

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМ. АКАД. Н.Н. БУРДЕНКО»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

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

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

член-корр. РАН, д.м.н., профессор Д. Ю. Усачев  
д.м.н. И. А. Савин

Москва - 2021

## Оглавление

Введение.....	7
Глава 1 Нозокомиальные менингиты у пациентов с нейрохирургической патологией: современное состояние проблемы (обзор литературы).....	20
1.1 История проблемы нозокомиальных менингитов.....	20
1.2 Патоморфология и патофизиология нозокомиальных менингитов.....	25
1.3 Этиология нозокомиальных менингитов.....	28
1.4 Факторы риска развития нозокомиальных менингитов.....	30
1.4.1 Наружный вентрикулярный дренаж.....	35
1.4.2 Мониторинг ВЧД.....	42
1.4.3 Ликворея.....	43
1.5 Специфические и неспецифические методы лабораторной диагностики нозокомиальных менингитов.....	45
1.5.1 Микробиологические методы исследования ликвора.....	45
1.5.2 Воспалительные изменения ликвора.....	49
1.5.3 Системные воспалительные маркеры крови.....	62
1.5.4 Как можно расширить диагностику НМ?.....	64
1.6 Асептический менингит.....	66
1.7 Особенности клинического течения НМ у нейрохирургических реанимационных больных.....	72
1.8 Гипонатриемия.....	75
1.9 Фармакология антибактериальных препаратов в свете их проникновения через гематоэнцефалический барьер.....	77
1.10 Проблема антибиотикорезистентности.....	83

1.11 Принципы антибактериальной терапии: системное и интратекальное введение антибактериальных препаратов .....	87
1.11.1 Системное применение антибактериальных препаратов .....	87
1.11.2 Интратекальное применение антибактериальных препаратов в лечении НМ .....	89
1.11.3 Режим дозирования при системном применении антибактериальных препаратов .....	94
1.11.4 Длительность антибактериальной терапии НМ и критерии ее прекращения .....	96
1.12 Антибиотикопрофилактика интракраниальных инфекций.....	97
1.13 Симптоматическая терапия НМ.....	101
Глава 2 Характеристика клинического материала, методы сбора и исследования данных .....	104
2.1 Общая характеристика клинического материала .....	104
2.2 Организация сбора данных.....	105
2.2.1 Инструментальные методы .....	106
2.2.2 Методы лабораторной диагностики.....	107
2.3 Диагностика НМ .....	109
2.4 Анализ данных .....	111
2.4.1 Представление данных .....	111
2.4.2 Формирование групп для анализа факторов риска, критериев менингита и особенностей антибактериальной терапии .....	112
2.4.3 Методы статистического анализа.....	114
2.4.4 Выбор порогов.....	115

Глава 3 Нозокомиальные менингиты у пациентов отделения нейрореанимации .....	121
3.1 Анализ группы пациентов с подтвержденным НМ в ОРИТ. Предикторы летального исхода .....	121
3.1.1 Предикторы летального исхода .....	126
3.2 Этиология НМ у пациентов отделения нейрореанимации. Зависимость исходов НМ от этиологического фактора .....	130
3.3 Лабораторная диагностика НМ .....	136
3.3.1 Анализ системных воспалительных маркеров в крови у пациентов с НМ и без НМ .....	137
3.3.2 Анализ системных воспалительных маркеров в крови у пациентов с НМ и без НМ с учетом влияния инфекционных заболеваний другой локализации .....	142
3.3.3 Анализ эпизодов гипертермии у пациентов с НМ и без НМ .....	149
3.4 Воспалительные изменения ликвора у пациентов с НМ .....	152
3.4.1 Сравнительный анализ значений цитоза ликвора у пациентов с НМ и без НМ .....	153
3.4.2 Сравнительный анализ концентрации глюкозы в ликворе у пациентов с НМ и без НМ .....	157
3.4.3 Сравнительный анализ соотношения концентрации глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови (коэффициента $CSF/S_{Glu}$ ) у пациентов с НМ и без НМ .....	160
3.4.4 Анализ концентрации лактата в ликворе у пациентов с НМ и без НМ .....	164



3.5 Анализ факторов риска развития НМ у пациентов с нейрохирургической патологией в отделении реанимации.....	167
3.5.1 Наружное вентрикулярное дренирование. Дренаж-ассоциированные нозокомиальные менингиты .....	168
3.5.2 Ликворея.....	171
3.5.3 Длительность операции. Реоперации.....	174
3.5.4 Датчик внутричерепного давления как фактор риска развития НМ.....	176
3.5.5 Влияние характера нейрохирургической патологии, а также исходной тяжести состояния пациентов с различной нейрохирургической патологией на риск развития НМ .....	179
3.5.6 Экстракраниальные факторы риска развития НМ.....	182
Глава 4 Анализ проведенной антибактериальной терапии .....	187
4.1 Сравнение структуры антибактериальной терапии у пациентов с НМ и без НМ.....	187
4.2 Оценка стартовой и целенаправленной антибактериальной терапии НМ .....	188
4.3 Анализ динамики воспалительных изменений ликвора на фоне антибактериальной терапии НМ .....	192
4.3.1 Динамика цитоза ликвора на фоне АБ терапии НМ .....	193
4.3.2 Динамика концентрации глюкозы, лактата в ликворе, коэффициента CSF/S <sub>Glu</sub> на фоне АБ терапии НМ.....	194
4.4 Анализ динамики системных воспалительных маркеров в крови и температурной реакции на фоне антибактериальной терапии НМ.....	195

4.5 Анализ динамики воспалительных изменений ликвора и температурной реакции на фоне введения антибиотиков в ликвор .....	198
Глава 5 Прогностическая модель диагноза «нозокомиальный менингит» по данным текущих лабораторных исследований .....	202
Глава 6 Профилактика нозокомиального менингита в ОРИТ.....	205
6.1 Периоперационная антибиотикопрофилактика .....	205
6.2 Профилактика дренаж-ассоциированного НМ.....	206
6.3 Профилактика ликвореи .....	207
6.4 Изоляция .....	208
6.5 Гигиена рук.....	208
Глава 7 Дискуссия по проблеме НМ.....	210
Заключение .....	222
Выводы.....	229
Практические рекомендации .....	232
Список сокращений .....	235
Список литературы .....	237
Приложение 1 Оценка проникновения антибиотиков в ликвор .....	273
Приложение 2 Сравнение пациентов с НМ в зависимости от исхода.....	276
Приложение 3 Описание страницы «Клинико-эпидемиологическое наблюдение» электронной медицинской карты e-Med.....	279
Приложение 4 Коэффициенты модели логистической регрессии.....	285
Приложение 5 Порядок работы с пациентами с наличием наружного вентрикулярного (люмбального) дренажа.....	287
Приложение 6 Протокол лечения послеоперационного менингита.....	288
Приложение 7 Формуляр антибиотиков для лечения менингита после нейрохирургического вмешательства .....	292

## Введение

### 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 [3, 4].

Частота возникновения нозокомиальных инфекций у пациентов отделений реанимации составляет 20-25%, что существенно выше по сравнению с другими отделениями стационаров [30, 71]. 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 [75, 108, 254].

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 ЦНС будет отличаться от таковой в стационарах общехирургического профиля.

К основным факторам риска развития нозокомиального менингита (НМ) относят: краниотомию, внутрижелудочковое кровоизлияние [114, 148], раневую ликворею, длительность нейрохирургической операции и наружного вентрикулярного дренирования [132, 217, 245]. Также существенную роль играют: повторное нейрохирургическое вмешательство, наличие датчика внутричерепного давления (ВЧД) и инфекции другой локализации [245].

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. Ожидаемо, 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 [71, 154, 215, 253]. 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) [187]. 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 [58], 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 [22, 108]. 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 НМ:

- ограниченное количество хорошо спланированных исследований, как отечественных, так и зарубежных авторов, включающих достаточное число пациентов с нейрохирургической патологией в особенности, в ОРИТ;
- отсутствие международных принятых протоколов по диагностике (не установлены четкие критерии диагноза) и лечению НМ;
- необходимость в мультидисциплинарном подходе с участием специалистов различных профилей и использование современных методов лабораторной диагностики. В силу позиционирования на стыке нескольких наук, результаты исследовательских работ, их обсуждение оказываются «разбросанными» по разным медицинским сообществам и изданиям, затрудняя формирование единого подхода к оценке клинической и эпидемиологической ситуации;
- отсутствие хорошо спланированных клинико-эпидемиологических исследований не позволяет установить возможные факторы риска развития НМ, а также провести их ранжирование по степени влияния на возникновение

заболевания и его исход. 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  $CSF/S_{Glu}$ ). 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  $\geq 8$  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 опухолями головного мозга, в остром периоде ЧМТ, в остром периоде САК из аневризм сосудов головного мозга значимо 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, СРБ, 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 год); Рунейро (Санкт-Петербург, 2014 год); VII Ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням и Научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения акад. П. Н. Бургасова (Москва, 2015 год); конгрессе «Мониторинг инфекций в ОРИТ. Особенности нозокомиальных инфекций у нейрохирургических пациентов». ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» (Москва, 2015 год); «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, методы борьбы и профилактика» (Москва, 2015 год); III Национальном конгрессе «Неотложные состояния в неврологии» (Москва, 2015 год); симпозиуме «Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи: проблемы и решения», на VII

Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2015 год); на 2-ой Межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни - актуальные проблемы, лечение и профилактика» (Москва, 2016 год); XVIII Международном конгрессе МАКМАХ по антимикробной химиотерапии (Москва, 2016 год); XV Съезде федерации анестезиологов и реаниматологов (ФАР) (Москва, 2016 год); Межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика» (Москва, 2017 год); на Санкт-Петербургском септическом форуме (Санкт-Петербург, 2017 год); на XXI Международном конгрессе МАКМАХ по антимикробной терапии и клинической микробиологии (Москва, 2019 год).

Результаты работы были доложены на международных конференциях: 2-й Международной конференции по профилактике и инфекционному контролю (Женева, 2013 год); 9-й Международной конференции общества инфекционистов здравоохранения (Лион, 2014 год); 3-й Международной конференции по профилактике и инфекционному контролю (Женева, 2015 год); 10-й Международной конференции общества инфекционистов здравоохранения (Эдинбург, 2016 год).

Апробация диссертации состоялась 04 июня 2021 года на расширенном заседании проблемной комиссии по «Сосудистой нейрохирургии» и «Анестезиологии и реаниматологии» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России.

#### Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 50 научных работ, из них 16 публикаций в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук, 7 статей, индексируемых в

международной базе данных Scopus, а также тезисы 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).

## **Глава 1 Нозокомиальные менингиты у пациентов с нейрохирургической патологией: современное состояние проблемы (обзор литературы)**

Под термином бактериальные менингиты чаще всего понимают внебольничные инфекционные менингиты, вызванные болезнетворными микроорганизмами, которые распространяются между людьми. Однако это не единственное, что может провоцировать менингит. Существует ряд причин, которые могут вызвать менингит, не передающийся от одного человека к другому, так называемый неинфекционный менингит [47]. Но он является не менее серьезным, если не жизнеугрожающим процессом, который не редко связан с неблагоприятным исходом [74, 109, 67, 243, 118].

### **1.1 История проблемы нозокомиальных менингитов**

Эволюция микробов неразрывно связана с эволюцией человечества, поэтому крайне трудно установить первые упоминания в литературе случаев возникновения внутрибольничных менингитов. Самые ранние попытки интракраниальных операций делались еще в глубокой древности и нетрудно догадаться, каков был их результат. Связь же инфекционных осложнений центральной нервной системы (ЦНС) именно с оказанием помощи в условиях стационара стала очевидной только с развитием нейрохирургии как специальности в конце 19 века. В течение 19 века количество операций на головном мозге было незначительно, а их исход часто неудовлетворителен: документированный в англоязычной литературе случай планового удаления опухоли головного мозга в 1884 г привел к смерти пациента спустя месяц от послеоперационного менингита [265]. Н.И. Пирогов, сопоставляя весь накопленный к тому моменту опыт со своими собственными наблюдениями, сделал вывод, что при ранениях черепа опасна не сама трепанация, а «...соединенный с повреждением черепа ушиб мозга, который, размягчившись, убивал больного... После хирургического вмешательства первые дни были полны



надежд на хороший результат, но последующие менингиты сводили к нулю все усилия хирургов и их техническую изощренность...». По сути, за эти особенности реакций головного мозга на повреждение принимались посттравматические инфекционные осложнения, достоверно объяснить которые медицина того времени еще не могла. К середине 19 века в медицине уже был накоплен определенный клинический, технический опыт, соответствующие знания анатомии, которые позволили проводить операции на головном мозге, в основном по поводу опухолей. Считается, что важнейшим этапом в развитии как общей хирургии, так и нейрохирургии, стало введение антисептического (1867) и асептического (1892) методов, положивших начало пониманию роли инфекции, разработке методов профилактики и борьбы с инфекционными осложнениями [9].

Результаты трепанаций черепа в начале 20 века оставались сомнительными: англоязычные источники сообщают, что примерно треть умерших после интракраниальных операций пациентов скончалась от инфекционных осложнений [265]. Первая мировая война (1914-1918 гг) характеризовалась наиболее значительным участием войск и величиной боевых потерь, сконцентрировав на себе все основные задачи медицины того времени [9]. Отсутствие единой хирургической тактики обработки ран черепа, техники выполнения операций на головном мозге, послеоперационного ведения пациентов с краниocereбральными ранениями и применения антибиотиков приводили к развитию тяжелых отсроченных инфекционных осложнений: менингитов, энцефалитов, абсцессов головного мозга. Летальность от этих осложнений достигала 80% [9]. При лечении менингитов в период Первой мировой войны применялись повторные люмбальные пункции, которые ряд хирургов дополняли промыванием субарахноидального пространства солевым раствором с введением раствора сулемы [9].

Во время Первой Мировой войны Кушингом за трехмесячный период были собраны и обобщены 250 случаев ранений головы в ходе боевых действий, из которых большая часть (219) оперированы [54]. Автор подчеркивает, что

интракраниальные инфекционные осложнения абсолютно доминировали (61%) над остальными причинами смерти раненых. При этом в структуре инфекций ЦНС преобладали менингиты и венитрикулиты (60%). Медицина тех лет не имела в своем арсенале антибактериальных препаратов, однако интраоперационно Кушинг промывал раны раствором Carrel-Dakin, содержащим гипохлорит Na и являющимся прекрасным антисептиком [54]. По сравнению со своими современниками, Кушинг отличался удивительно низкой частотой инфекции и в «чистой» нейрохирургии: например, 1 случай НМ на 149 операций по поводу опухолей головного мозга (1915 г), 2 летальных случая менингита на 113 операций (1931 г), а в его серии менингиом на 522 операции было только 2 случая НМ (1938 г) [53]. Все ученики признавали его скупые методы работы, начиная с подготовки кожи головы, бережной оперативной техники и послеоперационного ухода за раной, что, возможно, и послужило причиной такой низкой частоты инфекционных осложнений [265].

К началу Великой Отечественной войны в нашей стране был накоплен значительный опыт в области нейрохирургии мирного и военного времени. Менингиты и менингоэнцефалиты составляли 45,2% всех инфекционных осложнений при ранении головы, и являлись причиной смерти в 58,4% случаев [9]. Были сделаны выводы: о наличии при ранении не только первичного, но и вторичного бактериального загрязнения; об этиологии менингитов (в основном, грамположительная флора: гемолитический стрептококк, стафилококк, пневмококк, реже – анаэробная флора). Выполнен анализ факторов риска, патогенеза и приведена стадийность развития менингита [9]. Были выделены различные клинические формы течения менингитов с комплексом характерных симптомов. Крайне важен акцент на диагностических критериях: отмечалось, что отсутствие роста флоры в посевах ликвора не исключает инфекционную природу заболевания. Таким образом, признавалась значимость клинического подхода к постановке диагноза менингита [9]. Основной особенностью терапии менингитов

в Великую Отечественную войну стало применение антимикробных препаратов: сульфаниламидов (сульфидина, сульфазола), стрептоцида, а в наиболее тяжелых случаях, уже в конце войны, пенициллина. Сульфидин использовался как *per os*, так и в виде внутривенных инфузий, причем в исследовании удавалось промерять концентрацию препарата как в крови, так и в спинномозговой жидкости [9].

Н.Н. Бурденко для создания высокой концентрации препаратов в головном мозге, в очаге инфекции, предложил метод интракаротидного введения сульфаниламидов и пенициллина, который подтвердил свою эффективность по некоторым работам [9]. К перспективным методам лечения бактериальных менингитов относили и люмбальную пункцию с целью санации ликвора и введения антимикробных препаратов (раствора стрептоцида, сульфаниламидов). По данным советских врачей общий процент выздоровлений при инфекционных осложнениях ЦНС во время Великой Отечественной войны был выше подобных показателей у иностранных авторов [9].

Особый интерес к патогенезу интракраниальных инфекционных осложнений после огнестрельных ранений головы объясняется тем, что эта модель развития менингитов военного времени являлась, по сути, весьма точным прообразом постнейрохирургических менингитов мирного времени, развившихся на фоне ИОХВ. Именно при анализе боевых повреждений обозначились факторы риска развития менингитов, впоследствии оказавшиеся значимыми в плановой нейрохирургии: повреждение твердой мозговой оболочки, желудочковой системы головного мозга, вовлечение придаточных пазух, ликворея [12, 13, 88].

В мирное время отчетливую корреляцию развития менингитов с предшествовавшими нейрохирургическими процедурами можно проследить, начиная с 1960-70 годов [81, 142, 42]. Наиболее часто встречающимся фактором риска развития НМ во взрослой популяции пациентов стала краниотомия, в ряде случаев повторная [42, 142]. К другим факторам относили: ликворею, вентрикулярное или люмбальное дренирование, травматический перелом костей

черепа. Пациенты могли иметь один из факторов риска или их сочетание [42]. Были проведены временные отличия по срокам развития НМ: интервал в 7 дней между последней нейрохирургической процедурой и выделением возбудителя из ликвора отмечался в 51% случаев, наводя авторов на мысль, что эти пациенты были инфицированы во время операции. В тех случаях, когда менингит развивался на 2 послеоперационной неделе и позднее, речь шла либо об интраоперационном инфицировании и латентном течении, либо о присоединении возбудителя в послеоперационном периоде [142]. Определена значимость локального или системного распространения возбудителей при наличии инфекций других локализаций: на первом месте оказались инфекции раны, далее - инфекции кровотока, мочевыделительной системы и верхних дыхательных путей [142]. Анализ нейрохирургических вмешательств показал их разнообразие: операции по поводу удаления опухолей головного мозга, восстановительные операции после ЧМТ, ликворей, шунтирование, вмешательство на церебральных аневризмах, краниотомии при гидроцефалиях [112, 142].

Характерной чертой НМ тех лет, особенно вызванных грамотрицательными возбудителями, являлась высокая общая летальность: от 50% до 80% (максимальная - в группе реанимационных больных) [42, 112, 142, 185]. При том, что суммарная частота развития менингитов после нейрохирургических вмешательств была низкой: в среднем 0,5-0,65% [42, 142]. В этот же период времени (с 1960-70х годов) в плановой нейрохирургии начинается профилактическое периоперационное использование антибиотиков. А при лечении нозокомиальных менингитов широко используется комбинированная антибактериальная терапия: системное и эндолюмбальное (интравентрикулярное) введение препаратов [42, 102, 143, 112]. С 70-80-х годов 20 века под пристальное внимание исследователей попадает тема внутрибольничных (нозокомиальных) инфекций, уже тогда обозначавшаяся как одна из важнейших проблем мирового здравоохранения [36, 62, 91]. В основу осознания значимости этого вопроса легли

те же принципы, что и сейчас: существенное влияние на заболеваемость и смертность, финансовые затраты на лечение в аспекте как одного пациента, так и клиники в целом.

