриемии и гипертермии в группе пациентов с НМ, по сравнению с пациентами без менингитов. При сравнении данных критериев в группе пациентов без инфекций вообще, и пациентов, у которых НМ был единственной инфекцией, эпизоды гипонатриемии и повышения температуры тела $\geq 38,0$ °С достоверно чаще встречались у пациентов с НМ. Таким образом, увеличение числа лейкоцитов, концентраций СРБ и ПКТ в крови не являются критериями в диагностике НМ. Развитие у нейрохирургических пациентов эпизодов гипонатриемии и гипертермии могут служить дополнительными диагностическими критериями при подозрении на НМ.

При анализе основных параметров ликвора было показано, что все выше указанные показатели могут служить достоверными критериями диагностики НМ. Для всех указанных выше критериев на основании сравнения интегральных распределений удалось определить новые референсные значения показателей. По нашим данным, в качестве точки отсчета можно рассматривать: цитоз ликвора >65 клеток в мкл, концентрацию глюкозы в ликворе $<2,6$ ммоль/л, концентрацию лактата в ликворе $>4,2$ ммоль/л, величину коэффициента $CSF/S_{Glu} <0,45$. Присутствие инфекций других локализаций не оказывает значимого влияния на исследованные показатели ликвора.

Выявлены следующие факторы, достоверно повышающие риск развития НМ: наружное вентрикулярное дренирование, раневая ликворея, реоперации, суммарная длительность пребывания в операционной ≥ 8 часам. Значимого влияния использования паренхиматозного датчика ВЧД на заболеваемость НМ в нашем исследовании получено не было. Раневая ликворея сопряжена с наибольшим риском развития менингита, по сравнению с другими факторами риска. При наличии показателей, отражающих общую тяжесть состояния

больных (трахеостомии, ИВЛ, инвазивных и неинвазивных устройств), а также инфекций других систем, НМ встречался достоверно чаще. Однако в силу своей неспецифичности указанные факторы не могут рассматриваться как факторы риска развития НМ. Не было получено убедительных данных за влияние на заболеваемость НМ: характера нейрохирургической патологии, исходной ее тяжести на момент госпитализации, возраста пациентов, пола, индекса коморбидности Charlson.

В нашем исследовании стартовая (эмпирическая) терапия начиналась незамедлительно в случае подтвержденного диагноза нозокомиального менингита или в случае вероятного менингита; была представлена комбинацией меропенема с ванкомицином или линезолидом в максимальной суточной дозировке; длительность терапии составляла 3-4 суток. Обоснованием для выбора схемы стартовой терапии являлись полученные данные об этиологической структуре НМ, где доминировали грамотрицательные патогены (53%). При отсутствии роста патогена в ликворе, терапия НМ продолжалась комбинацией меропенема с ванкомицином (линезолидом) на протяжении 7 - 14 дней, в зависимости от клинических и лабораторных признаков регресса воспалительного процесса.

Менингиты, вызванные грамотрицательными патогенами, характеризовались: высокой частотой резистентных к карбапенемам ликворных штаммов *A. baumannii* (75,76%); отсутствием возможности точного определения маркеров резистентности (генов карбапенемаз) у энтеробактерий, а также антибиотиков, направленных на лечение резистентных к карбапенемам грамотрицательных возбудителей. Это стало причиной использования у 60,6% пациентов в составе целенаправленной терапии длительностью до 28 дней меропенема в максимальной суточной дозировке (6,0) в виде пролонгированной 3-часовой инфузии. В случае выявления резистентных к карбапенемам возбудителей, меропенем комбинировался до 2012 года с цефоперазоном-сульбактамом и амикацином, с 2012 года - с тигециклином, с 2014 года - колистином и полимиксином В.

В нашем исследовании у 148 (79,6%) из 186 пациентов с НМ антибиотики назначались только внутривенно. У 38 (20,4%) пациентов системная антибактериальная терапия сочеталась с введением антибиотиков в ликвор: интравентрикулярно, при наличии дренажа в желудочковой системе или интратекально, при наличии люмбального дренажа или проведении регулярных люмбальных пункций.

Наиболее показательными маркерами эффективности антибактериальной терапии в нашем исследовании были: цитоз ликвора, температурная реакция и величина лейкоцитов в крови. Отсутствие положительной динамики указанных выше показателей, а также отсутствие нормализации: концентрации глюкозы, лактата в ликворе, значений коэффициента CSF/S_{Glu} на фоне 2 недель терапии свидетельствует об отсутствии эффекта лечения и резистентном течении инфекционного процесса. Пациенты с интравентрикулярным введением антибиотиков и с системным достоверно не различались по частоте развития гипертермии, по уровню цитоза и биохимических показателей ликвора. Однако медиана выживаемости пациентов при комбинированном лечении с введением препаратов в ликвор была статистически незначимо выше, чем при системной терапии НМ. Это может свидетельствовать об эффективности интравентрикулярного применения антибактериальных препаратов, для окончательной оценки которого необходимо большее количество наблюдений (Рисунок 2).

Отмена антибиотиков осуществлялась при нормализации воспалительных маркеров в ликворе и в крови. Лечение менингита, вызванного грамположительной флорой, продолжалось в среднем 10 суток, терапия нозокомиального менингита, вызванного грамотрицательными возбудителями, не менее 3-4 недель.

Для оценки возможности прогнозирования диагноза НМ по совокупности текущих данных о состоянии пациента, была построена логистическая регрессионная модель, которая показала значимость выбранных предикторов в контексте построения систем поддержки принятия врачебных решений.

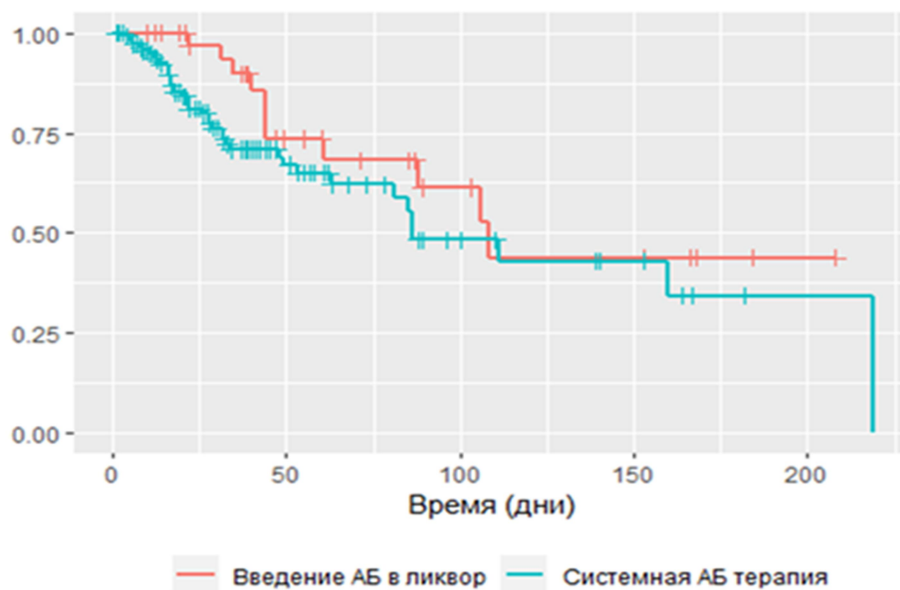


Рисунок 2 - Оценка выживаемости пациентов с НМ по методу Каплана-Мейера при различных вариантах антибактериальной терапии

В качестве комплекса профилактических мер в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России были разработаны и внедрены: инструкция о порядке проведения периоперационной антимикробной профилактики, протокол диагностики и лечения послеоперационного менингита с формуляром выбора антибактериальных препаратов, протокол работы с пациентами с наличием наружного вентрикулярного или люмбального дренажей.

Представленное клинико-эпидемиологическое мониторинговое наблюдение за развитием различных типов нозокомиальных инфекций, в том числе, нозокомиального менингита у пациентов ОРИТ, позволило провести анализ заболеваемости, основных факторов риска, доминирующих возбудителей НМ и особенностей антибактериальной терапии. В сочетании с внедрением комплекса профилактических мер, это позволило снизить заболеваемость НМ с 15,8 на 100 пациентов ОРИТ в 2011 году в 2,5 раза, достигнув минимального показателя 6,4 в 2015 году, со стабилизацией на уровне 8,0-8,5 в 2017-2018 гг. (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Динамика показателя заболеваемости НМ
(на 100 пациентов)

При показателе общей летальности в ОРИТ 2,7% (среднее за представленные годы), летальность в группе пациентов, госпитализированных в ОРИТ на срок, превышающий 48 ч, составила 13,2% (среднее) и имела тенденцию к снижению. Летальность в группе пациентов с подтвержденным НМ значительно превышала оба показателя, составляя в среднем 25,5%, и также имела тенденцию к снижению за пятилетний период наблюдения (Таблица 7).

Таблица 7 - Динамика летальности пациентов в ОРИТ

Год	Летальность в ОРИТ, %	Летальность в группе пациентов (≥ 48 ч в ОРИТ), %	Летальность в группе менингитов, %
2011	2,9	13,8	31,4
2012	3,8	18,9	28,3
2013	2,7	14,2	30,0
2014	2,0	9,8	27,6
2015	2,0	9,5	10,0
Среднее	2,7	13,2	25,5

ВЫВОДЫ

Частота встречаемости нозокомиального менингита у пациентов с нейрохирургической патологией в отделении нейрореанимации составила 8,4 на 100 пациентов. Летальность в группе больных с нозокомиальным менингитом составила 28,9%.