Приоритетным направлением последних лет является изучение механизмов лекарственной резистентности, поиск новых антибактериальных препаратов, оптимизация режимов и путей введения антибиотиков, разработка мер профилактики менингитов как составной части нозокомиальных инфекций.

## **1.2 Патоморфология и патофизиология нозокомиальных менингитов**

Патоморфология и патогенез развития бактериальных менингитов интенсивно изучались с начала 20 века. Но моделью для этих исследований являлись, в первую очередь, внебольничные менингиты по причине высокой летальности и инвалидизации [92]. С появлением антибиотиков прогноз для пациентов с инфекциями ЦНС улучшился, однако даже с учетом оптимальной антибактериальной терапии до четверти больных умирали [101]. Это вызвало новый всплеск интереса к экспериментальным работам, целью которых было: определение «входных ворот» менингита, темпов роста инфекции и ее распространения в структурах ЦНС, а также механизма повреждающего действия воспаления на головной мозг.

Попытки воспроизведения менингита в моделях на животных оказались не так просты: ни внутривенное, ни интраперитонеальное введение бактерий не были успешны. Как и единичные пробы заражения ЦНС путем прямой инъекции микробов в сонную артерию [92]. Заражение через слизистую носа также не привело к возникновению заболевания. Зато интракраниальное введение бактерий имело совсем другой результат. Экспериментальная работа, в которой развитие менингита моделировано интракраниальным введением взрослым хомякам суспензии двухдневной культуры *Escherichia coli* показала, что через 12 ч большая часть животных стала менее активна и погибла в течение 3 дней [167].

Безусловно, нозокомиальные и внебольничные менингиты имеют принципиальное отличие: при последних возбудитель должен колонизировать носоглотку, пройти в кровоток, справиться там с защитными иммунными механизмами, а затем, пройдя через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), выжить и размножиться в субарахноидальном пространстве [207, 235]. При внутрибольничной инфекции пациенту достаточно перенести нейрохирургическое вмешательство или процедуру, или иметь другие факторы риска, например, ликворею [207].

Для выяснения характера патоморфологических изменений при бактериальных менингитах в эксперименте прижизненно с определенным интервалом (2, 4, 6, 24, 48 и 72 часа после инфицирования) брали пробы коры головного мозга с мозговыми оболочками для последующей электронной микроскопии [167]. Оказалось, что самые ранние и заметные изменения (уже спустя 2 часа после заражения) произошли в клетках мягкой мозговой оболочки. Была замечена миграция лейкоцитов, многие из которых имели поглощённые бактерии, через сосудистую стенку (процесс активного микрофагоцитоза на высоте воспалительной реакции), там же присутствовали и мононуклеарные фагоциты. В образцах ткани мозга, взятых на 2-3 день после инфицирования, наоборот, количество полиморфноядерных лейкоцитов было мало, а большинство клеток было мононуклеарными, также начиналась пролиферация клеток с характеристиками фибробластов. Таким образом, этот эксперимент позволил наблюдать ультраструктурные изменения в мозговой ткани и ее оболочках, развивающиеся в ответ на острую бактериальную инфекцию ЦНС [167].

В исследованиях, посвященных патофизиологии бактериальных менингитов было выяснено, что развивающееся нейрональное повреждение связано не только с присутствием жизнеспособных бактерий, но и с обширным каскадом воспалительных медиаторов, активирующихся продуктами клеточной бактериальной стенки или микробной ДНК в процессе аутолиза [207]. В

патофизиологическом процессе участвуют все звенья иммунного ответа зараженного организма: провоспалительные цитокины, моноциты, макрофаги, клетки эндотелия. Активированные посредством провоспалительных цитокинов лейкоциты прилипают к эндотелиальным клеткам, мигрируя в субарахноидальное пространство. Коллаген IV и фибронектин являются важнейшими компонентами базальной субэндотелиальной пластинки церебральных микрососудов, способствуя целостности ГЭБ. Установлено, что именно массовый приток активированных лейкоцитов в субарахноидальное пространство с высвобождением ими различных потенциально цитотоксических агентов приводит в итоге к разрушению ГЭБ, развитию отека головного мозга и гибели клеток. Повышение ВЧД в экспериментальной модели бактериального менингита оказалось многофакторным процессом, в котором участвовали: дисфункция эндотелия (потеря ауторегуляции, увеличение проницаемости ГЭБ и развитие вазогенного отека), цитотоксический отек в результате инфильтрации лейкоцитов и возможная блокада ликворных путей на фоне отека [207]. При этом оказалось, что повышение проницаемости ГЭБ может происходить и в отсутствии плеоцитоза, т.е. у некоторых пациентов с бактериальными менингитами эти процессы могут развиваться независимо друг от друга [111]. И наоборот, есть больные, у которых наблюдается плеоцитоз без проникновения бактерий в ЦНС и без нарушения ГЭБ [32, 120, 226]. Эти данные показывают, что ответ организма на попадание микробов в ЦНС может быть разнонаправленным: от отсутствия нарушения ГЭБ и плеоцитоза до индукции воспаления, миграции лейкоцитов, повышения проницаемости ГЭБ с развитием церебрального отека, повышением ВЧД, снижением церебрального кровотока и нейрональным повреждением [111].

Проведенные экспериментальные работы, используя *in vitro* и *in vivo* модель ГЭБ (микроваскулярные эндотелиальные клетки, культивированные на покрытых коллагеном поверхностях) показали возможность перехода через него некоторых бактерий - возбудителей менингита, с последующим размножением микробов в

ЦНС. В частности, бактерии рода *E.coli* определенных штаммов пересекают ГЭБ без нарушения целостности и проницаемости эндотелиальных монослоев, однако для этого необходимо создание высокого уровня бактериемии [111].

Объектом подавляющего большинства экспериментальных работ были внебольничные бактериальные менингиты. Но добиваясь достоверного заражения в эксперименте, авторы применяли наиболее надежное интракраниальное введение возбудителя, тем самым моделируя, по сути, нейрохирургическое вмешательство, а значит, и нозокомиальный характер инфекции ЦНС.

### **1.3 Этиология нозокомиальных менингитов**

Самые ранние сведения о грамотрицательных менингитах принадлежат Barrett G.S. и соавторам [24]. В 1942 г они провели большой обзор имевшейся на тот момент литературы, и систематизировали данные о 108 пациентах, заболевших менингитами, вызванными *E.coli*, дополнив статистику собственными двумя наблюдениями. Это были случаи, возникшие после разнообразных вмешательств: выполнения аборт, урологических манипуляций и спинальных анестезий, т.е. связанные с оказанием медицинской помощи, хотя термин «нозокомиальные» инфекции вошел в практику гораздо позднее. Авторами были выделены разные типы кишечной палочки, проведено распределение пациентов по возрастам, исходу и по локализации предположительных «входных ворот» менингита. Летальность в группе менингитов, вызванных *E. coli*, в период с конца 19 века до 40-х годов 20 века составляла ~80% [24]. Когда стали доступны первые антимикробные препараты, средством выбора в лечении этих менингитов были сульфаниламиды (Сульфатиазол, Сульфадиазин, Сульфапиридин, Сульфаниламид).

Другая работа, описывающая несколько наблюдений менингитов с подтвержденной этиологией *E.coli*, указывала на возникновение инфекции после



ЧМТ, на фоне опухолей головного мозга, гидроцефалии или врожденных дефектов ЦНС [196].

Этиология менингитов, возникших после ранений головы была различной: в ряде работ частота грамположительных и грамотрицательных возбудителей была одинаковой, причем среди грампозитивных штаммов преобладали различные виды *Staphylococcus*, среди грамотрицательных бактерий (ГОб): представители как неферментеров, так и семейства энтеробактерий (*Acinetobacter anitratus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*) [20, 227]. Ряд авторов указывает на преобладание в этиологии нозокомиальных травматических менингитов грамотрицательных возбудителей, причем у всех или у большинства пациентов была диагностирована ликворея [13].

Этиология госпитальных менингитов в 1970-80 годах в 60-80% случаев оказалась грамотрицательной, с преобладающими возбудителями: *E. coli*, *Klebsiella sp.* *Pseudomonas aeruginosa* [42, 142, 112]. Установлено, что при наличии ликвореи или переломов костей возбудитель, выделенный из ликвора, не был связан с нормальной флорой верхних дыхательных путей, что послужило основанием для понимания входных ворот инфекционного процесса: пациенты были инфицированы из госпитальной среды либо напрямую, либо через промежуточную колонизацию дыхательных путей патогенами [42]. В исследовании McClelland и соавт. был проведен анализ более 2000 нейрохирургических процедур, выполненных в университетской клинике Миннесоты в период 1991-2005 гг. При низкой суммарной частоте развития послеоперационных инфекций ЦНС - 0,8%, и бактериальных менингитов - 0,3%, доминирующими возбудителями являлись: *Staphylococcus aureus* (42,9% всех инфекций) и *Propionibacterium acnes* (28,6%) [148].

Этиология НМ в последние годы свидетельствует о мозаичной картине преобладания микробных штаммов в клиниках различных стран. Грампозитивные возбудители (*S. epidermidis*, *S. aureus*) являются основными

патогенами в случае дренаж-ассоциированных менингитов, составляя до 70-80% в общей этиологии в европейских клиниках [29, 74, 255, 118, 148], а также в Азии [110]. Tian R. и соавт. сообщили о преобладании в этиологии НМ в Китае изолятов грамположительных кокков (78%): различных типов *Staphylococcus* и *Enterococcus*. Среди грамотрицательных бактерий наиболее часто выделялась *K. pneumoniae*, реже – *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *E.coli*. Но именно ГОБ оказались причиной летальных исходов от менингита в 2,76% случаев [237]. В исследовании Palabiyikoglu I. и соавт. (Турция) сообщалось о доминировании в популяции пациентов с НМ в ОРИТ высевов ГОБ (61%), в основном семейства энтеробактерий и неферментирующих бактерий, против 34% грамположительных кокков [172]. Но при всей неоднозначности превалирования тех или иных возбудителей в этиологии НМ, большая часть авторов признает тенденцию к увеличению распространенности грамотрицательных патогенов что, учитывая частоту выявления среди них мультирезистентных штаммов, является тревожным сигналом [63, 84, 108, 110, 151].

#### **1.4 Факторы риска развития нозокомиальных менингитов**

В контексте оперативной нейрохирургии в литературе выделяется комплекс факторов риска развития НМ, однако их превалирование и комбинация меняются в зависимости от дизайна исследования у разных авторов. Лидирующие позиции занимает факт проведения краниотомии [42], поэтому ряд исследователей выделил группу «посткраниотомических» менингитов [49, 118]. Основным критерием включения пациентов в этих работах были «большие» краниотомии, проводимые по поводу удаления опухолей головного мозга, сосудистой патологии или ЧМТ. Больные, которым требовалось выполнение ограниченных вмешательств: шунтирующих, стереотаксических или трансназальных операций, наружное вентрикулярное дренирование (НВД), как правило, исключались из исследования. Группы в исследованиях выделялись по принципу патологии, характеру или виду

доступа. При этом часть пациентов, перенесших краниотомию, нуждалась впоследствии в проведении наружного дренирования, и этот аспект учитывался и подвергался отдельному анализу при выявлении факторов риска развития инфекционных осложнений. В ряде статей в качестве предрасполагающего фактора для развития НМ указывалось более емкое понятие - нейрохирургические процедуры, зачастую повторные [142]. Это позволило включить в исследование пациентов, перенесших меньшие по объему вмешательства, в частности, различные виды шунтирующих операций, трансэктоидальные и трансфеноидальные доступы к интракраниальным структурам, мастоидэктомии [142].

Другой часто упоминаемый в литературе фактор риска - тяжелая ЧМТ. И если частота развития НМ при тяжелой травме приблизительно соответствует средним значениям нейрохирургических менингитов ~ 1,4% [20], то открытый характер ЧМТ повышает риск инфекций ЦНС до 11% [44]. С другой стороны, закрытая травма черепа, осложненная переломом основания, угрожаема по развитию не диагностируемой ликвореи, что также вносит существенный вклад в статистику инфекционных осложнений ЦНС [20, 245]. Ликворея является одним из ведущих факторов риска развития НМ, поэтому заслуживает отдельного внимания.

Таким образом, то, что на первый взгляд можно было бы отнести к «трудностям перевода» англоязычных терминов, на самом деле имеет существенное значение при подведении окончательных результатов, когда частота развития случаев НМ может варьировать за счет разных принципов формирования групп в исследованиях. Примечательно, что количество случаев посткраниотомических менингитов в последние годы стало выше, чем в публикациях 1970-80х годов: от 0,34% у Buckwold (1977) до 4,8% у Kourbeti (2014) и 8,6% у Chen (2014). [42, 49, 118].

Немалую путаницу в эти цифры вносит разный характер так называемого «знаменателя» - т.е. популяции (когорты) больных, в которой проводилось

исследование. Подавляющее количество опубликованных работ проводилось среди нейрохирургических пациентов клинических отделений или без указания отделения пребывания на момент развития инфекционных осложнений ЦНС. Развитию менингитов в группе осложненных реанимационных больных было посвящено значительно меньше исследований [29, 171, 253]. Хотя известно, что заболеваемость нозокомиальными инфекциями у пациентов ОРИТ существенно выше по сравнению с другими отделениями стационаров [30, 171, 215, 253, 254, 255]. К основным факторам риска относят: более частую необходимость в использовании инвазивных устройств и методик; непосредственную тяжесть пациентов отделений реанимаций и степень органических повреждений; нарушение иммунного статуса у больных в критических состояниях, использование стероидных гормонов [30, 171, 215, 253, 254, 255].

Некоторые авторы в качестве «знаменателя» использовали число проведенных нейрохирургических процедур, а первые данные о частоте нозокомиальных инфекций ЦНС в национальной системе наблюдения за внутрибольничной инфекцией (National Nosocomial Infection Surveillance System, NNIS) определялись в популяции выписанных больных [157]. Причем заболеваемость за несколько лет (с 1971-1974 годов до 1975-1982 годов) возросла с 10 случаев внутрибольничных инфекций ЦНС до 84 на 100 тыс. выписанных пациентов. Доля нозокомиальных инфекций ЦНС в общем количестве всех зарегистрированных нозокомиальных инфекций на тот момент составляла только 0,4% [157]. Более поздние результаты NNIS были сфокусированы уже на частоте развития ИОХВ, которая вычислялась в когортах краниотомий и шунтирующих операций отдельно, поэтому сопоставлять эти данные с предыдущими трудно. Однако показано, что большая часть ИОХВ приходилась на НМ [115].

Подобный подход к проблеме НМ может казаться весьма логичным, если мы обратимся к классификации CDC, устанавливающей критерии основных и специфических типов нозокомиальных инфекций [98]. С 1988 г в рамках центров

по контролю и профилактике заболеваний было принято согласованное решение о замене термина «нозокомиальный» на общий термин «инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи» (healthcare-associated infection, HAI). Таким образом учитывается, что помощь пациентам проводится не только в больницах, но и в других подразделениях здравоохранения. В нашей стране официально применяется термин ИСМП (инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи), который заменил использовавшиеся ранее термины «нозокомиальные» и «внутрибольничные» инфекции.

Принципиально, что классификация CDC предназначена для проведения эпидемиологического наблюдения и контроля, в то время как клинические критерии диагностики различных типов ИСМП, включая НМ, адекватно не разработаны.

По данным CDC, среди основных категорий HAI выделяется инфекция области хирургического вмешательства с соответствующими критериями, имеющая 3 специфических типа: поверхностная инфекция разреза, глубокая инфекция разреза и инфекция органа или полости. Менингиты относятся к последнему типу ИОХВ, т.е к инфекции органа (полости) [98]. Не так давно в литературе можно было встретить мнение, что НМ у взрослых являются, как правило, следствием послеоперационной инфекции нейрохирургической раны. У пациентов детского возраста, напротив, менингиты обусловлены инфекцией шунтирующей системы [157].

С другой стороны, согласно этой же классификации CDC, менингиты являются одним из специфических типов инфекций ЦНС (CNS-MEN), и именно этими критериями пользуется большинство современных исследователей. Какой из предложенных подходов является более разумным и актуальным? Все проблемы с раной контролируются и решаются лечащими нейрохирургами, поэтому оценка последующих интракраниальных осложнений с точки зрения только раневой инфекции - это, по сути, хирургический подход. Наиболее интересен, как нам

кажется, клинический вариант классификации инфекций ЦНС, смещающий акценты на лабораторные критерии, доступные более широкому кругу специалистов. Кроме этого, не все менингиты развиваются после классической трепанации и, следовательно, подходят под определение ИОХВ. Оценка менингитов с точки зрения специфических типов инфекций ЦНС (CNS-MEN) позволяет не пропустить этих пациентов, как и тех больных, которые не подвергались нейрохирургической операции вообще, но могли находиться под влиянием факторов риска. Классическим примером таких ситуаций являются пациенты с тяжелой ЧМТ.

Безусловно, существующая классификация CDC не идеальна и имеет свои минусы. Основной из них - возможность ложноположительного диагноза при контаминации («загрязнении») проб ликвора, поскольку только наличие роста ликвора, даже без изменения его качественного (количественного) состава и появления воспалительных маркеров может считаться основанием для диагноза НМ. Эта проблема обозначается в зарубежной литературе [242], есть попытки ее решения [175]. Подобные ситуации будут обсуждены ниже.

Среди других факторов риска развития НМ выделяют: интубацию трахеи, катетеризацию центральной вены, периоперационное применение стероидов [118], сахарный диабет [49], внутрижелудочковое кровоизлияние [117, 148, 245], наличие датчика ВЧД (с длительностью мониторинга свыше 5 дней) и развитие инфекционных осложнений другой локализации [188, 245]. Длительность нейрохирургической операции и ее повторный характер (реоперация - вмешательство через тот же доступ) оцениваются в литературе по-разному. В сериях наблюдений [34, 73] ранняя реоперация не была достоверным фактором риска развития НМ. Однако получены и противоположные результаты, доказавшие роль ранней повторной операции как независимого фактора риска развития интракраниальных инфекционных осложнений [115, 132, 217, 233, 245]. Таким же независимым фактором риска оказалась в ряде исследований и продолжительность

операции, отражающая хирургические трудности и интраоперационные осложнения [117]. Именно длительность хирургической операции является одним из основных факторов в национальной системе NNIS, которая была построена для прогнозирования послеоперационных инфекций [52].

При всем многообразии факторов риска развития НМ, лидирующими по значимости являются: наружный вентрикулярный дренаж (НВД), датчик внутричерепного давления (ВЧД) и ликворея.

#### **1.4.1 Наружный вентрикулярный дренаж**

По данным литературы, метод катетеризации желудочков мозга был впервые применен еще в конце 19 века, однако широко использоваться он стал только с 1960х годов 20 века, когда методика была усовершенствована Лундбергом и применена прикроватно [133]. Внутрижелудочковые катетеры (вентрикулярные дренажи) являются важными нейрохирургическими диагностическими и лечебными инструментами, которые обеспечивают: непрерывный мониторинг внутричерепного давления, дренирование ликвора, введение в желудочковую систему лекарственных препаратов [24, 42, 136].