2. Референсными значениями диагностических показателей нозокомиального менингита у пациентов с нейрохирургической патологией являются: повышение цитоза ликвора >65 клеток в мкл, концентрации лактата в ликворе $>4,2$ ммоль/л, снижение концентрации глюкозы в ликворе $<2,6$ ммоль/л, снижение соотношения концентрации глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови $<0,45$. Дополнительными диагностическими критериями могут служить гипонатриемия и гипертермия $\geq 38,0$ °C. Повышение лейкоцитов, СРБ, ПКТ в крови не могут рассматриваться в качестве критериев диагностики нозокомиального менингита. Угнетение сознания вплоть до развития коматозного состояния, и менингеальная симптоматика являются наиболее вероятными клиническими проявлениями нозокомиального менингита.

3. К факторам, достоверно повышающим риск развития нозокомиального менингита у пациентов с нейрохирургической патологией, относятся: наружное вентрикулярное дренирование, раневая ликворея, реоперации, суммарная длительность пребывания в операционной ≥ 8 часов. Раневая ликворея сопряжена с наибольшим риском развития менингита, по сравнению с другими факторами риска. Не было получено убедительных данных о влиянии на заболеваемость менингитами характера нейрохирургической патологии, возраста, пола, индекса коморбидности Charlson.

4. Исходная тяжесть состояния пациентов с опухолями головного мозга, в остром периоде ЧМТ, в остром периоде САК из аневризм сосудов головного мозга значимо не влияла на частоту развития нозокомиального менингита в указанных категориях больных.

5. Доминирующими возбудителями нозокомиального менингита

являются: коагулазонегативные стафилококки, *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*. Нозокомиальные менингиты, вызванные грамотрицательными патогенами, имели достоверную связь с развитием у пациентов инфекции области хирургического вмешательства и раневой ликвореи, при менингитах грамположительной этиологии достоверно чаще встречалось наружное вентрикулярное дренирование. Менингиты, вызванные *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae* характеризовались: достоверно более высокой величиной цитоза ликвора, концентрацией лактата в ликворе, более значимым снижением концентрации глюкозы в ликворе и длительной персистенцией возбудителя в ликворе, по сравнению с менингитами, вызванными коагулазонегативными стафилококками. Менингиты, вызванные грамотрицательными возбудителями, ассоциированы с более высокой летальностью.

6. Основными принципами эмпирической антибактериальной терапии являются: незамедлительное начало в случае подтвержденного нозокомиального менингита, а также в случае вероятного менингита; комбинация меропенема с ванкомицином или линезолидом в максимальной суточной дозировке; длительность 3-4 суток. Деэскалация антибактериальной терапии проводится с учетом профиля чувствительности полученного возбудителя, согласно разработанному формуляру выбора антибактериальных препаратов для лечения нозокомиального менингита. Лечение менингита, вызванного грамположительной флорой, осуществляется в среднем 10 суток, терапия нозокомиального менингита, вызванного грамотрицательными возбудителями, не менее 3-4 недель. В случае грамотрицательной этиологии менингита, рекомендуется сочетать системную антибактериальную терапию с введением антибиотиков в ликвор. Наиболее показательными маркерами эффективности антибактериальной терапии были: цитоз ликвора, температурная реакция и величина лейкоцитов в крови. Отсутствие положительной динамики указанных выше показателей, а также отсутствие нормализации: концентрации глюкозы, лактата в ликворе, значений

коэффициента CSF/SGlu на фоне 2 недель антибактериальной терапии свидетельствует об отсутствии эффекта лечения и резистентном течении нозокомиального менингита.

7. Разработанные и внедренные протоколы профилактики и лечения нозокомиального менингита позволили снизить частоту его развития в 2,5 раза: с 15,8 на 100 пациентов отделения реанимации в 2011 году, до 6,4 в 2015 году, со стабилизацией на уровне 8,0-8,5 в 2017-2018 годах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для принятия решения о начале антибактериальной терапии считаем обоснованными следующие формулировки.

А. Вероятный менингит: при наличии у пациента однократных изменений, как минимум одного из показателей ликвора (цитоза ликвора, концентрации глюкозы, лактата в ликворе, соотношения концентраций глюкозы в ликворе к глюкозе в крови), сочетающихся с как минимум одним из критериев:

- менингеальные симптомы
- угнетение сознания или психомоторное возбуждение,
- и (или) как минимум одним неспецифическим критерием:
- $t \geq 38,0 \text{ } ^\circ\text{C}$
- Na плазмы крови $< 135 \text{ ммоль/л}$.

Б. Подтвержденный нозокомиальный менингит: при повторных изменениях как минимум одного из показателей ликвора, указанных выше, в сочетании с как минимум одним из критериев:

- менингеальные симптомы
- угнетение сознания или психомоторное возбуждение,
- и (или) как минимум одним неспецифическим критерием:
- $t \geq 38,0 \text{ } ^\circ\text{C}$
- Na плазмы крови $< 135 \text{ ммоль/л}$.