Инцидентность дренаж-ассоциированных менингитов, по данным литературы, варьирует в достаточно широких пределах: 5,6 - 23,2% [35, 96, 136, 146, 224]. В опубликованном в 2015 г мета-анализе 35 исследований по проблеме дренаж-ассоциированных менингитов, обобщенный показатель заболеваемости составил 11,4 из расчёта на 1000 дренаж-дней. Однако для объединенного показателя была выявлена значительная гетерогенность, связанная с многочисленными причинами, в частности: определение дренаж-ассоциированных инфекций, длительность дренирования, применение антибиотиков и другие факторы [186]. В настоящий момент нет единого определения инфекций, связанных с использованием внутрижелудочковых катетеров (дренажей), что вносит определенные трудности в мониторинг уровня заболеваемости [82, 206]. Но

тот факт, что использование этих устройств значительно повышает риск развития НМ, привел к выделению отдельной группы, которую в литературе можно встретить под названием: менингиты, связанные с наружным вентрикулярным дренированием, дренаж-ассоциированные, вентрикулостомия-ассоциированные (связанные) менингиты [35, 82, 97, 116, 117, 136, 146, 206]. Стандартизированное определение и формат отчетности, поддерживаемый центрами по контролю и профилактике заболеваний предлагает оценивать частоту подобных инфекций не по отношению к НВД или пациенту, а с учетом дней дренирования, т.е. времени, в течение которого больной находится под воздействием фактора риска [98]. Однако даже к настоящему времени количество таких работ крайне мало [82, 186].

Возвращаясь к определению дренаж-ассоциированных менингитов, можно предположить, что к этой категории относятся все менингиты, удовлетворяющие критериям CDC (CNS-MEN) при наличии у больного НВД. Большинство авторов определяли НВД-инфекцию как сочетание положительной культуры из ликвора или фрагмента вентрикулярного катетера с системными проявлениями инфекции (лихорадка, высокий С-реактивный белок) и (или) биохимическими и клеточными изменениями ликвора [82, 89, 97, 116, 130, 132, 186, 206, 224]. Существуют и работы, ориентированные только на высеивание патогена из ликвора, хотя их авторы регистрировали появление высокого цитолиза ликвора, соответствующие биохимические изменения в ликворе и крови, гипертермию, но этим критериям отводилась роль дополнительных маркеров инфекции [121, 146, 186, 194]. При этом исследования, определявшие дренаж-ассоциированные менингиты, как только положительную культуру ликвора, имели суммарную частоту заболеваемости 11,5/1000 катетеро-дней, следовавшие критериям CDC - 8,8/1000 катетеро-дней [186].

В число дренаж-связанных менингитов включались и пациенты, у которых вышеперечисленные признаки отмечались после удаления НВД в течение определенного периода (3-7 дней) [82, 97, 136].



Особенностью исследований, посвященных развитию дренаж-ассоциированных менингитов у пациентов отделений реанимации, является указание на большую диагностическую ценность лабораторных маркеров: биохимических изменений ликвора, данных микробиологии, нежели чем на клинические признаки менингита. Причина ненадежности клинических проявлений легко объяснима: больные отделений интенсивной терапии нередко находятся в бессознательном состоянии [35].

Риск развития инфекций ЦНС на фоне дренирования зависит от многих факторов: техники постановки, ухода за дренажом и манипуляций с ним (частоты забора ликвора, промывания, эпизодов дисконнекции), ликвореи через установочный ход, длительности пребывания пациента в ОРИТ, наличием у него других очагов инфекции, продолжительности вентрикулярного дренирования [35, 82, 96, 97, 117, 136, 146, 188]. Актуальные темы, касающиеся постановки и ведения НВД были опубликованы в 2016г в качестве рекомендаций экспертного совета (An evidence-based consensus statement), состоящего из нейрохирургов, неврологов, нейроинфекционистов, реаниматологов и других специалистов [72]. Комитет экспертов признал, что высокая степень доказательности в области нейрореанимации доступна редко, многие рекомендации основаны на низком или очень низком уровне доказательств, многие данные противоречивы или недостаточны, и это требует проведения дальнейших исследований [72].

Есть мнение, что наличие крови в желудочковой системе, в частности, при разрыве аневризм или артериовенозных мальформаций (АВМ) сосудов головного мозга, способствует развитию инфекции [35, 82, 97, 188, 206]. Описана положительная связь между длительностью наружного дренирования и риском инфекции, более характерная для первой недели стояния катетера. После 1 недели дренирования, данные противоречат друг другу предполагая, что риск инфекции может снижаться, возрастать или находиться на уровне плато [35, 72, 117, 146, 206]. Как было показано Ramanan и соавт., исследования, в которых длительность

дренирования была менее 7 дней, имели обобщенную частоту дренаж-ассоциированных менингитов 19,6/1000 катетеро-дней. Дальше заболеваемость снижалась: до 12,8/1000 при использовании НВД в течение 7-10 дней, и 8/1000 катетеро-дней при средней продолжительности дренирования более 10 дней [186].

Несмотря на повышение риска развития НВД-ассоциированного менингита на фоне более длительного дренирования, профилактическая замена дренажной трубки не является эффективной мерой [72, 130, 224, 262], хотя подобные рекомендации встречались в литературе ранее [146]. НВД может использоваться так долго, как это требуется в зависимости от клинической ситуации [262]. Но необходимо стремиться, чтобы это время было минимально, и удалять дренаж сразу при отсутствии показаний к его использованию [72]. Существует мнение, что замену НВД необходимо выполнять, если, несмотря на проводимую адекватную внутривенную антибактериальную терапию, сохраняется плеоцитоз или рост ликвора [194].

Кратность забора ликвора также называется одним из факторов риска развития дренаж-ассоциированных менингитов [72, 260]. В ряде центров принята политика получения рутинных образцов ликвора. Другие клиники поддерживают строгую политику замкнутой системы с забором анализов только тогда, когда возникают необъяснимые изменения в неврологическом статусе или лихорадка неясного генеза [72]. В мета-анализе 35 тематических исследований подавляющее большинство авторов руководствовались именно клиническими показаниями для очередного забора ликвора, реже ликвор брался ежедневно или с определенной кратностью, как правило, 3 раза в неделю [186]. Несмотря на неопределенность в данном вопросе, экспертный совет рекомендует избегать рутинного сбора ликвора, предпочитая анализы только по клиническим показаниям [72].

Отдельный интерес вызывает проблема развития НМ у пациентов с НВД, которые в силу нейрохирургической патологии (внутрижелудочкового кровоизлияния) получают тромболитическую терапию. Как было указано ранее,

наличие крови в желудочках головного мозга и частота доступа в закрытую дренажную систему повышают риск развития инфекционных осложнений. В 2015 году были опубликованные первые результаты проспективного исследования, посвященного двум типам осложнений: геморрагическим и инфекционным при получении пациентами рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (локальный тромболизис) против плацебо [57]. Авторы сообщили о достаточно низкой частоте (4,4%) дренаж-ассоциированных бактериальных менингитов в исследовании (учитывались подтвержденные высевы), однако более подробный анализ воспалительных изменений в ликворе находится в стадии подготовки, и должен быть опубликован отдельно [57].

В качестве меры профилактики развития нозокомиальных дренаж-ассоциированных менингитов, особенно вызванных присутствием эндогенной микрофлоры, предлагается использование дренажных систем, покрытых антисептическими препаратами [89]. В настоящее время наиболее часто используются НВД, импрегнированные антибиотиками (рифампицином в сочетании с клиндамицином или миноциклином) и серебром. Отношение к подобным устройствам спорно [186]. Считается, что антибиотики высвобождаются из катетера в течение 28 дней, снижая бактериальную колонизацию как внутреннего просвета, так и наружной стенки катетера [159]. С одной стороны, проведенные исследования с применением «антибактериальных» катетеров показали их эффективность и безопасность в уменьшении частоты дренаж-ассоциированных менингитов и колонизации НВД по сравнению со стандартными катетерами [159, 186, 258, 267]. В частности, импрегнированные антибиотиками дренажи эффективны против грамположительной флоры [258]. С другой стороны, опубликованы результаты международных проспективных рандомизированных испытаний, где показано отсутствие преимуществ «антибактериальных» катетеров и связанной с ними более низкой частоты инфекции по сравнению со стандартными дренажами [182, 186]. В отношении покрытых серебром вентрикулярных катетеров

ситуация также неоднозначная. Есть работы, в которых не удалось доказать достоверную эффективность импрегнированных серебром НВД [258]. В тот же период времени, Keong с соавторами в двойном слепом, проспективном, рандомизированном контролируемом испытании сообщили о достоверном уменьшении частоты дренаж-ассоциированных менингитов при использовании «серебряных» катетеров [105]. При этом риск инфекционных осложнений оказался выше при более длительном дренировании, а также спонтанном внутричерепном кровоизлиянии [105]. Сопоставление эффективности «серебряных» и «антибактериальных» НВД между собой не выявило значимой разницы, и данные устройства были предложены как безопасная альтернатива друг другу [186, 261].

Вопрос применения антибиотиков при НВД также активно обсуждается в литературе. Большинство проведенных исследований относятся к проспективным или ретроспективным сериям наблюдений, количество рандомизированных контролируемых испытаний мало, и результаты не являются окончательными [72]. Условно, можно выделить три основные точки зрения. Первая: антибактериальные препараты не используются ни при постановке НВД, ни в период дренирования, если нет признаков инфекции [82]. Основная цель - снижение антимикробной резистентности. Вторая: использование антибиотикопрофилактики на момент установки вентрикулярного катетера (в литературе встречается термин перипроцедурно, периоперационно). Это может быть однократная доза [194] или введение антибиотиков в течение 48 ч [182]. Третья точка зрения – профилактическое использование антибиотиков в течение всего времени, пока стоит НВД [182]. В основе этого подхода лежит положительная корреляция между длительностью вентрикулярного дренирования и риском инфекции, следовательно, по мнению некоторых авторов, этот риск можно уменьшить назначением антимикробных препаратов в течение всего времени, пока катетер находится в желудочковой системе [72]. По данным проспективного рандомизированного контролируемого исследования, опубликованного Pople и

соавт., большая часть пациентов (65%) получала более чем один антибактериальный препарат: комбинацию двух (20,4% больных), трех (11,2%), четырех (12,0%) и даже пяти и более (21,8%) антимикробных агентов, преимущественно представленных  $\beta$ -лактамами (67%). Однако достоверного снижения частоты дренаж-ассоциированных менингитов получено не было [182]. В обзоре литературы Lozier и соавт. проведен анализ более ранних десяти работ, изучавших возможное снижение частоты развития вентрикулостомия-связанных инфекций на фоне назначения антибиотиков [132]. Оценивались два основных режима: периоперационный (назначение препаратов при постановке НВД сроком на менее 48 ч) и профилактический (курс на все время нахождения НВД). Только два исследования смогли показать, что профилактическое назначение антибактериальных препаратов снижает частоту развития дренаж-ассоциированных менингитов: Wyler and Kelly в 1972 году и Poop and Wai в 1998 году. В 8 других работах не хватило статистической мощности для выявления относительно небольших различий в показателях инфекции, чтобы отнести их на счет применения антибиотиков [132]. К похожему выводу пришел Alleyne с соавт. в 2000 году, не найдя преимуществ в непрерывном профилактическом назначении антибиотиков по сравнению с коротким периоперационным курсом, при этом прекращение использования антибиотиков с профилактической целью экономит, по данным автора, около 80.000 \$ в год лекарственных затрат [17]. Еще один существенный минус: использование профилактического режима привело к селекции более резистентных штаммов: *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) и ГОБ, выделенных из ликвора [17, 183].

Данные работы позволили ряду авторов, учитывая нарастающую лекарственную устойчивость микробных штаммов, рекомендовать исключить рутинное применение антибиотиков при ведении пациентов с НВД [82]. Подобное заключение сделал и экспертный комитет, выступив против продолжительного

применения антимикробных препаратов, но поддержав назначение одной дозы антибиотика перед постановкой НВД [72].

Можно сказать, что попытки изобрести «безопасный» в инфекционном отношении наружный вентрикулярный дренаж продолжают. Возможно, в будущих исследованиях удастся разработать показания для использования катетеров, покрытых антибиотиками или серебром в определенной популяции пациентов с высоким риском развития НВД-связанных менингитов [258]. Но вряд ли от этих устройств следует когда-либо ожидать эффекта, сопоставимого с системным или местным применением антибактериальных препаратов. Вопрос о проведении антибиотикопрофилактики на фоне НВД в современной литературе остается спорным, однако принимая решение в пользу пролонгированного профилактического антибактериального курса необходимо осознавать отсроченные негативные последствия в виде формирования устойчивых микробных штаммов.

#### **1.4.2 Мониторинг ВЧД**

Измерение ВЧД является необходимым инструментом для диагностики внутричерепной гипертензии (ВЧГ) и ориентиром при проведении направленной интенсивной терапии [216]. Существуют различные типы мониторинга ВЧД: с использованием вентрикулостомической техники (внутрижелудочковый или вентрикулярный), имплантация датчика в вещество головного мозга (паренхиматозный), в субдуральное пространство (субдуральный), в арахноидальное пространство (субарахноидальный болт), в эпидуральное пространство (эпидуральный датчик ВЧД) [65, 97, 149]. Использование для мониторинга ВЧД вентрикулостомии мало отличается по инфекционным осложнениям от «классического» НВД. Что касается других типов мониторинга ВЧД, то по данным литературы, они связаны с заметно более низкой частотой развития НМ (0,6%) [45, 86, 106, 132]. В обзоре, посвященном бактериальным

инфекциям ЦНС, американские авторы Busl и Bleck сообщили об отсутствии в большинстве случаев клинически значимой инфекции при применении паренхиматозного датчика ВЧД. В доступных публикациях была приведена частота 0-3%, причем в основном, это оказались поверхностные инфекции места постановки [45]. Примечательно, что если кончик датчика посылался на исследование, частота положительных результатов оказалась намного выше (8,5-17%), чем фактическая частота клинической инфекции. Преобладающим возбудителем был *S. epidermidis*, реже - *E. coli* и *Corynebacterium* [45]. В основном, с профилактической целью антибиотики не использовались. В работе с применением антимикробной профилактики не только не удалось снизить частоту инфекции, сколько зафиксировать ее двукратное нарастание и существенное увеличение полирезистентных патогенов [45].

### 1.4.3 Ликворея

Ликворея считается бесспорным фактором риска развития НМ, но в литературе она освещена менее подробно. Значительная часть работ посвящена развитию посттравматической ликвореи у пациентов с тяжелой ЧМТ различного генеза, осложненной повреждением костных структур. Сообщалось о высокой (до 80%) частоте развития ликвореи на момент манифестации НМ при минно-взрывных травмах и проникающих ранениях головы [13, 227].

Что касается тяжелой ЧМТ неогнестрельного генеза, то причиной менингитов, по данным литературы, в основном являются ликвореи (не редко скрытые), развившиеся при переломе костей основания черепа [20, 245]. В этих ситуациях возникает сообщение между пазухами и субарахноидальным пространством, и частота инфекционных осложнений повышается до 25%, медиана времени развития менингита ~11 дней [20, 245]. В зависимости от локализации повреждения, назальные и отоликвореи преобладают над раневыми [20], что является значимым отличием при сравнении с послеоперационными

нейрохирургическими осложнениями, где на первый план выходят раневые ликвореи. Исключение составляют пациенты, перенесшие операции с трансфеноидальным доступом при опухолях sellarной локализации. Указанный подход является основной хирургической техникой с 1960х годов, однако, несмотря на накопленный опыт, послеоперационная ликворея считается наиболее серьезным и жизнеугрожающим осложнением [228]. Частота назальных ликворей при трансфеноидальной хирургии, по данным литературы, составляет ~1,0-6,0% [33, 179, 213, 228], в более ранних работах приводятся цифры до 15% [213]. При этом частота развития НМ после трансназальных вмешательств варьирует в довольно широких пределах. У одних авторов она остается невысокой (~0,6-0,8%) [179, 228], и соответствует средним показателям заболеваемости НМ после нейрохирургических операций. В ряде случаев сообщается о более значимой частоте послеоперационных интракраниальных инфекций (до 10-15%) [117, 270].

В проспективном мультицентровом исследовании Korinek (1997), посвященном оценке факторов риска развития ИОХВ после краниотомии, проведен анализ 2944 пациентов, у 1,9% из которых диагностирована глубокая инфекция области разреза (органа/полости) в виде менингита. Многофакторный анализ показал наличие только двух независимых факторов риска ИОХВ, одним из которых являлась ликворея [115]. Через несколько лет тот же автор опубликовал исследование уже на 4578 больных, в котором среди факторов риска развития инфекций области хирургического вмешательства после краниотомии (с установленной частотой НМ в группе 1,6%) вновь лидировала ликворея [117]. Подобная оценка значимости ликвореи превалирует в современной литературе [118, 153, 178] и ее профилактика, безусловно, является прерогативой хирургов [118]. Однако до сих пор мало информации доступно по поводу корреляции ликвореи с определенными возбудителями. Есть отдельные работы, указывающие на развитие на фоне ликвореи преимущественно грамотрицательных менингитов (до 50%) [112]. Нет оценки изолированного влияния данного фактора риска на



заболеваемость НМ и летальность. Возможно, более детальное рассмотрение этих вопросов с учетом превалирования тех или иных факторов риска позволило бы изменить расстановку акцентов при обсуждении мер профилактики внутрибольничных инфекций ЦНС.

### **1.5 Специфические и неспецифические методы лабораторной диагностики нозокомиальных менингитов**

Большинство исследователей придерживаются классификации центров по контролю и профилактике заболеваний, по которой НМ относится к специфическому типу инфекций ЦНС. Казалось бы, это должно упростить сравнительный анализ схожих по дизайну работ. Действительно, стандарты CDC позволяют диагностировать менингит на основании комбинации лабораторных и клинических критериев инфекционного процесса. Однако предназначенная для проведения эпидемиологического наблюдения, CDC использует описательную характеристику изменений цитоза, показателей белка и глюкозы ликвора [74], что заставляет авторов работ искать собственные отправные точки диагностики менингита, перенимать опыт коллег или не акцентироваться на цифровых значениях основных маркеров [118].

#### **1.5.1 Микробиологические методы исследования ликвора**

Микробиологическое исследование ликвора включает бактериологический посев ликвора на питательные среды (культивирование возбудителя), идентификацию полученного микроорганизма и определение его чувствительности к антибактериальным препаратам, а также окрашивание нативного мазка ликвора по Граму (метод бактериоскопии нативного мазка). Бактериологический посев ликвора является одновременно как «золотым стандартом», так и краеугольным камнем в диагностике нозокомиального менингита [40, 208]. Согласно стандартам центров CDC менингиты должны иметь

либо высева патогена из ликвора, либо сочетание клинических и лабораторных признаков воспалительной реакции в ликворе, а также высева патогена из крови [98]. С этого момента начинаются существенные расхождения в тематической литературе в вопросах практического соблюдения этих критериев, хотя подавляющее большинство исследователей заявляют, что формально поддерживают стандарты CDC [82, 89, 97, 117, 121, 146, 194, 206, 224]. Визуализация микробов в ликворе при окраске по Граму, согласно стандартам CDC, не приравнивается к культивированию возбудителя, а рассматривается в качестве одного из дополнительных критериев. Возможно, это было сделано по причине невысокой чувствительности метода и зависимости от концентрации бактерий в ликворе [242]. Более ранние выводы свидетельствовали, что результаты микроскопии могут быть негативными до 30% случаев бактериальных менингитов, впоследствии подтвержденных выделением культуры из ликвора [64]. При концентрации  $\leq 10^3$  колониеобразующих единиц (КОЕ/мл) положительный результат при окрашивании по Граму встречался ~ в 25% случаев, при  $10^3 - 10^5$  КОЕ/мл – в 60% случаев, а при концентрации микробов в ликворе  $> 10^5$  КОЕ/мл визуализация возбудителя при окраске по Граму наблюдалась в 97% случаев. Эти данные получены в педиатрической популяции у пациентов с внебольничными менингитами [119]. Кроме концентрации бактерий в ликворе на результат микроскопии окрашенного мазка могут влиять: специфика патогена, метод забора (попадание в срез контаминированного фрагмента кожи), а также предшествовавшая антимикробная терапия [64, 208, 242]. Однако некоторые авторы в своих работах приравнивают метод микроскопии к бактериологическому посеву ликвора при формулировании критериев постановки диагноза послеоперационных менингитов [269], что, как было указано выше, не соответствует реальным стандартам центров по контролю и профилактике заболеваний [98].