С учетом высокой летальности эмпирическая терапия начинается как в

случае вероятного менингита, так и в случае подтвержденного НМ.

2. По нашим данным, раневая ликворея сопряжена с более высоким относительным риском развития НМ (в 5,2 раза), по сравнению с наружным вентрикулярным дренированием (в 3,98 раза).

3. Возникновение раневой ликвореи с высокой степенью вероятности связано с развитием менингита грамотрицательной этиологии, в то время как наружное вентрикулярное дренирование больше коррелирует с присоединением грамположительной флоры. Менингиты, вызванные грамотрицательными возбудителями, ассоциированы с более высокой летальностью.

4. Рекомендуем использовать антибиотики только в качестве профилактики за 30 мин перед установкой НВД (или люмбального дренажа). Не оправдано пролонгированное использование антибактериальной терапии на весь период вентрикулярного (люмбального) дренирования. Мы не рекомендуем назначать антибиотики при развитии раневой ликвореи, если у пациента нет признаков развития нозокомиального менингита.

5. Верификация возбудителя в ликворе в максимально сжатые сроки, с последующей коррекцией антибактериальной терапии по чувствительности по результатам микробиологического исследования или данным ПЦР. В случае если менингит не был подтвержден, антибактериальная терапия отменяется через 3-4 дня.

6. Для успешной эрадикации возбудителя из ликвора требуется назначение антибиотиков в максимальной лечебной дозе, четкое соблюдение кратности введения и режима дозирования антибактериального препарата. Для меропенема это 6 г/сут в виде пролонгированной инфузии за 3 ч, для ванкомицина 2 г/сут в виде пролонгированной инфузии за 1 ч, для линезолида 1,2 г/сут за 1-2 ч.

При возможности, проводят мониторинг концентрации препарата в плазме крови для подбора эффективной дозы в рамках терапевтического диапазона.

7. Нозокомиальный менингит, особенно вызванный резистентными грамотрицательными патогенами, требует длительного лечения, в связи с чем появление эффекта от проводимой терапии по большинству критериев может быть отсрочено до 1-2 недель. Мы рекомендуем сочетание системной антибактериальной терапии с введением препаратов в ликвор после верификации возбудителя, в первую очередь для НМ, вызванных резистентной грамотрицательной флорой. При этом надо придерживаться принятых правил разведения препарата, режима дозирования, кратности введения, а также времени экспозиции в ликворных пространствах.

8. Основываясь на результатах выполненного исследования, в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России был разработан формуляр антибиотиков для этиотропного лечения менингита после нейрохирургических вмешательств. Подобные формуляры рационально разработать в каждом нейрохирургическом стационаре и отделении нейрореанимации, основываясь на данных локального эпидемиологического мониторинга, спектре доминирующих возбудителей и профиле их чувствительности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Нозокомиальные менингиты, вызванные *Acinetobacter baumannii*, у пациентов отделения нейрореанимации / **Н.В. Курдюмова**, И.А. Савин, О.Н. Ершова, И.А. Александрова, С. Ю. Сазыкина, О.А. Гаджиева, Г.В. Данилов, М.А. Шифрин, Н.К. Фурсова // Анестезиология и реаниматология. – 2019. - № 4. – с. 43-49.
2. Особенности развития внутрибольничных менингитов у пациентов отделения нейрореанимации / **Н.В. Курдюмова**, Г.В. Данилов, О.Н. Ершова, И.А. Савин, Е.Ю. Соколова, И.А. Александрова, М.А. Шифрин // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2015. - № 3. – с. 55-59.
3. Дренаж-ассоциированные менингиты у пациентов отделения нейрореанимации. Результаты пятилетнего проспективного наблюдения / **Н.В.**

Курдюмова, О.Н. Ершова, И.А. Савин, М.А. Шифрин, Г.В. Данилов, И.А. Александрова, О.А. Гаджиева, Н.Н. Моченова, Е.Ю. Соколова // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2017. – Т. 81, № 6. – с. 56-63.

4. Healthcare-associated ventriculitis and meningitis in a neuro-ICU: Incidence and risk factors selected by machine learning approach / I. Savin, K. Ershova, **N. Kurdyumova**, O. Ershova, O. Khomenko, G. Danilov, M. Shifrin, V. Zelman // Journal of Critical Care. – 2018. – Vol. 45. – P. 95-104.

5. Нозокомиальные менингиты в нейрохирургии / **Н.В. Курдюмова**, И.А. Савин, О.Н. Ершова, М.А. Шифрин, Г.В. Данилов // Анестезиология и реаниматология. – 2021. - №6. - с. 82–90.

6. Критерии лабораторной диагностики нозокомиального менингита у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии. Опыт пятилетнего проспективного наблюдения / **Н. В. Курдюмова**, Д.Ю. Усачев, И.А. Савин, О.Н. Ершова, О.А. Гаджиева, М.А. Шифрин, Г. В. Данилов, А.И. Буров // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 5. – с. 47-56.