Несмотря на приверженность стандартам CDC, доминирующая часть работ по исследованию НМ, в том числе, дренаж-ассоциированных менингитов, придерживается на данный момент микробиологически подтвержденного диагноза [42, 121, 132, 136, 146, 194, 205, 220].

Основная критика в адрес стандартов CDC связана с тем, что они не формулируют и не проводят различие между понятиями инфекции, колонизации и контаминации [45], но в литературе есть попытки отграничения этих состояний от истинной инфекции. Несмотря на имеющуюся некоторую изменчивость в определениях в литературе, большинство исследователей придерживаются критериев, предложенных Lozier и соавт., по мнению которых контаминация основывается на выделении изолированной положительной культуры ликвора в отсутствии абнормальных изменений ликвора [29, 132]. Встречаются более подробные трактования данного состояния: контаминацией считается выделение из ликвора обычного кожного патогена при условии негативных последующих проб и отсутствии соответствующего лечения [205]. Контаминация - это микробный рост в одном или более образцах ликвора у пациента, не получающего терапию, или на фоне менее чем 3-хдневной антибактериальной терапии без каких-либо клинических признаков менингита [38]. Для исключения влияния на заболеваемость возможного ложноположительного результата при контаминации ликвора ряд авторов для подтверждения диагноза требуют более чем единичный высев [87, 209, 222].

В группе пациентов с НВД некоторые исследователи обозначали еще один вариант микробного взаимодействия: бактериальную колонизацию дренажного катетера. В отличие от контаминации, колонизация определяется как множественные положительные ликворные культуры и (или) визуализация микробов при окраске по Граму на фоне нормального профиля ликвора и отсутствия других, за исключением лихорадки, клинических признаков [29, 132]. По другой версии, колонизация подозревалась в случае двух или более

последовательных положительных посевов ликвора с выделением одинакового патогена и отсутствием у больного клинических симптомов воспаления [205].

В тех исследованиях, в которых для постановки диагноза НМ использовались не только микробиологические, но и клинические и лабораторные критерии, частота выявления позитивной культуры ликвора была различной: от 10,4% [49] - 24,8% [269], до 96% [172]. Информацию о 25-27% положительной культуре ликвора среди всех пациентов с диагнозом НМ дали в своих работах Blomstedt в 1985 году и Moorthy в 2013 году [34, 155]. По версии авторов, причиной низкой частоты высевоов могла стать как практика широкого профилактического применения антибиотиков [49], так и истинное отражение бактериального профиля на фоне строгой приверженности политике консервативной периоперационной антибиотикопрофилактики [155]. Действительно, в литературе есть данные, что использование антимикробной терапии до забора образца ликвора снижает частоту положительной культуры до 40-50% [208]. Даже без применения антибиотиков оказалось, что до 70% клинически подозрительных на НМ случаев имеют отрицательные микробиологические посевоы [125]. Именно к этим ситуациям относится термин так называемого асептического менингита: по сути, клинически и лабораторно аналогичного НМ состояния, но без положительных микробиологических результатов исследований ликвора. Использовать стандарты CDC в качестве надежных клинических критериев для различия асептического воспаления и истинной инфекции оказалось невозможным [45]. При прицельном исследовании ликвора пациентов с асептическим менингитом методом ПЦР было обнаружено, что в ряде случаев несмотря на отсутствие высевоа при классическом посевое на питательные среды, получена положительная реакция на микробную ДНК. Это позволило авторам сделать вывод, что, по крайней мере, в некоторых случаях послеоперационные «асептические» менингиты обусловлены нозокомиальным попаданием бактерий во время операции [59]. Таким образом,

подчеркивается необходимость комплексного клинико-лабораторного подхода к постановке диагноза НМ.

### **1.5.2 Воспалительные изменения ликвора**

Воспалительные изменения ликвора являются основой в диагностике НМ. Предположить наличие инфекционного процесса можно уже на этапе визуальной оценки ликвора. Макроскопически ликвор может быть мутным, содержать различные примеси или хлопья [242]. Однако наличие прозрачного светлого ликвора не исключает возможного воспаления. Основные этапы ликвородиагностики включают: микроскопическое (определение форменных элементов - цитоза) и биохимическое исследования (определение концентрации общего белка и глюкозы в ликворе) [2].

#### ***Количество лейкоцитов***

Правильная оценка общего количества и дифференцировки клеток является ключевым элементом ликворной диагностики. Повышенное количество клеток обеспечивает наиболее ценную информацию по развитию патологических процессов в центральной нервной системе, хотя их нормальные величины полностью не исключают каких-либо заболеваний [223]. Общее количество клеток преимущественно отражает число лейкоцитов. Оценка неокрашенных клеток позволяет различать клетки с ядром и без (соответственно: лейкоциты и эритроциты), что имеет важное значение, так как эритроциты не должны ложноположительно увеличивать общий цитоз ликвора [223].

При стандартных исследованиях используются разные единицы измерения цитоза в ликворе: количество клеток в камере (Фукса-Розенталя, Горяева), в 1 мкл (или 1 мм<sup>3</sup>), в 1 л [2, 223]. Подсчет количества лейкоцитов в 1 мкл является наиболее востребованным в тематических работах, а также наиболее ранним: он встречается в исследованиях, датированных серединой 20 века [24, 142].

«Классическими» критериями при бактериальных инфекциях ЦНС являются повышение количества лейкоцитов (плеоцитоз) [271], и увеличение числа полиморфноядерных нейтрофилов >50% [146], вплоть до 80-95% [175, 242], хотя у ~10% пациентов с острым бактериальным менингитом в ликворе преобладают лимфоциты [242, 246]. Превалирование лимфоцитарного цитоза возможно у иммунокомпромитированных пациентов, а также в случае забора ликвора на фоне уже проводимой антибактериальной терапии [246]. Особенностью обсуждаемого критерия является то, что границы повышения количественных величин цитоза варьирует в широких рамках. Нормальными считаются значения до 4 [223] или до 15 [56] клеток в мкл (данные приведены для люмбального ликвора у взрослых), большие значения являются патологией [223]. «Практические рекомендации по ведению бактериальных менингитов» (Tunkel и соавт., 2004) предлагают средний диапазон в 1000-5000 клеток в 1 мкл, хотя признают, что эти рамки могут быть гораздо шире: от 100 до 10,000 клеток в мкл [45, 242]. Самое низкое абсолютное количество лейкоцитов в ликворе, которое мы встретили в тематической литературе, было предложено Meredith и соавт. (>5 клеток в мкл) [150] и Mayhall и Sundbarg и соавт. (>11 клеток в мкл) [146, 225]. В своей довольно ранней работе Mayhall и соавторы пришли к выводу о достоверной зависимости между диагнозом менингита и развитием плеоцитоза. Однако эта зависимость не была абсолютной: 4 из 19 пациентов с подтвержденным дренаж-ассоциированным менингитом не имели повышения цитоза ликвора [146]. На отсутствие плеоцитоза при подтвержденном положительном высеве указывали и другие авторы в разные периоды времени [18, 150]. Считается, что чаще всего это наблюдается у пациентов пожилого возраста, новорожденных, у пациентов, имеющих онкологический анамнез, страдающих сахарным диабетом или иммуносупрессией (в том числе, на фоне кортикостероидной терапии) [76]. Однако на практике случаи возникновения бактериального менингита без или с минимальным ликворным ответом довольно редки, и клинические исходы подобных реакций до конца не ясны [18]. Возможно,

именно отсутствие четких границ нормы - патологии при интерпретации цитоза ликвора, или возможность минимального клеточного ответа на ранних стадиях инфекции позволили некоторым авторам называть данный критерий полезным для диагностики НМ, но низко чувствительным и специфичным [146, 205, 245]. Обобщенно можно сказать, что появление плеоцитоза в ликворе наиболее вероятно отражает истинную инфекцию, однако его отсутствие достоверно не исключает диагноз НМ [150].

Интересен факт, озвученный в работе Brown и соавт., утверждающий, что если образец ликвора получен в течение 12 часов после появления симптомов, количество лейкоцитов в нем может быть низким или в пределах нормального диапазона. Повторное исследование через 24 часа, как правило, выявляет заметное увеличение цитоза ликвора [41].

Интерпретация количества лейкоцитов в ликворе особенно затруднена у пациентов, перенесших внутрижелудочковое кровоизлияние [29, 245]. Для пациентов с геморрагическими осложнениями была предложена специальная формула с определением, так называемого, клеточного индекса (Формула 1) [181]. Его расчет основан на гипотезе о том, что кровоизлияние в желудочки приводит к дилуции ликвора кровью. Следовательно, элементы крови (эритроциты и лейкоциты) должны распределяться в ликворе в той же пропорции, что и в периферической крови [29]. Любое изменение количества лейкоцитов в ликворе теоретически может быть обнаружено расчетом отношения количества белых форменных элементов ликвора к красным к соответствующему соотношению в периферической крови. В идеале у пациентов с вентрикулярным кровоизлиянием и отсутствием системного воспаления или инфекции в ликворе этот показатель должен быть равен 1 [181].

Клеточный индекс\* =

$$\frac{\text{лейкоциты ликвора (мм}^3\text{)} \div \text{эритроциты ликвора (мм}^3\text{)}}{\text{лейкоциты крови (мм}^3\text{)} \div \text{эритроциты крови (мм}^3\text{)}} \quad (1.1)$$

Однако диагностическая точность вычисления клеточного индекса до конца не ясна [45, 205, 245]. В литературе предложен еще один вариант коррекции подсчета цитоза ликвора при наличии там крови: путем вычитания одного лейкоцита на каждые 1000 эритроцитов в ликворе [160].

Большинство исследователей при подозрении на НМ рекомендует проведение пациенту компьютерной томографии (КТ) перед выполнением люмбальной пункции [242, 245, 271]. Методы нейровизуализации позволяют оценить размеры желудочковой системы и заподозрить дисфункцию шунта, ликворею, а также наличие отека мозгового вещества или гематомы с риском дислокации [45, 245]. В рекомендациях общества инфекционных болезней Америки (Infectious Diseases Society of America, IDSA) сформулировано, что если пациент не старше 60 лет, не имеет в анамнезе заболеваний ЦНС, новых эпизодов судорог ( $\leq 1$  недели), иммунодефицитного состояния или специфического патологического неврологического дефицита, люмбальная пункция должна быть сделана немедленно [242]. Но если по какой-либо причине выполнить пункцию в кратчайшие сроки не возможно, антибактериальная терапия должна быть назначена при первых подозрениях на бактериальный менингит [45, 242].

### ***Исследование концентрации глюкозы в ликворе для диагностики НМ***

Глюкоза активно транспортируется из крови в ликвор специфическим переносчиком, в первую очередь, GLUT1 (активный транспорт). В присутствии инфекционного процесса происходит усиление анаэробного метаболизма глюкозы, в ходе которого образуется молочная кислота и снижается рН [145]. Определение концентрации глюкозы в ликворе, коэффициента отношения концентрации глюкозы в ликворе к глюкозе в крови ( $CSF/S_{Glu}$ , англ.) и концентрации лактата в ликворе является частью принятого клинического обследования, дающего возможность верифицировать анаэробный метаболизм глюкозы в ЦНС [239]. Так как конечным продуктом этого метаболизма является лактат, и существует



обратная связь между содержанием лактата в ликворе и соотношением глюкоза ликвора/глюкоза крови, оба параметра могут использоваться для тех же диагностических целей [239].

Метаболические нарушения, выявившиеся при бактериальном менингите снижение концентрации глюкозы в ликворе параллельно с лактацидозом, были впервые отмечены в 1917 году Levinson и доказаны позднее в работе Killian (1926 год) [107, 127]. В течение довольно длительного периода времени причиной уменьшения концентрации глюкозы в ликворе (гипогликоррагии) считали гликолитический эффект микроорганизмов [180]. Однако проводимые эксперименты как *in vitro*, так и *in vivo* показали, что одни только микробы не были ответственны за данный процесс, и что в него активно вовлекались лейкоциты [79, 85, 180], причем полиморфноядерные лейкоциты утилизировали глюкозу более быстрыми темпами, чем лимфоциты [113, 180]. В дополнении к пониманию всех составляющих процесса метаболизма глюкозы в ЦНС было доказано влияние нарушенной проницаемости ГЭБ, возникающей на фоне церебральной гипоперфузии, на транспорт глюкозы из крови, в частности, из-за ингибирования работы специфических переносчиков [85]. Снижение содержания глюкозы в эксперименте в моделях на животных было обнаружено и в интерстициальной жидкости головного мозга, причем различия оказались менее выраженными, чем для лактата, и достигли статистической значимости только в коре [85].

Гипогликоррагия является важным диагностическим критерием НМ, подтверждающим его бактериальную этиологию [242, 245]. В отличие от колебания цитоза и концентрации белка в ликворе в послеоперационном периоде, гипогликоррагия без менингита в первую неделю после вмешательства встречается редко [142]. Это позволило выделить данный критерий как один из наиболее надежных при верификации диагноза НМ [88]. Большая выраженность гипогликоррагии может иметь и прогностическое значение: в группе пациентов с

грамотрицательными менингитами концентрация глюкозы в ликворе была достоверно ниже у умерших, чем у выживших пациентов [141].

Существуют рекомендации, согласно которым концентрация глюкозы в плазме и в цельной крови, несмотря на имеющиеся небольшие различия, может использоваться как взаимозаменяемая, в то время как сыворотку для данных целей не берут (в ходе приготовления в ней снижается концентрация глюкозы) [239]. Приводимые границы показателя варьируют, и могут быть выражены в абсолютных величинах концентрации глюкозы в ликворе: менее 40 мг/дл (это ~2,2 ммоль/л), 40 мг%, 50 мг/100 мл [45, 88, 142, 242, 271]. Или в виде соотношения содержания глюкозы в ликворе к глюкозе в плазме крови ( $CSF/S_{Glu}$ ), при этом пара ликвор-кровь берется в то же самое время, так как концентрация глюкозы в ликворе зависит от ее концентрации в крови [239]. Указанный коэффициент должен быть не менее 0,4 [239, 242, 271] или не менее 0,5-0,6 [38, 56, 94, 124, 175]. При этом чувствительность определения соотношения глюкозы в ликворе к глюкозе в крови достигает 80%, в противовес 50-60%, которые наблюдаются при ориентировании только на абсолютное содержание глюкозы в ликворе [242, 271].

Несмотря на широкое распространение и длительное применение, рекомендации CDC и Европейской федерации неврологических обществ, уровень доказательности предлагаемых значений коэффициента  $CSF/S_{Glu}$  довольно низок [56]. Одной из причин большого разброса показателей, вероятно, является включение в различные исследования пациентов с различной концентрацией глюкозы в крови. Как известно, соотношение  $CSF/S_{Glu}$  уменьшается при повышении концентрации глюкозы в крови нелинейным образом [94]. На сегодняшний день большинство авторов используют среднее значение или медиану в качестве нормального коэффициента  $CSF/S_{Glu}$ , и эти показатели основаны на сравнении различных когорт пациентов, включающих, как минимум, одну группу с неврологической патологией, а не на нормальной популяции больных [94].

В 2012 г были опубликованы результаты 15-тилетнего наблюдения, целью которого было определить возраст-зависимые эталонные значения для концентрации глюкозы в ликворе, соотношения коэффициента  $CSF/S_{Glu}$  и концентрации лактата в ликворе для надежной интерпретации результатов в клинической практике [124]. Оказалось, что наиболее низкие показатели концентрации глюкозы в ликворе и соотношения концентрации глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови (до 0,36) наблюдались у детей в период новорожденности и до 6 мес. С 6-месячного возраста, в подростковый период и во взрослом состоянии (до 60 лет) коэффициент  $CSF/S_{Glu}$  не опускался ниже 0,43 [124]. При этом гипогликемия была связана с увеличением соотношения  $CSF/S_{Glu}$ , а гипергликемия лишь незначительно его уменьшала. При проведении данного масштабного исследования авторами были исключены все пробы ликвора пациентов нейрохирургического профиля и пациентов ОРИТ, а также пробы с повышенным содержанием эритроцитов, лейкоцитов и белка, таким образом, максимально уменьшено влияние нейрохирургической патологии или воспаления на повозрастные эталонные значения показателей ликвора [124]. В другой работе была найдена зависимость коэффициента  $CSF/S_{Glu}$  от концентрации глюкозы в крови. Negeи и соавт. обобщили данные за 17-тилетний период о более чем 20 тыс. парных проб ликвор-кровь, исключив из анализа ликвора с повышенным содержанием эритроцитов, лейкоцитов ( $>15/3$ ) и белка. По сути, это были пробы ликвора пациентов с энцефалопатиями, деменцией, инсультами, эпилепсией, диабетом и подобными состояниями. Как и в предыдущей работе, в этом исследовании исключались больные с инфекциями ЦНС или кровоизлияниями [94]. Авторам удалось показать, что коэффициент  $CSF/S_{Glu}$  обратно коррелирует с концентрацией глюкозы в крови нелинейным образом, и в случае диабетического нарушения обмена веществ, может опуститься ниже 0,4. Были сделаны выводы, что пограничные значения для нормального соотношения концентрации глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови определяются как: 0,5 для пациентов с

концентрацией глюкозы в сыворотке <100 мг/дл (<5,5 ммоль/л), 0,4 - для глюкозы 100-149 мг/дл (5,5-8,2 ммоль/л), и 0,3 - для концентрации глюкозы в крови  $\geq 150$  мг/дл ( $\geq 8,3$  ммоль/л) [94]. Таким образом, приведенные возрастные и метаболические особенности важно учитывать при интерпретации ликворных изменений, чтобы избежать неверного понимания результатов [94, 124, 239].

### *Исследование концентрации лактата в ликворе для диагностики НМ*

Лактат поступает в ликвор из ЦНС и крови. В головном мозге лактат вырабатывается глиальными клетками, главным образом, астроцитами, и аэробно метаболизируется нейронами [239]. Небольшое количество лактата продуцируется эндотоксин-стимулированными лейкоцитами [64]. Бактериальные патогены сами также могут продуцировать лактат, но его количество мало (до ~10% от общего объема лактата ликвора у пациентов с бактериальным менингитом) [125].

Первые доступные литературные источники, указавшие на связь между повышением лактата в ликворе и воспалением в ЦНС, относятся к началу 20 века, когда было замечено и доказано (Levinson, 1917), что снижение рН спинномозговой жидкости при менингококковом менингите связано с накоплением в ней молочной кислоты (Killian, 1926) [107, 127]. Несмотря на почти столетнюю историю изучения динамики показателей ликвора в условиях воспаления, механизмы этих явлений оказались неоднозначны. В отличие от глюкозы, концентрация которой в ликворе прямо зависит от концентрации в крови, лактат является уникальным метаболитом, который вырабатывается по большей части в ЦНС, где и остается, так как имеет очень низкую скорость проникновения через ГЭБ. Таким образом, концентрация лактата в крови не отражает его концентрацию в ликворе, поэтому при оценке концентрации молочной кислоты в ликворе знания ее концентрации в крови не требуется [25, 56, 85, 125, 145, 200, 239].

Лактат существует в двух изомерах: L и D, при этом концентрация L-молочной кислоты абсолютно превалирует (до 99%). L-лактат представляет собой

конечный продукт анаэробного метаболизма глюкозы, поэтому именно этот изомер играет важную роль в повседневном анализе ликвора [239]. Транспорт лактата, также как и глюкозы в ЦНС, осуществляется при помощи специфического переносчика монокарбоксилата (МСТ), активность которого зависит от градиента рН через клеточную мембрану: подкисление внутриклеточной среды способствует высвобождению лактата, а чрезмерная его выработка (в частности, в условиях гипоксии) приводит к выведению его из клетки даже против  $H^+$  градиента [25]. Есть мнение, что именно особенности функционирования МСТ-переносчика обуславливают постоянство концентрации лактата в ликворе в независимости от его содержания в крови [25, 56, 239]. В экспериментальной работе Guerra-Romero L. и соавт. при определении эволюции метаболических изменений внутри ЦНС на модели пневмококкового менингита с использованием микродиализа было доказано, что на концентрацию лактата в веществе мозга не влияли ни искусственный системный лактацидоз, ни повышение содержания лактата в ликворе. Параллельно отмечалось снижение коэффициента  $CSF/S_{Glu}$  и уменьшение кортикальной концентрации глюкозы. Исследование подтвердило, что именно головной мозг является местом анаэробного гликолиза при развитии менингита [85].

Стабильность содержания лактата в спинномозговой жидкости (СМЖ) зависит от содержания в ней лейкоцитов, эритроцитов и патогенов. Эритроциты в ликворе приводят к значительному увеличению концентрации лактата, особенно под воздействием воздуха. Это надо учитывать при оценке ликвора, контаминированного кровью [239]. Однако есть экспериментальные работы, в которых попадание крови в ликвор было моделировано путем ее добавления к образцам нормальной СМЖ, и содержание лактата в этих пробах значимо не увеличивалось [31]. Что же касается содержания лейкоцитов и патогенов в ликворе, то их влияние на количество лактата также спорно: лактацидоз был найден и в ситуациях с низким цитозом ликвора, и в отсутствии патогена [64, 125].

В 1988 г коллектив немецких исследователей провел работу, целью которой было определить соотношение между количеством клеток в СМЖ, их типом и концентрацией лактата в ликворе [113]. Оказалось, что различные типы клеток ликвора демонстрируют существенные различия в выработке лактата. Минимальное количество молочной кислоты продуцируется лимфоцитами. Гранулоциты, моноциты и активированные макрофаги способны повысить метаболизм глюкозы в ликворе в 10 (гранулоциты) - 100 (макрофаги) раз от исходного уровня, в зависимости от их функционального состояния. В этих условиях 80-95% глюкозы подвергается анаэробному превращению до лактата, который диффундирует из цитоплазмы в межклеточное пространство. Красные клетки крови имеют анаэробный обмен веществ, но их вклад в общий лактат ликвора незначителен. Выявленные отличия в энергетическом метаболизме между различными типами клеток наводят на мысль, что композиция клеточной «картины» ликвора может влиять на содержание молочной кислоты в СМЖ [113].

Другая из существующих гипотез - сдвиг метаболизма от аэробного в сторону анаэробного гликолиза, с повышением концентрации лактата в тканях головного мозга на фоне церебральной гипоперфузии, возникающей при различных состояниях [64, 125]. Таким образом, гиперлактатемия не является высокоспецифичным критерием бактериальных инфекций ЦНС, она наблюдается при многих неврологических заболеваниях, в частности, при метаболических энцефалопатиях, эпилептических приступах, аутоиммунных энцефалитах и вирусных инфекциях. Отмечено, что злокачественные опухоли головного мозга (глиобластомы) и церебральные метастазы также могут вызывать умеренное (2,7-3,5 ммоль/л) или даже значительное (>4,0 ммоль/л) увеличение концентрации лактата в ликворе [239].

Но в ситуациях, когда круг поиска существенно сужается, как например, в послеоперационном периоде у нейрохирургических больных с подозрением на НМ, определение содержания лактата в ликворе может рассматриваться в качестве

вспомогательного теста, благодаря своей простоте, точности и скорости [83, 125, 145, 200].

Концентрация молочной кислоты возраст-зависимая, ее нормальные величины 1,0-2,7 ммоль/л, с минимальными значениями показателя в детском возрасте (1-15 лет), и максимальными после 50 лет [124, 239]. Однако в большинстве работ верхней границей нормы концентрации лактата в ликворе считается 3,5 ммоль/л [56, 239].

Средние значения концентрации лактата в ликворе в работе Grille и соавт. оказались достоверно выше у пациентов с подтвержденным НМ (выделение культуры из ликвора или окраска микробов по Граму) и с предположительным НМ (нет положительного посева или микробов при окрашивании по Граму, но цитоз ликвора  $> 1000$  кл/мкл, с  $> 50\%$  нейтрофилов), чем у больных, у которых данный диагноз был исключен. Лактат ликвора оказался полезным маркером для верификации постнейрохирургических менингитов, превосходящим другие принятые биохимические и цитологические критерии. В данном исследовании хорошую диагностическую ценность показали ликворный цитоз и содержание белка, а концентрация глюкозы в ликворе и коэффициент  $CSF/S_{Glu}$ , напротив, демонстрировали низкую диагностическую ценность [83]. Авторами было предложено значение концентрации лактата в ликворе в 5,9 ммоль/л как «точки принятия решения» о назначении антибактериальной терапии до получения бактериологического подтверждения: при величине  $>5,9$  ммоль/л она назначается незамедлительно, при лактате  $<5,9$  ммоль/л возможно ждать данных посева ликвора [83].

Указанная граница концентрации лактата в ликворе оспаривается другими работами, предлагающими более низкие значения, в частности, 4 ммоль/л, позволяющие достигать высокой чувствительности метода в комплексной диагностике постнейрохирургических бактериальных менингитов [125, 145, 200].

Немаловажный аспект, касающийся любой диагностической процедуры: целесообразность определения концентрации лактата снижается при использовании всех без разбора образцов ликвора: как пациентов с постнейрохирургическими менингитами, так и пациентов, у которых менингит не подозревается. В тех исследованиях, в которых тест лактата ликвора был применен направленно, при клиническом подозрении на НМ, его ценность заметно возрастает [125]. А вот предварительное назначение антибактериальной терапии снижает клиническую точность метода [200].

### *Исследование концентрации белка в ликворе для диагностики НМ*

Определение концентрации общего белка ликвора считается довольно грубым инструментом в экстренной диагностике для оценки функции гематоликворного барьера, способного нарушаться при разных состояниях, в том числе, при бактериальных менингитах [240]. Интерпретация количества белка в ликворе затруднена рядом независимых факторов, влияющих на этот показатель: индивидуальной концентрацией протеина в крови, объемом пробы ликвора, интратекальным синтезом белковой фракции (IgG, A, M) [56, 191, 240]. Считается, что общий белок повышен у ~80% пациентов с лептоменингеальными метастазами [56]. Также на показатель влияет загрязнение пробы ликвора кровью или гемолиз, что необходимо учитывать при интерпретации результатов [191].

Установлено, что концентрация общего белка в ликворе увеличивается по направлению от желудочков головного мозга к люмбальному пространству, это соотношение равно примерно 1:2,5 [240]. Белковый показатель ликвора является возраст-зависимым: у новорожденных концентрация белка высокая, она постепенно уменьшается в течение первого года жизни, и поддерживается на низких значениях в детстве. У взрослых концентрация протеина в ликворе увеличивается с возрастом [56]. Существует значительный разброс по концентрации белка, приводимый в литературе: нормальные значения составляют



от 150-450 мг/л до 500-600 мг/л [56, 240, 242]. Гнойный менингит является примером значительного увеличения концентрации общего белка: >1000 мг/л [240], 0,4 - 4,4 г/л [56]. Однако зачастую определению количества протеина в ликворе отводится роль не показательного теста для диагностики НМ [231].

Для оценки целостности барьера кровь-ликвор также может использоваться отношение концентрации альбумина в ликворе к его содержанию в крови ( $Q_{alb}$ ). Этот коэффициент не зависит от интратекального синтеза белка, корректируется для концентрации альбумина в плазме, и является составной частью формулы интратекального синтеза иммуноглобулина [56]. Однако убедительных данных о преимуществе коэффициента  $Q_{alb}$  по сравнению с концентрацией общего белка в ликворе, для оценки функции гематоликворного барьера в больших когортах пациентов, нет [56].

Таким образом, для верификации НМ необходимо проведение специфических и неспецифических методов ликвородиагностики, чувствительность и специфичность которых неоднозначна и зависит от ряда факторов. В принятый стандартный набор входят: микроскопическое исследование (определение форменных элементов - цитоза), биохимическое исследование (определение концентраций общего белка, лактата, глюкозы в ликворе и соотношения концентрации глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови), а также микробиологическое исследование ликвора (бактериологический посев ликвора на питательные среды и метод бактериоскопии нативного мазка ликвора).

Самыми важными качествами, определяющими надежность теста, являются высокая чувствительность в сочетании с высокой отрицательной прогностической ценностью [218]. К настоящему времени результаты значительного количества исследований НМ показали неоднозначную прогностическую и диагностическую ценность принятых критериев [160, 205, 242]. Определение отклонений от существующих норм ликворного профиля в свете подтверждения нозокомиальных инфекций ЦНС остается трудной задачей [198]. Величины цитоза ликвора,

глюкозы и белка у пациентов с инфекцией могут быть очень близки к таковым без нее [205]. Поэтому не существует единственного достоверного диагностического и прогностического показателя среди наиболее часто исследуемых параметров ликвора [45, 218] как, впрочем, и среди их комбинаций [1 25, 205].

### **1.5.3 Системные воспалительные маркеры крови**

Появление в клинической практике биомаркеров для диагностики бактериальной септической реакции, таких как С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) обеспечило клиницистов новыми возможностями в верификации инфекционных осложнений и коррекции антибактериальной терапии [250].

Согласно стандартам центров CDC, в качестве основных критериев диагностики НМ используются преимущественно патогмоничные изменения ликвора, за исключением положительного антигенового теста ликвора, крови или мочи, или определения титра антител (IgM, G) в крови, а также выделения микробов из крови [98]. Принятым общим маркерам системной воспалительной реакции в данной классификации роль не отведена, что можно объяснить их неспецифичностью при нозокомиальных инфекциях ЦНС и нечастым развитием сепсиса при НМ. Диагностика интракраниальных инфекционных осложнений у пациентов ОРИТ является вдвойне трудной задачей, так как нейрохирургические пациенты имеют высокий риск развития инфекций из других источников: эндокардитов, пневмоний, инфекций мочевыводящего тракта, инфекций кровотока. Кроме этого, сама патология: тяжелая ЧМТ, субарахноидальное кровоизлияние (САК), или ряд неотложных состояний: операция, острый респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность (ПОН), кардиогенный шок и др. влияют на концентрацию воспалительных маркеров в крови [30, 135]. Поэтому порой невозможно отличить, к чему относятся высокие

концентрации воспалительных маркеров: к предшествующему неинфекционному состоянию или к активной инфекции [135].

По данным литературы, среди воспалительных изменений крови при менингитах чаще всего наблюдается повышение количества лейкоцитов, СРБ, а также ПКТ [208, 242].

СРБ, синтезирующийся в печени и секретирующийся в течение 6 ч после острой воспалительной реакции, является одним из часто измеряемых показателей у пациентов с бактериальными менингитами. Значительная часть работ посвящена внебольничным бактериальным менингитам, а также диагностической дифференцировке между бактериальным и асептическим менингитом [78, 218, 242]. При этом С-реактивный белок определяется как в сыворотке, так и в ликворе [78]. Полученные данные показали, что тест имеет хорошую диагностическую ценность для различия пациентов с бактериальными и вирусными менингитами [218, 242]. Нормальные величины СРБ имеют высокую отрицательную прогностическую ценность в диагностике бактериального менингита [242]. Поэтому определение СРБ может быть полезным в случае ликворных изменений, характерных для бактериального менингита, однако в качестве изолированного диагностического маркера, а также для принятия решения о назначении антибактериальной терапии менингита он не рекомендуется [242].

Повышение концентрации прокальцитонина в крови было изучено в свете дифференциальной диагностики между бактериальным и вирусным менингитами [163], где его чувствительность для подтверждения бактериального менингита составила 94%, а специфичность 100% [77]. У взрослых концентрация ПКТ в сыворотке  $>0,2$  нг/мл имела чувствительность и специфичность до 100% [252]. Однако, так как измерение концентрации ПКТ в сыворотке не всегда доступно в клинических лабораториях, рекомендации по его использованию на данный момент отсутствуют [242]. В последнее время появились работы, посвященные исследованию концентрации ПКТ в ликворе. Они направлены на оценку

диагностической ценности ПКТ ликвора как нового маркера в верификации постнейрохирургических бактериальных менингитов [128]. Количество этих работ еще невелико и данный показатель ликвора требует дальнейшего изучения [241].

Интерпретация повышения количества лейкоцитов в периферической крови при менингитах в литературе представлена довольно ограниченно [40]. Этот показатель был учтен в ряде работ, однако значимого влияния на процесс диагностики НМ он не оказал в силу своей неспецифичности [146, 198]. Кроме этого, доказать достоверную зависимость между лейкоцитозом и менингитом не удалось, что было связано с наличием у пациентов инфекций других локализаций [146].

Таким образом, для верификации диагноза НМ обязательным условием является оценка ликвора. Получение культуры ликвора считается «золотым стандартом» для диагностики, позволяющим к тому же получить чувствительность возбудителя и оптимизировать антибактериальную терапию. Определения клеточного состава ликвора, концентраций глюкозы и лактата в ликворе являются дополнительными диагностическими маркерами, позволяющими помочь в установлении диагноза менингита. Повышение количества лейкоцитов, СРБ, а также ПКТ в крови не должны использоваться в качестве изолированных диагностических маркеров при верификации НМ [40, 242].

#### **1.5.4 Как можно расширить диагностику НМ?**

*Выявление генетических маркеров бактериальных возбудителей менингита методом полимеразной цепной реакции*

Внедрение технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР) в 1985 г произвело настоящую революцию в клинической медицине. Метод ПЦР стал важным элементом в диагностике инфекций, превратившись в быстрый и простой в использовании подход. В контексте диагностики бактериального менингита

данный метод доступен в течение последних 2 десятилетий [221]. Метод ПЦР ликвора обладает рядом преимуществ перед прямой микроскопией и стандартным получением бактериальной культуры. Во многих случаях прямая микроскопия может быть отрицательной, а для получения культуры возбудителя, как правило, требуется более 48 ч [221]. Рост микробов также может отсутствовать по причине предшествующей антибактериальной терапии или занимать более продолжительное время для медленно растущих видов. Результаты ПЦР обычно доступны в течение 24-36 ч [26, 221]. ПЦР способна обнаруживать даже малое количество микробной ДНК, не зависимо от темпа роста возбудителя и проводимой антибактериальной терапии [26]. Значительная часть работ посвящена использованию метода ПЦР в диагностике внебольничных менингитов [26, 40, 221, 259]. Чувствительность ПЦР к основным возбудителям внебольничных менингитов (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*), по некоторым данным, достигает до 90-100% [40]. Vaspina и соавт. в серии наблюдений пациентов с диагнозом острого бактериального менингита выделили культуру возбудителя из ликвора у 17,5% больных, в то время как молекулярный тест на основе ПЦР позволил диагностировать возбудитель в ликворе у 59,6% пациентов [26]. Welinder-Olsson и соавт., сравнившие методы ПЦР и получение бактериальной культуры в диагностике внебольничных менингитов, в качестве несомненного преимущества ПЦР показали возможность быстрого обнаружения небольшого количества бактерий в ликворе, даже в их нежизнеспособном виде. Последнее существенно при начале эмпирической антибактериальной терапии до получения пробы ликвора. Однако и ПЦР, и стандартный культуральный метод дают ложноположительные результаты при наличии бактериального загрязнения ликвора [259]. На этот недостаток метода ПЦР указывается и в работах, посвященных диагностике случаев нозокомиальных менингитов, в частности, дренаж-ассоциированных менингитов [80, 245]. Обнаружение ДНК патогенов у пациентов в отсутствие дренаж-ассоциированного

менингита может свидетельствовать о колонизации устройства или потенциальных случаях загрязнения. Отсутствие четкой дифференциации между этими состояниями и истинной инфекцией, ограничивает клиническое применение мультиплексных ПЦР-тестов. Кроме этого, панель ПЦР-тестов должна быть оптимизирована с учетом ожидаемого спектра возбудителей НМ в условиях конкретного клинического стационара. Несмотря на отсутствие выделения культуры возбудителя из ликвора, с помощью ПЦР-тестов удалось обнаружить патоген в ликворе в 29% случаев вероятного менингита в исследовании Gordon и соавт. [80], и в почти половине случаев в исследовании Banks [21]. Таким образом, в сочетании с данными клинической и ликворной диагностики, в том числе, «золотым стандартом» - получением культуры возбудителя, методы ПЦР улучшают современную диагностику НМ, могут помочь в разграничении состояний колонизации, загрязнения или инфекции, а также в контроле эффективности антибактериальной терапии [80]. С 2017 г методы ПЦР ликвора являются одними из основных диагностических критериев нозокомиальных менингитов и венитрикулитов, наряду со стандартными культуральными методами, по версии центров CDC [241].

## **1.6 Асептический менингит**

Встречаемый в тематической литературе термин «асептического менингита» при более подробном изучении оказался не однозначным. Под асептическим менингитом авторы понимали: вирусный менингит при его сравнении с бактериальным, наличие воспалительных изменений ликвора при отсутствии положительного посева ликвора, а также «синдром задней черепной ямки» [46, 70, 138, 198, 268]. Сообщаемая в ряде работ высокая частота встречаемости асептического послеоперационного менингита (до 60-75%) заставляет более углубленно изучить данную проблему [268]. Считается, что концепция послеоперационного асептического менингита была впервые описана Кушингом в

1925 г, однако похожий случай из практики привел Bailey в 1924 г [53, 70]. К 40-м годам в медицине накопилась серия наблюдений острого послеоперационного асептического менингита, 21 эпизод из которых были обобщены Finlayson в 1941 году [70]. Инцидентность составила 1,6% на 1200 краниотомий. В клинике отмечались все признаки бактериального менингита: лихорадка, ригидность затылочных мышц, головная боль, спутанность сознания. Несмотря на наличие в ликворе полиморфноядерных лейкоцитов, он оставался стерильным, вирусную природу воспаления также доказать не удалось. Высказанные в тот период времени предположения о патогенезе развития асептического менингита оказались близки к современным суждениям и были представлены следующим образом: если после операции (например, удаления опухоли), полость заполнялась кровяным сгустком, то продукты его деградации с высоким содержанием белка попадали в субарахноидальное пространство и вызывали воспалительную реакцию. Данная концепция нашла подтверждение и в экспериментальных работах на животных [70]. Отличительной особенностью асептического менингита являлась высокая частота его развития у пациентов, в том числе, детского возраста, перенесших интрадуральное хирургическое вмешательство в проекции структур задней черепной ямки (ЗЧЯ), отсюда название - «синдром ЗЧЯ» [46, 198]. Хотя есть данные, что 50% пациентов были оперированы по поводу патологии другой локализации [198]. Часто воспалительная реакция сопровождалась недавней отменой или снижением дозы стероидных препаратов [198]. В более поздних сериях собственных наблюдений Carmel и соавт. сообщили об уменьшении частоты возникновения асептического менингита с 70% (данные за 1960-70 гг) до 30% (1990-е). Авторы выделили два фактора, которые, по их мнению, не являясь абсолютно эффективными в предупреждении развития данного осложнения после хирургии в области ЗЧЯ, наиболее вероятно явились причиной снижения заболеваемости: это адекватное закрытие твердой мозговой оболочки (ТМО) и высокие дозы стероидных гормонов [46]. В ранних работах в качестве мер

профилактики также упоминались: тщательный интраоперационный гемостаз и предотвращение соединений с субарахноидальным пространством [70].