7. Postsurgical Meningitis Complicated by Severe Refractory Intracranial Hypertension with Limited Treatment Options: The Role of Mild Therapeutic Hypothermia / K.A. Popugaev, I.A. Savin, A.V. Oshorov, **N.V. Kurdyumova**, O.N. Ershova, A.U. Lubnin, B.A. Kadashev, P.L. Kalinin, M.A. Kutin, T. Killeen, E. Cesnulis, R. Melieste // J Neurol Surg Rep. – 2014. – Vol. 75, № 2. – P. 224–229.

8. Electronic patient record as a monitoring tool / M. Shifrin, G. Danilov, O. Ershova, **N. Kurdyumova**, I. Savin, I. Alexandrova, E. Sokolova, T. Tabasaranskiy // Digital Healthcare Empowering Europeans. – 2015. - Vol. 210. – P. 236-240.

9. Факторы риска развития послеоперационного менингита у больных с опухолями хиазмально-селлярной локализации / К.А. Попугаев, И.А. Савин, О.Н. Ершова, **Н.В. Курдюмова**, Т.Ф. Табасаранский, А.В. Ошоров, Б.А. Кадашев, П.Л. Калинин, М.А. Кутин // Анестезиология и реаниматология. – 2014. - № 2. – с. 10-14.

10. Комплексная интенсивная терапия с применением комбинированной методики экстракорпоральной детоксикации у пациентки с септическим шоком

после нейрохирургического вмешательства / А.И. Буров, Т.А. Абрамов, **Н.В. Курдюмова**, И.А. Савин // Анестезиология и реаниматология. – 2019. - № 5. – с. 81-87.

11. The spread of bla OXA-48 and bla OXA-244 carbapenemase genes among *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* and *Enterobacter spp.* isolated in Moscow, Russia / N. Fursova, E. Astashkin, A. Knyazeva, N. Kartsev, E. Leonova, O. Ershova, I. Alexandrova, **N. Kurdyumova**, S. Sazikina, N. Volozhantsev, E. Svetoch, I. Dyatlov // Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. – 2015. – Vol. 2. – P. 14-46.

12. Чувствительность нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *P. mirabilis* к антисептику на основе хлоргексидина / Е.В. Детушева, В.Б. Родин, П.В. Слукин, О.Н. Ершова, Александрова И.А., **Н.В. Курдюмова**, С.Ю. Сазыкина, И.А. Дятлов, Н.К. Фурсова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17, № 1. – с. 57-66.

13. Факторы риска развития нозокомиальных менингитов у пациентов нейрохирургического профиля в отделении реанимации и интенсивной терапии. Результаты пятилетнего проспективного исследования / **Н.В. Курдюмова**, И. А. Савин, О.Н. Ершова, М.А. Шифрин, Г.В. Данилов, Д.Ю. Усачев // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2021. - №6. - с. 83-91.

14. Implementing an infection control and prevention program decreases the incidence of healthcare-associated infections and antibiotic resistance in a Russian neuro-ICU / K. Ershova, I. Savin, **N. Kurdyumova**, D. Wong, G. Danilov, M. Shifrin, I. Alexandrova, E. Sokolova, N. Fursova, V. Zelman, O. Ershova // Antimicrobial resistance and infection control. – 2018. – Vol. 7. – P. 1-11.

15. Продленная заместительная почечная терапия с применением мембран с повышенной сорбционной емкостью у пациентов после нейрохирургических вмешательств с септическим шоком / А.И. Буров, Т.А. Абрамов, **Н.В. Курдюмова**, А.В. Ошоров, Д.С. Коротков, Н.С. Кострица, Г.В. Данилов, Ю.В. Струнина, И.А. Савин // Вестник анестезиологии и

реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 6. – с. 49-57.

16. Принципы выбора метода хирургического лечения больных в остром периоде разрыва церебральных аневризм / Ш.Ш. Элиава, С.Б. Яковлев, О.Б. Белоусова, Ю.В. Пилипенко, А.С. Хейреддин, О.Д. Шехтман, Д.Н. Окишев, Ан.Н. Коновалов, К.Г. Микеладзе, С.Р. Арустамян, А.В. Бочаров, Е.Ю. Бухарин, **Н.В. Курдюмова**, Т.Ф. Табасаранский // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2016. – Т. 80, № 5. – с. 15-21.

17. Гипонатриемия после одноэтапного клипирования гигантских аневризм левой и правой внутренних сонных артерий. Клиническое наблюдение и обзор литературы / О.Д. Шехтман, Ш.Ш. Элиава, С.Б. Яковлев, А.С. Хейреддин, К.А. Попугаев, Ю.В. Пилипенко, А.Н. Кафтанов, **Н.В. Курдюмова** // Нейрохирургия. – 2014. - № 4. - с. 51-56.