Безусловно, до конца механизмы развития асептического воспаления остаются неясными [268]. Очевидно, что пациенты, недавно перенесшие нейрохирургическое вмешательство, внутрижелудочковое или субарахноидальное кровоизлияние будут иметь отличный от нормального состав ликвора [29, 45, 205]. Химическое раздражение в результате присутствия опухолевых антигенов, крови или деградации продуктов ее распада в ликворе приводит к локальной воспалительной реакции, сопровождаемой изменением содержания глюкозы и белка в спинномозговой жидкости и повышением цитоза [268]. По мере резорбции крови в ликворе асептический менингит разрешается, и ликворные изменения нормализуются. Таким образом, в отличие от истинного бактериального нозокомиального менингита, при асептическом воспалении в динамике ожидается улучшение параметров СМЖ [205]. По мнению большинства авторов, асептический менингит клинически протекает более благоприятно, с меньшей интоксикацией и частотой летальных исходов [46, 70, 268].

Дифференциальная диагностика между асептическим и бактериальным менингитами остается непростой задачей. Используются стандартные наборы ликвородиагностики, включающие бактериологические и бактериоскопические методы, определение цитоза, концентраций глюкозы, лактата, протеина в ликворе, соотношения концентраций глюкозы в ликворе к глюкозе в крови, а также изменения неврологического статуса и выраженность лихорадки.

Клинические, в том числе, неврологические изменения в ряде исследований оказались не показательными [41, 198, 268], хотя лихорадка в сочетании с прогрессирующим нарушением сознания больше характерна для бактериального менингита [34, 41, 266]. Для исключения лихорадки «центрального» генеза, обусловленной повреждением ствола мозга или гипоталамуса, некоторые авторы выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) и компьютерную



томографию (КТ) головного мозга всем пациентам с гипертермией и подозрением на асептический менингит [266]. Неоднозначная картина наблюдается и с остальными параметрами. Разница по концентрации глюкозы в ликворе может быть значимой, так как есть данные, что при асептическом воспалении в ликворе она нормальная [266], но это удалось доказать не во всех работах [41, 198, 268]. Отсутствие достоверной разницы в содержании белка в ликворе между группами пациентов с асептическим и бактериальным характером воспаления делает этот критерий нечувствительным. Более показательным может выступать цитоз ликвора, который в ряде исследований оказался достоверно выше у пациентов с бактериальными менингитами [198]. Похожее мнение сложилось и по отношению к лактату ликвора: в своей работе Leib и соавт. сообщили о показательном уровне в 4 ммоль/л, который обладает высокой чувствительностью (0,88), специфичностью (0,98), положительными и отрицательными прогностическими значениями (0,96 и 0,94 соответственно) у пациентов, у которых развивается бактериальный характер инфекции после краниотомии [125]. При сопоставлении бактериального и вирусного менингитов различия в концентрациях лактата в ликворе также более очевидны: при вирусном его величина остается низкой (<2,0 ммоль/л) [46]. Среди других биохимических маркеров, использующихся для дифференциальной диагностики асептического и бактериального менингита, предлагается определение ферритина ликвора и прокальцитонина ликвора и сыворотки крови [138, 139]. Молекула ферритина имеет большую сферическую структуру с высоким молекулярным весом, что не позволяет ей проникать через гематоэнцефалический барьер, поэтому содержание ферритина в СМЖ не зависит от его содержания в крови [139]. Значительное увеличение концентрации ферритина в ликворе может быть связано с увеличением проницаемости, регионального синтеза и его освобождения из воспалительных клеток. Умеренное увеличение концентрации ферритина встречается и при некоторых неврологических расстройствах: цереброваскулярные проблемы, лейкозные

инфильтрации, деменция, воспаление и инфекция [139]. Упомянутая низкая специфичность ферритина не позволила авторам рекомендовать его в качестве раннего теста для дифференциации бактериального менингита от асептического. Что касается определения прокальцитонина, то его концентрация в сыворотке крови выше 0,5 нг/мл имела 100% чувствительность и 100% отрицательное прогностическое значение. Концентрация ПКТ в ликворе в тех же границах имела 100% чувствительность и 90,6% отрицательное прогностическое значение [138]. Обращает на себя внимание тот факт, что эти тесты были выполнены не на популяции послеоперационных нейрохирургических больных [41], это тот вариант, когда термин «асептического» менингита рассматривался в контексте вирусного воспаления что, естественно, не может не отражаться на сравнительных критериях.

Таким образом, в настоящее время не существует подходящих критериев для диагностики асептического менингита, поэтому диагноз должен быть основан на клиническом опыте [266]. Любой нейрохирургический больной, у которого в послеоперационном периоде наблюдается лихорадка и лейкоцитоз, должен быть обследован на предмет возможного развития асептического или бактериального менингита [266].

Самый веский аргумент, позволяющий рассматривать проблему асептического воспаления в прямой связи с нозокомиальными бактериальными менингитами: в большинстве работ, помимо стандартных методов оценки ликвора, не проводились методы усовершенствованной диагностики, в частности, метод ПЦР. Но там, где он использовался, обнаружили крайне интересные факты. В ликворе подавляющего большинства случаев, так называемых асептических менингитов (без подтвержденной позитивной культуры) было выявлено присутствие бактериальной ДНК, что позволило авторам предположить возможную бактериальную природу этих состояний [59, 201, 268]. То, что при асептическом воспалении сигналы были получены только после 25 циклов

амплификации, тогда как у образцов с положительной культурой ликвора - после 20 циклов, может означать наличие в ликворе при асептическом менингите недостаточного для роста количества бактерий [59]. Именно поэтому ряд исследователей рекомендуют рассматривать послеоперационный асептический менингит как бактериальный и лечить его, соответственно, с применением антибиотиков [59, 268]. В целом, эффективность молекулярных методов для определения происхождения менингитов еще предстоит оценить [268].

Обсуждение терапии асептического менингита в литературе указывает на отсутствие консенсуса в этом вопросе [268]. Некоторые авторы рекомендуют рутинное лечение антибиотиками всех случаев менингита, даже без микробиологического подтверждения [59, 201, 268]. В свете первоначальных трудностей в диагностике бактериальных менингитов и смертности, обусловленной отсроченной антимикробной терапией, Британское общество антимикробной химиотерапии рекомендует использовать эмпирическую терапию во всех случаях. Если ликвор остается стерильным, терапию прекращают спустя 2-3 дня [41, 266]. Другой важнейшей стратегией при лечении асептического менингита является системное применение стероидов в высокой дозе, до 15-20 мг дексаметазона 2-3 раза в сутки. Причем уже после первого введения у большинства пациентов значительно уменьшалась выраженность головных болей и лихорадки [266].

Для предупреждения развития асептического менингита предлагается акцентировать внимание на интраоперационных моментах, которые заключаются в: избегании попадания содержимого кист в субарахноидальное пространство, полноценном промывании операционной раны, тщательном восстановлении ТМО, размещении дренажа в эпидуральном пространстве, что позволяет уменьшить скопление ликвора эпидурально и снизить раздражение ТМО [266].

Таким образом, асептический менингит является крайне интересным и неоднозначным состоянием. Принимая во внимание имеющиеся нюансы

терминологии, под его маской может скрываться как вирусный менингит, так и бактериальный постнейрохирургический менингит. Некоторые авторы, опуская термин «асептический менингит», используют обозначение «предполагаемый» или «вероятный» менингит, когда на фоне имеющихся отклонений в биохимии ликвора или цитозе отсутствует его положительная культура [29]. Приверженность стандартам CDC позволяет занять определенную позицию в данной ситуации, так как для этой классификации не существует понятия асептического или «предполагаемого» менингита. Все указанные состояния при наличии определенных критериев попадают под определение НМ, следовательно, подлежат соответствующей антибактериальной терапии.

### **1.7 Особенности клинического течения НМ у нейрохирургических реанимационных больных**

Оценивать клинические проявления НМ достаточно трудно, так как многие схожие симптомы встречаются у пациентов после нейрохирургических вмешательств. Ряд пациентов не способны адекватно сообщать о своих жалобах [126, 142, 157, 159, 205]. Диагностика нозокомиального менингита еще более усложняется у больных в ОРИТ, так как на фоне седации, проведения ИВЛ трудно оценивать динамику неврологического статуса [29, 35, 205]. Поэтому считается, что клиническая манифестация постнейрохирургического бактериального менингита обычно более коварна по сравнению с внебольничным менингитом, для которого характерно довольно яркое начало заболевания [35, 38, 40, 157, 235, 271].

В принятых за основу проведения эпидемиологического наблюдения рекомендациях центров CDC больной с менингитом должен иметь как минимум один из следующих клинических признаков, не связанных с другими причинами: лихорадка выше 38,0, головная боль, ригидность затылочных мышц, менингеальные симптомы, симптоматика со стороны черепно-мозговых нервов (ЧМН) и повышенная раздражительность или возбудимость [98]. Проследим

историю данного симптомокомплекса в процессе изучения проблемы нозокомиальных инфекций ЦНС.

Barrett описывает клинику менингита, вызванного *E. coli.*, как: нарушение сознания (спутанность, развитие комы), положительные менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптом Кернига), головную боль, рвоту, лихорадку [24]. По данным Mayhall при дренаж-ассоциированных менингитах была отмечена корреляция между лихорадкой (подъем температуры выше 38,0) и фактом развития менингита. При этом лихорадка могла возникать как за 48 ч до выявления позитивной культуры ликвора, так и через 48 ч после нее [146]. В исследовании Мансево и соавт. (1986): лихорадка ( $\geq 38,0$ ) встречалась у всех пациентов с менингитами; менингеальная симптоматика и нарушения ментального статуса встречались в подавляющем большинстве случаев (в 80-90%). Развитие коматозного состояния на фоне менингита представлено как крайне неблагоприятный прогностический вариант с высокой смертностью (до 83%) [141]. Выполненная ранее работа Mangi, суммировавшая в общей сложности 61 пациента с грамотрицательными менингитами, из которых 35 постнейрохирургические, также выделила лихорадку как наиболее характерный признак инфекции ЦНС: она встречалась у 94% пациентов в день выделения первого изолята из ликвора [142]. Определенные неврологические осложнения на фоне менингита наблюдались у 64% больных, и прогноз в этой группе оказался достоверно хуже (летальность 61,8% против 22,7% у неврологически сохранных пациентов). Среди неврологических осложнений лидирующее место занимали судороги, далее - развитие коматозного состояния и очаговой неврологической симптоматики [142]. Tang и соавт. исследовали 418 эпизодов острого бактериального менингита у взрослых, развившихся за 17-тилетний период наблюдения, из которых 155 случаев классифицированы как нозокомиальный менингит. По данным авторов, в клинике лидировала триада симптомов в виде: головной боли, лихорадки и (или) ригидности затылочных мышц, которая встречалась у 89,5% пациентов.

Нарушения сознания на начальных этапах диагностики наблюдались у 45,7% больных и судороги у 14,4% [229].

Исследования последующих лет утвердили основные составляющие клинического симптомокомплекса, наиболее патогмоничного для развития НМ. В него вошли: головная боль, ригидность, тошнота, рвота, повышение температуры, изменение психического состояния или угнетение сознания, а также появление нового очагового дефицита [40, 147, 157, 175, 198, 205, 242]. Реже упоминается развитие фотофобии [38, 175]. В качестве классической триады симптомов сейчас чаще называется: гипертермия, ригидность затылочных мышц и нарушение ментального статуса, однако в полном составе она имеет довольно низкую чувствительность для диагностики бактериального менингита, так как встречается только у ~ 40% пациентов [132, 271]. Коматозное состояние и судорожная активность являлись независимыми предикторами летального исхода [271].

В литературе встречаются попытки определения вероятной этиологии менингита по его клинической манифестации, в частности, лихорадка и изменение сознания были названы в качестве основных симптомов инфекции, вызванной *Acinetobacter* [108]. Развитие же менингеальной симптоматики, очагового неврологического дефицита и судорог найдено у меньшего количества пациентов с менингитами указанной этиологии [108].

Клиническая симптоматика у ряда больных была минимальна, даже температурная реакция в течение первых 24 ч после получения роста ликвора у четверти пациентов может отсутствовать [38]. Немаловажную роль в нарушении естественного клинического ответа организма на инфекцию может играть нейтропения, применение кортикостероидов, а также периоперационное назначение антибиотиков [74].

Таким образом, при всей мозаичной симптоматике можно выделить основные признаки, настораживающие в плане возможного развития НМ:

гипертермия, головная боль, ригидность затылочных мышц и нарушение уровня сознания.

### **1.8 Гипонатриемия**

Имеющиеся на данный момент сведения в литературе относительно развития гипонатриемии на фоне бактериального менингита ограничены работами, проведенными, в основном, в группе пациентов с внебольничными менингитами. История этого вопроса уходит в 1920 г, когда феномен задержки жидкости был продемонстрирован вначале у детей с пневмонией, а позднее - у детей с менингитами, а именно, с туберкулёзными менингитами [48, 103, 134, 211]. По мере накопления клинического опыта, обнаружения в биопробах повышенного содержания вещества с антидиуретическими свойствами, развитие гипонатриемии стало объясняться синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH) [103], описание которого в литературе встречается у пациентов с бронхогенной карциномой [210]. В этих исследованиях дети были не в состоянии справляться с водной нагрузкой и на фоне внутривенной инфузии, даже не превышающей возрастные нормы, могли дать отек легких или отек головного мозга [211]. Принятой в литературе границей гипонатриемии считается показатель  $Na < 136$  ммоль/л [14], 135 ммоль/л [39, 207] или 134 ммоль/л [211]. Распространенность этого осложнения по данным литературы до конца не ясна [39]. Но те исследования, которые были проведены в популяции взрослых пациентов с внебольничными менингитами, указывают на достаточно высокую частоту развития гипонатриемии - около 30% [39]. Показано, что снижение концентрации натрия связано с более длительной симптоматикой, менее выраженным цитозом ликвора и концентрацией белка в ликворе. Это позволило сделать вывод, что для развития гипонатриемии нужно время, поэтому она наиболее часто встречается у больных с менее тяжелой степенью воспаления [39].

Развитие SIADH синдрома в нейрохирургии сопровождается рядом состояний, к которым, помимо бактериального менингита, относятся: САК, перенесенная краниотомия, ЧМТ, спинальная хирургия, хирургия диэнцефальной области, пневмония [14, 152]. Концепция SIADH синдрома состоит в том, что содержание в плазме антидиуретического гормона (АДГ) становится неадекватно большим. Причина развития этого процесса остается неясной [152]. Было высказано предположение, что при бактериальном менингите высвобождение АДГ связано с воспалительными изменениями, вовлекающими супраоптическое и паравентрикулярное ядра гипоталамуса или гипофизарного тракта. Тем не менее, нет соответствующих клинических или экспериментальных работ, подтверждающих гипотезу о «беспорядочном» высвобождении АДГ на фоне гипоталамических воспалительных изменений, т.е. что это не индуцируется осмотическими, либо не осмотическими факторами во время менингита [152]. Альтернативой SIADH синдрома в контексте развития гипонатриемии при менингите является церебральный сольтеряющий синдром (cerebral salt wasting syndrome, CSW). Синдром характеризуется как гипонатриемия, развивающаяся на фоне повышенной экскреции натрия почками, сопровождаемая потерями внеклеточной жидкости [152]. Патогенез развития CSW синдрома при менингитах до конца не понятен. Повышенные концентрации предсердного натрийуретического пептида (ПНУП) и мозгового натрийуретического пептида были обнаружены у нейрохирургических больных с перенесенным САК. У пациентов с туберкулезным менингитом и гидроцефалией низкая концентрация натрия плазмы также коррелировала с высоким содержанием ПНУП, при этом роль воздействия АДГ у этих пациентов доказана не была. Вышесказанное позволило авторам предложить описание гипонатремического состояния при туберкулезном менингите как «гипонатремический натрийуретический синдром» [152, 162]. Однако в свете бактериальных менингитов нетуберкулезной этиологии значение ПНУП для волевических и электролитных нарушений еще остается



продемонстрировать, не исключена роль других возможных посредников. Отличие SIADH от CSW синдромов требует точного измерения внутрисосудистого объема жидкости, чего в большинстве проведенных работ не было сделано [152]. Даже с учетом этого, эндокринные изменения, приводящие к электролитным нарушениям, остаются крайне сложной диагностической задачей. Еще в 1963 году Taylor указал, что если избыточное производство вазопрессина возникает как вторичный компенсаторный механизм в группе пациентов с церебральным сольтеряющим синдромом, а ингибирование секреции альдостерона возникает подобным образом при SIADH, эти два синдрома, в конечном счете, станут клинически неотличимы [232]. Среди причин снижения концентрации натрия на фоне НМ также упоминается агрессивная инфузионная терапия и применение диуретиков [39].

Большинство эпизодов гипонатриемии разрешились спонтанно в течение 3 дней без специального лечения. И только для 3% пациентов был применен режим ограничения жидкости, хотя рекомендаций по волемической терапии при гипонатриемии в условиях менингита, основанных на клинических исследованиях, пока нет [39]. Ограничение жидкости остается краеугольным камнем в ведении подобных больных, обладая переменной эффективностью, но при этом, не представляя высокого риска [15]. Ряд исследователей считают его не оправданным, предпочитая управляемую волемическую терапию [39, 152].

### **1.9 Фармакология антибактериальных препаратов в свете их проникновения через гематоэнцефалический барьер**

Для достижения лучшего лечебного эффекта при терапии инфекционных осложнений необходимо достичь максимальной концентрации антибактериальных (АБ) препаратов в очаге воспаления. К особенностям АБ терапии НМ относятся: увеличение несоответствия между доступными антибиотиками и появлением штаммов с множественной лекарственной устойчивостью; быстрое достижение бактерицидных концентраций лекарств в ЦНС ограничивается фактом

существования уникальной по своим свойствам структуры - гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Морфологической основой гематоэнцефалического барьера являются клетки цереброваскулярного эндотелия капилляров головного мозга, тесно связанные друг с другом плотными контактами, ряд авторов включает туда периваскулярный слой астроцитов [190, 239]. Основная функция ГЭБ состоит в защите мозга от физиологических колебаний растворенных в плазме веществ, а также в обеспечении механизмов обмена питательных соединений, сигнальных молекул и ионов между кровью и мозгом [189, 239], формируя, по сути, физический и метаболический барьеры [51]. На данный момент выделяется еще один вариант взаимодействия интракраниальных компонентов - барьер между кровью и ликвором (гематоликворный барьер, blood-CSF barrier, англ.), морфологическим субстратом которого является слой модифицированного цилиндрического (по другим данным, кубического) эпителия сосудистых сплетений. Гематоэнцефалический и гематоликворный барьеры являются анатомически и функционально различными мембранами головного мозга [173]. В отличие от ГЭБ, «запечатанного» плотными контактами, гематоликворный барьер (ГЛБ) является более фенестрированным (имеет «щелевые контакты», а также везикулы для пиноцитоза), и его основной функцией является выработка ликвора [51, 58, 68, 165, 189, 239]. Но в другом контексте гематоликворному барьеру присваивается значимая роль макрофильтра для белков, а также транспорта растворимых в воде веществ, которые не проникают через ГЭБ, но могут сделать это через ГЛБ. Причем по этому пути они проникают в ликвор со скоростью, обратно пропорциональной молекулярной массе вещества [173]. Таким образом, гематоэнцефалический и гематоликворный барьеры образуют, по сути, вторую клеточную липидную мембрану, окружающую всю ЦНС [174].

При всем своем единстве, все ликворные пространства можно разделить на несколько «отсеков», в частности, желудочки и цистерны головного мозга,

поясничный сегмент, сильно различающиеся по накоплению лекарственных препаратов [212]. Установлено, что после внутривенного введения большинство медикаментов достигает более высоких концентраций в люмбальном ликворе по сравнению с вентрикулярным. А инъекции препаратов непосредственно в люмбальное ликворное пространство зачастую не создают терапевтическую концентрацию в цистернах или желудочковой системе головного мозга [102, 212]. При этом период полураспада веществ, по-видимому, дольше после их эндолюмбального применения [165].

Особенности анатомии ликворных путей могут иметь еще одну практическую точку приложения. Существует мнение, что с помощью люмбального ликвора адекватно могут оцениваться только определенные зоны головного мозга, так как не все его отделы дренируются в люмбальное пространство [69, 239]. В частности, очаги поражения инфекционного или аутоиммунного характера, находящиеся в лобных, височных или теменных областях мозга могут не приводить к воспалительным изменениям в люмбальном ликворе [239]. Однако в литературе это мнение было подтверждено исследованиями, не связанными напрямую с НМ: метастазы в лобных долях мозга, продуцирующие онкоэмбриональный антиген (CEA-Ag) не влияют на содержание этого маркера в люмбальном ликворе [99]. Содержание маркеров в ликворе при других состояниях (в частности, межклеточных молекул адгезии при активном рассеянном склерозе) зависит от расстояния между очагом и желудочковой системой: чем это расстояние меньше, тем выше концентрация маркеров в ликворе [69].

Считается, что между интерстициальным пространством нервной ткани и ликвором не существует диффузионного барьера, и даже крупные молекулы легко проникают в мозг из ликвора. Таким образом, главным барьером для проникновения лекарственных веществ в головной мозг остается ГЭБ [165]. Однако это утверждение было оспорено в работе Pardridge [173]. По мнению

автора, существуют 3 потенциальных пути, по которым препарат, введенный в ликвор, может проходить в мозговую паренхиму:

- через кровь, когда из ликвора препарат попадает в кровь, а затем, пересекая ГЭБ, повторно входит в вещество мозга;
- диффузия, когда вещество из ликвора проникает в мозг через эпендимальную выстилку;
- конвекция – путь, при котором лекарственное средство из ликвора проникает в паренхиму с помощью объемного потока жидкости по периваскулярным пространствам (пространства Virchow-Robin), которые берут начало на ликворной поверхности мозга [173].

Автор делает вывод, что введение препарата в ликвор эквивалентно медленной внутривенной инфузии, так как ликвор постоянно абсорбируется в периферическую венозную систему (полное обновление ликвора происходит ~ 5 раз в день). Это довольно быстрое движение лекарств из СМЖ в кровь было показано как для малых, так и для больших молекул препаратов. В частности, в моделях на животных по данным диализа при инъекции атенолола или ацетаминофена в боковой желудочек распространение препаратов в веществе мозга наблюдалось только после их поступления из ликвора в кровь, с последующим повторным вступлением в мозг через ГЭБ. В отсутствие распределения в крови, никакой передачи лекарственного средства из спинномозговой жидкости в паренхиму мозга не было. Таким образом, парадокс при интратекальной лекарственной терапии состоит в том, что препарат, вводимый в ликвор, распределяется в кровь, а не вглубь паренхимы головного мозга. Фармакологические эффекты в головном мозге после инъекции препарата в СМЖ наблюдаются либо: (а) из-за перемещения лекарственного средства из ликвора в кровь с последующим транспортом через ГЭБ, или (б) лекарственного распределения к рецепторам - мишеням на ликворной поверхности головного или спинного мозга [173].

Концентрация медикаментов, измеренная в отсутствии воспаления мозговых оболочек, является той минимальной концентрацией, которая будет наблюдаться в ЦНС в начальной стадии воспалительного процесса. При развитии менингита вероятно повышение концентрации антибиотиков в ликворе за счет феномена «открытого» гематоэнцефалического барьера [58, 165, 251]. Кроме нарушения проницаемости ГЭБ существует еще ряд компенсаторных механизмов, в частности: снижение продукции и абсорбции ликвора; деятельность Р-гликопротеина, трансмембранного переносчика, который активизируется провоспалительными цитокинами и уменьшает отток лекарственных препаратов из эндотелиальных клеток ГЭБ [28, 195]. Все эти механизмы синергически приводят к росту концентрации медикаментов в ликворе, в частности и тех, которые в отсутствии воспаления оболочек туда не поступают [165]. Хотя в действительности, современные познания в вопросе проникновения антибиотика в ликвор через воспаленные мозговые оболочки до сих пор ограничены, они являются крайне важными для выбора адекватной терапевтической стратегии [58].

Существует мнение, что поступление лекарственных средств, в том числе и антибиотиков, в ликвор и внеклеточное пространство мозга регулируется несколькими факторами. В частности, молекулярной массой вещества: коэффициент диффузии в жидкость, то есть проникновение соединения в ликвор, зависит от квадратного корня из молекулярной массы, поэтому большие гидрофильные соединения попадают в ликвор хуже [165]. Липофильностью: так как ЦНС окружена, по меньшей мере, двумя липидными мембранами (имеется в виду один слой клеток), то липофильность лекарства увеличивает его проникновение через эти мембраны [165]. Связыванием с белками плазмы: считается, что в присутствии интактного ГЭБ свободно поступают в ликвор только несвязанные с белками плазмы (альбумином, глобулинами) соединения [165, 170]. Сродству к активным транспортным системам: противомикробные препараты являются лигандами к нескольким активным транспортным системам [219].

Влияние этих систем может быть переменным, они могут как повышать концентрацию антибиотика в ликворе (в частности, это было описано для пенициллина G), так и быть ответственными за быстрое удаление препарата из ликвора (цефалотин) [55, 219, 256]. В настоящее время на основании физико-химических свойств антибактериальных препаратов трудно однозначно предсказать, будет ли вещество являться сильным лигандом транспортной системы, или нет [16].

Таким образом, в вопросе проникновения антибактериальных препаратов через ГЭБ важны ряд перечисленных выше факторов. Какой из них будет иметь большее влияние в каждом конкретном случае, оценить сложно. Кроме этого, надо учитывать, что у пациентов в критическом состоянии фармакокинетические и фармакодинамические свойства препаратов будут зависеть от особенностей макроорганизма, а именно:

- от наличия синдрома капиллярной утечки. Увеличение объема интерстициальной жидкости с повышением объема распределения веществ может снижать эффективную концентрацию в сыворотке гидрофильных антибиотиков (справедливо для  $\beta$ -лактамов, включая карбапенемы, цефалоспорины, гликопептиды, аминогликозиды);
- от снижения лекарственного клиренса, которое, наоборот, будет увеличивать концентрацию антибиотика в сыворотке.

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства антибактериальных препаратов в свете их проникновения через ГЭБ легли в основу разработанных с годами практических рекомендаций по терапии НМ. Для системного лечения стали использовать антибиотики, концентрация которых в сосудистом русле при необходимости может быть повышена до максимальных терапевтических значений без возрастания при этом риска побочных осложнений [165]. Однако выбор таких антибиотиков, с учетом увеличивающейся микробной резистентности, оказался ограничен, что вынудило использовать альтернативные пути терапии. Они были

реализованы посредством местного (внутрижелудочкового, эндолюмбального) введения препаратов. Группы актуальных антибактериальных препаратов, применяемых для лечения менингита, с оценкой степени их проникновения в ликвор, представлены в приложении 1 [165, 245] (Приложение 1).

Таким образом, нозокомиальные инфекции ЦНС представляют собой большую проблему для современной медицины, в силу увеличения количества штаммов с высокой лекарственной устойчивостью. Для выбора эффективных способов лечения этих инфекций необходимо знать и учитывать те факторы, которые могут оказать существенное влияние на терапевтическую активность антибактериальных препаратов, их распространение в организме, проникновение через гематоэнцефалический барьер, оценивая возможные побочные эффекты и используя соответствующие методы лабораторного и клинического контроля [58].

### **1.10 Проблема антибиотикорезистентности**

Развитие устойчивости бактерий к противомикробным препаратам стало проблемой с момента внедрения в клиническую практику первых антибиотиков [183]. Некоторые виды бактерий имеют природную врожденную устойчивость к определенному классу антимикробных агентов. Также есть случаи приобретенной резистентности, когда первоначально восприимчивые популяции бактерий становятся устойчивыми к антибиотикам (Tenover, 2006). Бактерии могут проявлять устойчивость к антибактериальным препаратам с помощью различных механизмов. Во-первых, микроорганизмы могут приобретать гены, кодирующие ферменты, в частности, лактамазы, что разрушает антибактериальный агент прежде, чем он будет эффективен. Во-вторых, бактерии могут приобретать эффлюксные насосы, которые вытесняют антибиотик из клетки, прежде чем он сможет достичь своей мишени. Третий механизм: приобретение метаболических генов, которые, в конечном счете, вызывают продукцию измененных стенок бактериальных клеток, более не привязанных к антимикробному агенту. Также

бактерии могут приобретать мутации, которые ограничивают доступ антибиотиков к внутриклеточным мишеням через снижение проницаемости внешних структур грамотрицательных бактерий [10, 27, 50, 199, 234].

Наиболее распространенным механизмом резистентности бактерий к  $\beta$ -лактамам является их инактивация в результате гидролиза ферментами  $\beta$ -лактамазами [10, 156]. В-лактамазы встречаются у подавляющего большинства клинически значимых микроорганизмов. Наиболее часто используемым методом классификации  $\beta$ -лактамаз является система Амблера, основанная на гомологии аминокислот [19] (Таблица 1.1).

Таблица 1.1 - Классификация  $\beta$ -лактамаз по системе Амблера

Класс А ( $\beta$ -лактамазы расширенного спектра - БЛРС)	Бактерии, продуцирующие ферменты БЛРС, устойчивы ко всем пенициллинам, цефалоспорином и монобактамам 1-го, 2-го и 3-го поколений, однако остаются чувствительными к карбапенемам и цефамицинам
Класс В (металло $\beta$ -лактамазы)	Бактерии устойчивы ко всем антибиотикам, к которым устойчивы продуценты $\beta$ -лактамазы AmpC, а также к карбапенемам
Класс С (AmpC $\beta$ -лактамазы)	Устойчивы ко всем антибиотикам, к которым устойчивы продуценты БЛРС, а также к цефамицинам (цефокситину и цефотетану). Чувствительны к карбапенемам
Класс D (оксациллиназы)	Некоторые могут гидролизировать карбапенемы (ОХА-48, ОХА-23).

Для обозначения резистентных штаммов приняты следующие термины: бактерии с множественной лекарственной устойчивостью (multidrug-resistant, MDR), с распространенной устойчивостью (extensively drug-resistant, XDR), а также с полной лекарственной резистентностью (pandrug-resistant, PDR). Несмотря на



отсутствие единого консенсуса по данной терминологии, группой экспертов в рамках центров CDC и Европейского центра по профилактике и контролю заболеваний (ECDC) было предложено, что профиль MDR определяется как приобретенная нечувствительность к, как минимум, 1 агенту в 3 или более антимикробных категориях. XDR – нечувствительность к, как минимум, 1 агенту во всех, кроме двух или менее антимикробных категорий (т.е. бактериальные изоляты остаются чувствительными только к одной или двум категориям). И PDR - это профиль, при котором имеется нечувствительность ко всем агентам во всех антимикробных категориях [137].

В последние годы отмечается неуклонный рост резистентных внутрибольничных штаммов по всему миру [8, 10, 27, 84, 95, 151, 177, 184, 193, 197, 254]. В 2017 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала список устойчивых к антибиотикам «приоритетных патогенов» - перечень из 12 семейств бактерий, которые представляют наибольшую угрозу для здоровья человека. В списке особо подчеркивается лидирующая роль грамотрицательных бактерий, «трио» которых имеет максимальный критический приоритет. Это: карбапенем-резистентные *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* (БРЛС продуцирующие) [264].

Отсутствие рандомизированных клинических испытаний является одним из основных факторов, препятствующих оптимизации лечения антибиотиками против инфекций, вызванных приоритетными возбудителями [238, 244]. Появление возбудителей, в частности рода энтеробактерий, резистентных к карбапенемам (Carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*, CPE), также показывающих пониженную чувствительность к колистину и тигециклину, дополнительно ограничивают возможности терапии. Варианты генов *K. pneumoniae* карбапенемаза (KPC), New Delhi металло-β-лактамаза (NDM), OXA-48 встречаются у различных представителей семейства энтеробактерий, доминируют среди них: *K. pneumoniae* и *E. coli* [156, 244]. Оценка различных режимов антибактериальной терапии

инфекций, вызванных СРЕ показала, что монотерапия (один антибиотик эффективен *in vitro*) привела к высокой смертности, аналогично тому, что наблюдалось у пациентов, получавших «несоответствующую» терапию (ни один препарат не эффективен *in vitro*). Наилучшие результаты показало назначение комбинированной терапии (не менее двух препаратов были активны *in vitro* против возбудителя), при этом включение в схему карбапенемов приводило к значительному снижению показателей смертности, по сравнению с терапией без карбапенемов [156, 244]. Использование полимиксинов в терапии инфекций, вызванных СРЕ и *Pseudomonas aeruginosa*, рекомендуется в виде комбинации с одним или более дополнительными агентами, к которым возбудитель демонстрирует чувствительную МИК (минимальную ингибирующую концентрацию). Если такие препараты не доступны, предпочтение для комбинации с полимиксинами отдается нечувствительным агентам, с наименьшей МИК относительно установленных границ [238]. Одним из перспективных вариантов лечения инфекций, вызванных штаммами СРЕ с полной лекарственной устойчивостью, может быть комбинация двух карбапенемов. В литературе описаны клинические наблюдения успешного применения эртапенема с дорипенемом или меропенемом для лечения PDR (в том числе, к колистину) КРС-продуцирующей *K. pneumonia* [156, 197]. В отношении инфекций, вызванных карбапенем-резистентными штаммами *A. baumannii*, в случае отсутствия другого антибиотика, демонстрирующего чувствительную МИК к возбудителю, рекомендовано использовать полимиксины (полимиксин В и колистин) в качестве монотерапии. Хотя мнения экспертов разделились [238, 248, 263].

Присоединение резистентных возбудителей при нозокомиальных инфекциях ЦНС существенно ухудшает исход заболевания и сужает выбор антибактериальной терапии [214, 263]. В тех нейрохирургических отделениях, где распространенность *Acinetobacter* высока, рекомендуемые протоколами цефалоспорины 3-4 генерации будут бесполезны [108]. Особенностью терапии НМ, вызванных резистентными

бактериями, является дополнение системной внутривенной антибактериальной терапии введением препаратов в ликвор: интравентрикулярно или интратекально [84, 168, 176, 214, 271]. При этом спектр антимикробных агентов в последние годы расширяется [122, 166]. Большие надежды возлагаются на разработку и внедрение новых антибактериальных препаратов [27, 95, 197].

## **1.11 Принципы антибактериальной терапии: системное и интратекальное введение антибактериальных препаратов**

### **1.11.1 Системное применение антибактериальных препаратов**

Отсроченная или неадекватная начальная антибактериальная терапия связана с повышенной заболеваемостью или смертностью для многих инфекционных болезней, в том числе, для инфекций ЦНС [30, 271]. Отсутствие в промежутке лечения может предупредить не только неблагоприятный исход, но и снизить частоту неврологических осложнений [271]. К специфическим состояниям, требующим незамедлительного, в течение 1 часа, назначения эмпирической антибактериальной терапии, относятся больные с нейроменингеальными симптомами. Есть данные, что каждый час задержки назначения антибиотика после постановки диагноза был связан со средним уменьшением в выживании на 7,6%; а каждые 10 минут отсрочки снижают выживание на 1% [236].

Раннее назначение антибиотиков, несомненно, спасает жизни, но повсеместное появление возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью угрожает эффективности значительного числа доступных антибиотиков [247]. В отличие от инфекций других локализаций, антибактериальная терапия бактериального менингита не всегда базируется на рандомизированных, проспективных, двойных слепых клинических испытаниях, а скорее на данных, первоначально полученных из экспериментальных моделей инфекций на животных [242].

Специфические рекомендации по антибактериальной терапии НМ выделяют:

а) эмпирическую (стартовую) терапию, основанную на локальных эпидемиологических особенностях, возрасте пациента и присутствии специфических состояний или факторов риска. Предлагается для следующих состояний: ЧМТ (проникающая травма), постнейрохирургический период, шунт-инфекция. Представлена комбинацией: ванкомицин + цефалоспорины 3 или 4 генерации (ванкомицин + цефепим, ванкомицин + цефтазидим) или комбинацией ванкомицина с меропенемом [40, 242, 247, 271].

б) этиотропную антимикробную терапию, базирующуюся на выделенных из ликвора патогенах и их чувствительности *in vitro* [242]. В частности, для лечения менингитов, вызванных *E. coli* и других бактерий рода *Enterobacteriaceae* предлагаются цефалоспорины 3 генерации с альтернативной терапией в виде: азтреонама, фторхинолонов, меропенема, триметоприм-сульфаметоксазола, ампициллина. НМ, вызванные *P. aeruginosa*, подлежат терапии цефепимом или цефтазидимом, с альтернативой назначения азтреонама, ципрофлоксацина, меропенема [242, 247, 271]. При лечении инфекций, вызванных *S. aureus*, *S. epidermidis*, помимо ванкомицина предлагается использовать рифампин (Rifampin) и линезолид в случае *MRSA* [242, 247, 271].