18. Принципы выбора метода хирургического лечения больных с бессимптомными аневризмами и аневризмами головного мозга в холодном периоде после спонтанных внутричерепных кровоизлияний / Ш.Ш. Элиава, С.Б. Яковлев, О.Д. Шехтман, Ю.В. Пилипенко, А.С. Хейреддин, Ан.Н. Коновалов, С.Р. Арустамян, А.В. Бочаров, **Н.В. Курдюмова**, Т.Ф. Табасаранский // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2018. – Т. 82, № 4. – с. 8-14.

19. Intraarterial administration of verapamil for the prevention and treatment of cerebral angiospasm / K. G. Mikeladze, D. N. Okishev, O. B. Belousova, An. N. Konovalov, Yu. V. Pilipenko, I. S. Ageev, A. N. Kaftanov, O. D. Shekhtman, **N. V. Kurdyumova**, T. F. Tabasaransky, E. A. Okisheva, S. S. Eliava, S. B. Yakovlev // Acta Neurochirurgica, Supplement. - 2019. -Vol. 127, № 1. – P. 1-11.

20. Интрацистернальное введение верапамила для профилактики и лечения вазоспазма у больных после микрохирургического лечения аневризм сосудов головного мозга в остром периоде кровоизлияния / Ю.В. Пилипенко, М.Д. Варюхина, Ш.Ш. Элиава, О. Б. Белоусова, И.А. Савин, Д.Н. Окишев, К.Г. Микеладзе, О.Д. Шехтман, А.С. Хейреддин, Ан.Н. Коновалов, В.А. Горожанин, А. Спиру, **Н.В. Курдюмова**, Т.Ф. Табасаранский, А.И. Баранич,

Е.В. Виноградов // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2019. – № 4. – с. 18-32.

21. Хирургическое лечение больных с аневризмами головного мозга в острой стадии разрыва: динамика результатов за 2006 - 2018 годы / Ш.Ш. Элиава, О. Б. Белоусова, Ю. В. Пилипенко, А.С. Хейреддин, Д.Н. Окишев, О.Д. Шехтман, К.Г. Микеладзе, Ан.Н. Коновалов, А.А. Абрамян, М.Д. Варюхина, **Н.В. Курдюмова**, Т.Ф. Табасаранский, А.И. Баранич // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2019. – Т. 83, № 5. – с. 5-13.

22. The Impact of Intervention-Related Risk Factors on the Risk of Ventilator-Associated Pneumonia Is High in a Neurosurgical Intensive Care Unit / К. Ershova, O. Khomenko, O. Ershova, I. Savin, **N. Kurdumova**, G. Danilov, M. Shifrin // Infection Control & Hospital Epidemiology. Cambridge University Press. – 2020. – Vol. 41 (S1). – P. 407–409.

23. Thromboelastometry as a comprehensive assessment of hypercoagulation after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a case report and literature review / A.I. Baranich, A.A. Polupan, A.A. Sychev, I.A. Savin, T.F. Tabasaranskiy, **N.V. Kurdumova**, S.S. Eliava // Subarachnoid Hemorrhage: Neurological Care and Protection. - 2020. – Vol. 127. – P. 165-169.

24. Влияние церебральной гипертермии на внутричерепное давление и ауторегуляцию мозгового кровотока у пациентов с острой церебральной патологией / А.В. Ошоров, А.А. Полупан, А.А. Сычев, **Н.В. Курдюмова**, А.И. Баранич, Т.А. Абрамов, И.А. Савин, А.А. Потапов // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. – 2021. – Т. 85, № 1. – с. 68-77.

25. Prospective surveillance of intracranial infection in neurosurgical intensive care unit / **N. Kurdumova**, G. Danilov, O. Ershova, M. Shifrin, T. Tabasaranskiy, I. Savin // ICPIIC. The 2nd International Conference on Prevention & Infection Control. Geneva, Switzerland. 2013. – Vol. 2 (S1). – P. 232.

26. Nosocomial meningitis at neurosurgical intensive care unit: incidence, etiology and risk factors / O. Ershova, **N. Kurdumova**, G. Danilov, M. Shifrin, T. Tabasaranskiy, I. Savin, I. Alexandrova, E. Sokolova // Poster abstracts for the 9th

Healthcare Infection Society International Conference. Lyon, France. 2014.

27. Менингиты у пациентов детского возраста в отделении нейрореанимации / **Н.В. Курдюмова**, И.А. Савин, М.А. Шифрин, И.А. Александрова, О.Н. Ершова, Е.Ю. Соколова, Т.Ф. Табасаранский, С.Ю. Сазыкина // Журнал инфектологии, Приложение. 2014. - Т. 6, № 3. – с. 82-83.

28. Инфекционная безопасность пациентов, находящихся на продленной искусственной вентиляции легких / О.Н. Ершова, И.А. Александрова, **Н.В. Курдюмова**, С.Ю. Сазыкина // Проблема инфекций при критических состояниях. Тезисы X Ежегодной конференции с международным участием. Программа и сборник публикаций. – Москва, 2014. - с. 47-48.

29. Основные подходы к контролю инфекций в нейрореанимации / О.Н. Ершова, **Н. В. Курдюмова**, И. А. Савин, М. А. Шифрин, Г. В. Данилов, И. А. Александрова // Проблема инфекций при критических состояниях. Тезисы X Ежегодной конференции с международным участием. Программа и сборник публикаций. – Москва, 2014. - с. 72-73.

30. Динамика распространенности основных патогенов, выделенных от больных в отделении нейрореанимации за 2011 – 2013 гг / О.Н. Ершова, **Н.В. Курдюмова**, И.А. Савин, М.А. Шифрин, И.А. Александрова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. Тезисы XVI Международного конгресса МАКМАХ по антимикробной химиотерапии. Москва. 2014. - с.18.

31. Терапия менингитов, вызванных резистентными грамотрицательными бактериями в отделении нейрореанимации / **Н.В. Курдюмова**, О.Н. Ершова, И.А. Савин, М.А. Шифрин, И.А. Александрова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. Тезисы XVI Международного конгресса МАКМАХ по антимикробной химиотерапии. Москва. 2014. – с. 25-26.

32. Первый случай обнаружения бета-лактамаз ОХА-48 типа в госпитальных изолятах *Proteus mirabilis* / Н.К. Фурсова, Н.Н. Карцев, О.Н. Ершова, **Н.В. Курдюмова**, И.А. Александрова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. Тезисы XVI Международного конгресса МАКМАХ по антимикробной химиотерапии. Москва. 2014. - с. 39.

33. Контроль инфекций в отделении нейрореанимации / О.Н. Ершова, **Н.В. Курдюмова**, И.А. Савин, М.А. Шифрин, Е.Ю. Соколова, Г.В. Данилов, И.А. Александрова // Сборник материалов XVI Сессии МНОАР, Голицыно, 2015.
34. Nosocomial meningitis associated with external ventricular drainage at neurosurgical intensive care unit / G. Danilov, O. Ershova, M. Shifrin, **N. Kurdyumova**, I. Savin, I. Alexandrova, E. Sokolova // ICPIС. Poster abstracts for the 3rd International Conference on Prevention & Infection Control. Geneva, Switzerland. 2015. – P. 247.
35. Детекция генов антибиотикорезистентности в бактериальных культурах, выделенных из кишечника и трахеи при одномоментном обследовании пациентов нейрохирургического ОРИТ / Е.И. Асташкин, А.И. Князева, О.И. Тазина, Е.С. Леонова, Н.Н. Карцев, **Н.В. Курдюмова**, И.А. Александрова, О.Н. Ершова, Э.А. Светоч, Н.К. Фурсова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. Тезисы XVII международного конгресса по антимикробной химиотерапии. Москва. 2015. - Т. 17, № 2. - с. 14.
36. Обнаружение гена карбапенемазы OXA-48 в изоляте *Enterobacter cloacae*, выделенном в нейрохирургическом ОРИТ в Москве / Е.И. Асташкин, А.И. Князева, О.И. Тазина, Е.С. Леонова, Н.Н. Карцев, **Н.В. Курдюмова**, И.А. Александрова, О.Н. Ершова, Э.А. Светоч, Н.К. Фурсова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. Тезисы XVII международного конгресса по антимикробной химиотерапии. Москва. 2015. - Т. 17, № 2. - с. 14 – 15.
37. Результаты клинико-эпидемиологического мониторинга пациентов в отделении нейрореанимации / О.Н. Ершова, **Н.В. Курдюмова**, И.А. Савин, М.А. Шифрин, Е.Ю. Соколова, Г.В. Данилов, И.А. Александрова, С.Ю. Сазыкина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. Тезисы XVII международного конгресса по антимикробной химиотерапии. Москва. 2015. - Т. 17, №2. - с. 27.
38. Особенности менингитов, обусловленных коагулазонегативными стафилококками, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* у пациентов

отделения нейрореанимации // О.Н. Ершова, **Н.В. Курдюмова**, И.А. Савин, М.А. Шифрин, Е.Ю. Соколова, Г.В. Данилов, И.А. Александрова, О.А. Гаджиева, С.Ю. Сазыкина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. Тезисы XVIII международного конгресса МАКМАХ по антимикробной химиотерапии. Москва. 2016. - Т. 18, №2. – с. 22-23.

39. Бактериофаги в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в отделении нейрореанимации / О.Н. Ершова, А.В. Алешкин, И.А. Савин, **Н.В. Курдюмова**, Н.В. Воложанцев, Э.А. Светоч, И.А. Киселева, С.С. Бочкарева // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. Тезисы XVIII международного конгресса МАКМАХ по антимикробной химиотерапии. Москва. 2016. Т. - 18, №2. - с. 22.

40. Характеристика грамотрицательных антибиотикорезистентных клинических изолятов, выделенных в отделении нейрореанимации / А.И. Лев, Е.И. Асташкин, О.И. Тазина, О. Н. Ершова, **Н.В. Курдюмова**, Н.Н. Карцев, Е.С. Леонова, Э.А. Светоч, Н.К. Фурсова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. Тезисы XVIII международного конгресса МАКМАХ по антимикробной химиотерапии. Москва. 2016. Т. - 18, №2. - с. 22.

41. Актуальные аспекты клинико-эпидемиологического наблюдения за нозокомиальными инфекциями в отделении нейрореанимации / О.Н. Ершова, **Н.В. Курдюмова**, И.А. Савин, М.А. Шифрин, Е.Ю. Соколова, Г.В. Данилов, И.А. Александрова // Материалы XVII сессии МНОАР. Голицыно, 2016.

42. Нозокомиальные менингиты в отделении нейрореанимации: инцидентность, этиология и факторы риска / О.Н. Ершова, **Н.В. Курдюмова**, И.А. Савин, М.А. Шифрин, Г.В. Данилов, И.А. Александрова // XV Съезд федерации анестезиологов и реаниматологов (ФАР). Москва, 2016. - с. 331.

43. External ventricular drainage and CSF leakage as major risk factors for nosocomial meningitis in neuro-ICU / **N. Kurdyumova**, I. Savin, O. Ershova, G. Danilov, M. Shifrin, I. Alexandrova // The Journal of Hospital Infection. 2016. - Supplement 1. - p. 74.

44. Опыт использования секвенирования в изучении этиологии

послеоперационного менингита у пациентов отделения нейрореанимации / К.И. Ершова, О.Н. Ершова, **Н.В. Курдюмова**, И.А. Савин, С.А. Дубилей, И.А. Александрова // Тезисы XIX Международного конгресса МАКМАХ по антимикробной химиотерапии. Москва. 2017. – Т. 19. - с. 18.

45. Безопасность использования увлажнения дыхательной смеси при длительной искусственной вентиляции пациентов нейрореанимации / О.Н. Ершова, **Н.В. Курдюмова**, И.А. Савин, И.А. Александрова, С.Ю. Сазыкина // Тезисы XIX Международного конгресса МАКМАХ по антимикробной химиотерапии. Москва. 2017. - Т. 19. - с. 18-19.

46. Активность препаратов антисептиков против клинических штаммов *Klebsiella pneumoniae*, несущих гены карбапенемаз / П.В. Слукин, Н.К. Фурсова, А.И. Лев, Е.И. Асташкин, О.Н. Ершова, **Н.В. Курдюмова**, И.А. Савин, И.А. Александрова // Тезисы XIX Международного конгресса МАКМАХ по антимикробной химиотерапии. Москва. 2017. - Т. 19. - с. 36.

47. Management of infections associated with neurocritical care: a six-year surveillance / I. Savin, **N. Kurdyumova**, O. Ershova, G. Danilov, M. Shifrin // Antimicrobial Resistance and Infection Control. - 2017. - Vol. 6 (S3). - P. 52.

48. Extracranial complications of acute traumatic brain injury / A.A. Sychev, I.A. Savin, A.I. Baranich, O.N. Ershova, A.V. Oshorov, A.A. Polupan, **N.V. Kurdyumova**, A.A. Potapov // The Third International Anesthesiology and Intensive Care Conference. 2018. – с. 42-43.

49. Превалентность грамотрицательных бактерий и генов антибиотикорезистентности у пациентов нейрореанимации / Т.С. Новикова, Е.И. Асташкин, Н.Н. Карцев, О.Н. Ершова, **Н.В. Курдюмова**, Н.К. Фурсова // Проблемы медицинской микологии. - 2019. – Т. 21. - № 2. - с. 110-111.

50. Use of CytoSorb in an elderly patient with septic shock in the early postneurosurgery period / A.I. Burov, I.A. Savin, **N.V. Kurdyumova**, D.S. Korotkov // Cytosorb Literature Database. 2019. https://cytosorb-therapy.com/wp-content/uploads/2020/02/CoW_32_2019_E_web.pdf

Список сокращений

АБ – антибактериальный

АД – артериальное давление

ВЧД – внутричерепное давление

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ЗЧЯ – задняя черепная ямка

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИОХВ – инфекция области хирургического вмешательства

КТ - компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

НВД - наружный вентрикулярный дренаж

НМ – нозокомиальный менингит

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПЦР - полимеразная цепная реакция

ПКТ – прокальцитонин

САК – субарахноидальное кровоизлияние

ЦНС – центральная нервная система

ЧМТ – черепно-мозговая травма

CDC - центры по контролю и профилактике заболеваний

СРБ – С-реактивный белок

CSF/SGlu – коэффициент соотношения концентрации глюкозы в ликворе к глюкозе в крови