Появление в качестве возбудителей НМ ГОБ с множественной лекарственной устойчивостью вынудило в ряде случаев начинать лечение сразу с карбапенемов (меропенема) [247]. Есть данные, что меропенем обладает лучшей пенетрацией в ликвор по сравнению с имипенемом и дорипенемом, в связи с чем меропенем представлен как карбапенем выбора в терапии бактериальных менингитов, вызванных бактериями рода *Enterobacteriaceae* [40, 247]. В качестве альтернативы для лечения пациентов с карбапенемрезистентными (КПР) грамотрицательными менингитами предлагаются колистин (обычно в виде colistimethate natrii) или полимиксин В, которые могут вводиться интратекально [40, 247]. Таблицы рекомендованных доз антимикробных препаратов для

внутрижелудочкового введения опубликованы в практических рекомендациях по бактериальным менингитам [241, 242]. Последние «Практические рекомендации по нозокомиальным вентикулитам и менингитам», выполненные IDSA совместно с партнерскими организациями и группой экспертов в области инфекционных заболеваний, указывают на необходимость контроля минимальных и пиковых концентраций в сыворотке для аминогликозидов (амикацина, гентамицина, тобрамицина) [241].

Таким образом, сложившиеся к настоящему моменту рекомендации по терапии НМ основаны на следующих принципах:

- антибактериальная терапия должна начинаться как можно скорее при установлении диагноза бактериального менингита или при подозрении на него;
- допустимо не дожидаться КТ или результатов люмбальной пункции;
- для лечения инфекций ЦНС используются высокие дозы, как правило, комбинации антибиотиков широкого спектра;
- терапия менингитов, вызванных резистентными бактериями, представляет наибольшую проблему и несет максимальные риски. Для менингитов, вызванных *A. baumannii*, терапия должна быть начата с меропенема, а при КПП штаммах рекомендована комбинация внутривенного и внутрижелудочкового колистиметата натрия или полимиксина В.

### **1.11.2 Интратекальное применение антибактериальных препаратов в лечении НМ**

Попытки местного (интратекального) применения антисептических препаратов наблюдались около 100 лет назад, до появления в медицине антибиотиков [9, 24, 42]. Cushing интраоперационно промывал огнестрельные ранения головы антисептическими растворами [54], также в Первую мировую войну есть сведения о промывании эндолумбального пространства солевыми растворами и введения раствора сулемы (хлорида ртути). Сообщается о

применении для лечения грамотрицательных менингитов: метенамина (methenamin) (пролекарства, превращающегося в кислой среде в формальдегид), аутогенной вакцины, препарата коллоидного серебра и сыворотки Винсента (Vincent's serum), вводимых интратекально [24].

Альтернативный путь применения антибиотиков (внутрижелудочковое и эндолюмбальное введение) позволяет достичь наибольшей концентрации препаратов в ликворе, минимизируя их побочные эффекты, что существенно в случае отсутствия реакции на внутривенную монотерапию, или если возбудители обладают высокой МИК к внутривенным антибиотикам [247, 257]. Такая ситуация, как правило, складывается при инфицировании бактериями с множественной лекарственной устойчивостью [72], тяжелом менингите, ассоциированном с венитрикулитом, прорыве гнойного абсцесса головного мозга и шунт-инфекции [272]. Лечение MDR и нозокомиальных инфекций ЦНС с использованием внутрижелудочкового введения антимикробных средств является сложным вмешательством, в основе которого практически отсутствуют клинически доказанные и хорошо спланированные исследования [72, 257, 272]. В настоящее время ни один из антибактериальных агентов не одобрен для интратекального использования FDA в США (Food and Drug Administration) [45, 72, 245, 271]. Однако в литературе представлены работы по фармакокинетике, безопасности и эффективности интратекального применения ряда препаратов. К настоящему моменту наибольший опыт накоплен по ванкомицину, гентамицину, тобрамицину, амикацину и полимиксинам [45, 72, 168, 176, 192, 230, 257, 271, 273]. Также в литературе описаны случаи успешного применения даптомицина в терапии дренаж-ассоциированного венитрикулита, вызванного *Enterococcus faecalis* [61] и тигециклина в терапии НМ, вызванного XDR штаммом *A. baumannii* [122]. Важно, что формы препаратов, использующихся интравентрикулярно, не должны содержать консервантов [271].

Необходимо указать существующие терминологические особенности, когда речь идет о прямом (в ЦНС) применении антибактериальных препаратов. Под термином интравентрикулярно понимается введение препаратов непосредственно в желудочковую систему головного мозга, как правило, при наличии соответствующих устройств (НВД, резервуар Омайа, помпа). При отсутствии такой возможности антибиотик вводят эндоллюмбально, что в литературе часто маркируется термином интратекально [169]. Однако указанные определения соблюдаются не всеми авторами, и из текста работ порой невозможно понять истинный путь применения препаратов [104].

Комбинированный подход (внутрижелудочковое или интратекальное введение антибиотиков + системная внутривенная антибактериальная терапия) в лечении дренаж-ассоциированных вентикулитов, вызванных ГОБ, поддерживается многими авторами [22, 84, 144, 168, 169, 230, 273]. В его основу легли наблюдения, показавшие, что комбинированное введение, в частности, колистина, приводит к более высокой концентрации препарата в ликворе на протяжении всего режима дозирования, по сравнению с внутривенным применением [22, 273]. Внутривенное введение обеспечивает достижение максимальной ликворной концентрации колистина ~ 11% от присутствующей в сыворотке крови [273]. Еще более низкую степень проникновения колистина в ликвор выявили греческие исследователи: около 5%, что позволило им рекомендовать колистин интратекально в качестве терапии грамнегативных бактериальных менингитов [144]. Внутрижелудочковое применение гентамицина в комбинации с внутривенными антибиотиками также имело более высокий показатель эффективности и более низкую частоту рецидивов при лечении грамотрицательных постнейрохирургических менингитов, по сравнению с использованием у больных только внутривенных антибиотиков [230]. Несмотря на довольно высокий показатель эффективности лечения, удалось достоверно доказать только уменьшение среднего периода до стерилизации ликвора (в группе

пациентов с комбинированной интравентрикулярной терапией), при отсутствии четкого влияния на летальность [257]. В целом, показатель эффективности комбинированной терапии НМ по данным литературы находится в диапазоне 71,4% - 100% [84, 102, 169, 230, 257]. Кроме комбинированного подхода, при менингитах существует опыт внутривентрикулярного или интратекального применения антибиотиков в виде монотерапии. Как правило, это случаи, вызванные грамнегативной MDR флорой, но даже монотерапия позволяла добиться эффективного результата [22, 169, 249].

Отсутствуют конкретные данные, которые позволяют определить точную дозу антимикробного агента для интратекального применения. Рекомендованные дозы были подобраны эмпирически [242], с корректированием дозы и интервала введения на основании способности антибиотика достигать адекватной ликворной концентрации. Для этого предлагается вычислять «ингибирующий коэффициент»: после введения первой дозы препарата в желудочки мозга, перед назначением следующей интравентрикулярной дозы берут пробу ликвора для определения самой низкой ликворной концентрации («впадины»). Ингибирующий коэффициент определяется путем деления этой концентрации на МИК антибактериального агента для бактериального изолята. Ингибирующий коэффициент должен превышать 10-20 для последовательной стерилизации ликвора [242, 272]. Такой подход считается разумным, хотя и не стандартизованным, для обеспечения достижения адекватной концентрации специфических антимикробных агентов в ликворе [242]. Опубликованный в 2013 году литературный обзор, посвященный интравентрикулярному и интратекальному введению колистина при *Acinetobacter* MDR менингитах (вентрикулитах) показал, что большинство врачей благоразумно придерживаются дозы в 10 мг в сутки, рекомендованной Американским обществом инфекционных заболеваний (Infectious Diseases Society of America, IDSA), хотя есть и существенные разбросы величин [104].



Встречаются работы, авторы которых предлагают к орригировать дозу антибиотика в зависимости от размера желудочковой системы. В частности, рекомендации Brown и соавт.: при терапии вентрикулитов, вызванных коагулазонегативными стафилококками (*CoNS*), ванкомицин должен вводиться в дозе 5 мг при «щелевидных» желудочках, 10 мг - при нормальных желудочках, и 15-20 мг - при более чем нормальном объеме желудочковой системы. Дренаж после введения препарата перекрывается на ~ 15 мин. Кратность введения также имеет зависимость от анатомо-физиологических особенностей: если ликвор дренируется легко ( $\geq 100$  мл/сут) показано ежедневное введение антибиотика, если отток ликвора отсутствует или очень мал ( $< 50$  мл/сут), то дозу необходимо повторять только на третий день. Средние объемы выделения СМЖ (50-100 мл/сут) требуют введения препаратов через день. Пациенты с очень большим объемом дренирующегося ликвора ( $> 200$  мл/сут) могут потребовать более высоких доз или двукратной инстилляции в день [41]. По другим данным, кратность введения препаратов зависит от наличия устройств: при функционировании у пациента НВД или вентрикулярного шунта может практиковаться двукратный режим интравенрикулярного применения антибиотиков в сутки [169].

В качестве основных побочных эффектов интравенрикулярного или интратекального введения антибиотиков называются: раздражение менингеальных оболочек, судороги, гипертермия, возникающие чаще после введения первой дозы, реакция возбуждения, тошнота, рвота, эозинофилия в периферической крови, потеря слуха, а также реакции, описываемые, как «шоковые» [22, 66, 147, 169, 257, 272]. Считается, что токсический эффект является доза-зависимым и обратимым [66]. По отношению к полимиксину Е выявленная частота побочных эффектов составляла около 11% [104].

Таким образом, несмотря на многочисленные проблемы, сопровождающие введение антимикробных препаратов непосредственно в ЦНС за почти 100 летнюю историю, она не утратила своего практического значения, доказала свою

клиническую эффективность, и вошла в состав основных рекомендательных протоколов по ведению НМ, что наиболее актуально в свете распространения мультирезистентных патогенов. Интравентрикулярное введение антибиотиков является сложной, не рутинной процедурой, для минимизации побочных эффектов которой необходимо придерживаться рекомендованного спектра и режима дозирования лекарственных средств.

### **1.11.3 Режим дозирования при системном применении антибактериальных препаратов**

Еще в 1953 году Eagle и соавт. в экспериментальной работе показали, что пенициллин демонстрировал бактерицидный эффект более наглядно, когда применялся непрерывно, нежели чем в виде болюсной инъекции. Т.е. оказался более эффективен, если его концентрация в фокусе инфекции оставалась постоянной, превышая при этом необходимый уровень для уничтожения специфических организмов [60, 247]. По сути, потенциальная эффективность антибиотика может быть улучшена, если используются альтернативные стратегии (например, применение более высоких ежедневных доз в виде непрерывной инфузии) [108, 247].

По своему механизму антимикробные препараты делят на концентрационно-зависимые (например, аминогликозиды, фторхинолоны) и время-зависимые ( $\beta$ -лактамы, ванкомицин, некоторые фторхинолоны). Эти фармакокинетические свойства антибиотиков являются определяющими для установления адекватного режима дозирования. Время-зависимые эффекты предполагают достижение и максимальное пролонгирование по времени концентрации, превышающей МИК, что осуществляется повторными высокими дозами или продолженной инфузией препарата. Концентрационно-зависимые эффекты имеют своей целью достижение максимального пикового уровня, для чего рекомендуется однократная в день высокая доза антибиотика [236].

Наиболее активно вопрос о влиянии режима пролонгированной инфузии высоких доз препарата поднимается для карбапенемов и цефалоспоринов. Изучение пролонгированной инфузии  $\beta$ -лактамов в высокой дозе, особенно меропенема (по 2,0 каждые 8 часов за 3 часа) против КРС-продуцирующих изолятов *K. pneumoniae* произвели противоречивые результаты [123]. Хотя первоначально наблюдалось быстрое сокращение микробных колоний, после 6 часов экспозиции меропенема произошло возобновление роста [43, 123]. В исследовании Lodise и соавт. показали, что использование максимальной ежедневной дозы меропенема (6,0/сут) в виде непрерывной (2,0 нагрузочная доза, затем 250 мг/ч в течение суток) или пролонгированной внутривенной инфузии (2,0 каждые 8 часов, каждая доза за 3 часа) не приводило к какому-либо заметному улучшению достижения концентрации [108, 131]. Однако, учитывая теоретические преимущества данной концепции, некоторые авторы склоняются к использованию пролонгированной инфузии (каждая доза в течение 3 часов), во всяком случае, когда речь идет о терапии НМ, вызванного *Acinetobacter* [108]. Цефепим и цефтазидим не отличаются хорошей пенетрацией через ГЭБ (медиана показателя составляла 8% для цефепима и 4% для цефтазидима). Их назначение в рекомендованных дозах 2,0 каждые 8 часов в виде 30-ти минутной инфузии лишь немногим уступало непрерывной инфузии или пролонгированному применению в течение 3 часов [108].

Экспериментальные работы по применению дорипенема в терапии инфекций, вызванных КРС-продуцирующими штаммами *K. pneumoniae*, также предполагали использование высоких доз антибиотика в виде пролонгированной (4-х часовой) инфузии. Исследование было построено на модели экстракраниальной инфекции [43]. Изучение фармакокинетики дорипенема в ликворе пациентов в отсутствии менингеального воспаления показало, что он существенно проникает в СМЖ даже через неповрежденный ГЭБ, что позволяет рассматривать дорипенем в качестве терапевтического агента для лечения

инфекций ЦНС, особенно с учетом ожидаемого повышения его пенетрации в ликвор в присутствии воспаления [161].

#### **1.11.4 Длительность антибактериальной терапии НМ и критерии ее прекращения**

Для наступления терапевтического эффекта и предотвращения рецидива инфекции при лечении НМ необходимо достаточно времени. Длительность лечения зависит от этиологии менингита, тяжести заболевания и характера используемого антимикробного препарата [247]. С одной стороны, сокращение длительности антимикробной терапии у пациентов ОРИТ представляется удачной стратегией для снижения микробной резистентности [93]. Однако большинство существующих рекомендаций все еще поддерживают относительно длительные сроки лечения НМ, или они не указаны точно [38, 135, 230]. При этом данные рекомендации основаны чаще на опыте конкретной клиники, нежели чем на доказательной базе [93, 108, 242]. Эта проблема присуща не только менингитам. В современной литературе вообще достаточно мало сведений о рандомизированных контролируемых испытаниях, посвященных сравнительной эффективности различных по длительности режимов антибактериальной терапии. Что не удивительно, учитывая стоимость и сложность организации исследований подобного уровня [93].

Американское общество инфекционных заболеваний, а также университет Джона Хопкинса (The Johns Hopkins Hospital, США) рекомендуют проводить антибактериальную терапию грамположительных менингитов в течение 10-14 дней, в случае грамотрицательной этиологии воспаления (аэробных грамотрицательных бактерий) лечение продолжается до 21 дня [100, 242]. Подчеркивается, что данные принципы не стандартизированы и длительность терапии нуждается в индивидуальном подходе, основанном на клиническом ответе пациента [242]. Естественно, что назначение антибиотиков должно продолжаться,

пока не будет достигнут стерильный посев ликвора [108]. Однако оптимальное число негативных культур, означающее успешную эрадикацию инфекции из ликвора, не известно. При лечении грамотрицательных менингитов, вызванных карбапенемрезистентным *Acinetobacter* рекомендовано продолжать внутрижелудочковое введение антибиотиков до трех последовательных отрицательных результатов посевов ликвора, взятых в разные дни. Используемая одновременно с этим внутривенная антимикробная терапия должна быть продолжена и после завершения внутрижелудочкового применения препаратов [108]. При отсутствии у пациента НВД или другого устройства для забора ликвора, повторная люмбальная пункция рекомендуется после 4 дней внутривенной антибактериальной терапии, так как средняя длительность лечения, необходимая для стерилизации ликвора, составляет около 3 дней. Если рост ликвора продолжается, разумно рассмотреть вопрос смены терапии [108]. Некоторые авторы настаивают на более продолжительном лечении после стерилизации ликвора: как минимум, одна [20] или две недели после последней положительной культуры гарантировали излечение [38]. Помимо негативной культуры ликвора, неотъемлемыми признаками эффективности проводимой терапии будут разрешение клинических и лабораторных маркеров менингита [38, 230, 241].

### **1.12 Антибиотикопрофилактика интракраниальных инфекций**

Хирургическое вмешательство позволяет бактериям проникать через защитные кожные барьеры, приводя к риску развития послеоперационной инфекции. И хотя по сравнению с другими хирургическими дисциплинами, нейрохирургия несет в себе относительно низкий риск инфекции операционной раны (около 2-3%), ее последствия могут быть разрушительными [204]. Профилактическое назначение антибиотиков основывается на концепции, что они

должны устранять инфекцию в субклинической стадии и предотвращать ту, которая еще не началась [204].

По данным зарубежных авторов, до 1957 года почти каждый пациент, перенесший краниотомию, получал системно антибиотики (пенициллин и стрептомицин) на период до 4-7 дней после операции [90, 203, 265]. Экспериментальная работа Burke, изучавшая эффект различных антибиотиков на контаминированные стафилококком дермальные участки и область разреза показала, что максимальный антибактериальный эффект был замечен при назначении препаратов перед заражением раны. Это позволило автору предположить, что для своей эффективности профилактические антибиотики должны начинаться до операции [90]. В 1974 году руководитель нейрохирургической службы крупной американской клиники Malis разработал профилактическую программу, основанную на анализе возбудителей, ответственных за развитие послеоперационной раневой инфекции в течение последних 5 лет (по сути, проводился эпидемиологический мониторинг). Использовалась комбинация гентамицина и ванкомицина, вводимая на индукции анестезии, после операции антибиотики не применялись. Malis удалось добиться потрясающих успехов на фоне приведенной схемы: в отсутствие данных о токсичности, в серии, включающей 1732 «чистых» вмешательства, не было получено ни одного случая послеоперационной инфекции [129, 140].

Теппеу и соавт. провели проспективное исследование по распространению раневой инфекции в «чистой» нейрохирургии, по результатам которого было предложено разделять ИОХВ на поверхностную и глубокую, к последней авторы отнесли, в том числе, и НМ. Именно на предупреждении развития глубокой инфекции, как прогностически более значимой, и должна фокусироваться периоперационная антибиотикопрофилактика [233].

На ранних временных этапах в качестве профилактических были тестированы различные антибиотики, но уже тогда встречались мнения, что выбор

лекарственного агента должен зависеть от индивидуальной ситуации в конкретной клинике [90]. В любом случае, антибиотик выбора должен быть высокоспецифичным в отношении бактерий, обычно наблюдаемых при постнейрохирургических раневых инфекциях. Как правило, это: *S. aureus* и *epidermidis*, *Enterobacter*, *Propionibacterium*, и некоторые другие грамотрицательные микробы. Он должен легко проникать в мягкие ткани и кости и, по возможности, в ликвор [73]. Режим дозирования по данным литературы варьировал от однократной дозы в момент индукции анестезии, повторного введения препарата в зависимости от длительности операции, до пролонгированного введения антибиотика в течение нескольких дней после операции [73, 90, 140, 203]. Работы, выполненные в 1980-90х годах, соответствовали основным требованиям к проспективным контролируемым испытаниям, и именно они легли в основу современных руководящих принципов по антибиотикопрофилактике в нейрохирургии. С этической точки зрения на сегодняшний день трудно повторить аналогичные плацебо-контролируемые исследования [129]. Основные рекомендации по антибиотикопрофилактике при краниотомиях в отдельных странах приведены в Таблице 1.2 [129].

В большей части современных исследований авторы утверждают, что применение антибиотиков дает существенное преимущество, клинически и статистически достоверно снижая частоту менингитов после краниотомий [23, 49, 117]. В 2013 году были опубликованы подробные практические рекомендации по антимикробной профилактике в хирургии [37].

Таблица 1.2 - Рекомендации по антибиотикопрофилактике при краниотомиях в отдельных странах

Страна	Организация	Год обновления	Рекомендованные антибиотики	Альтернатива
США	The American Society of Health-System Pharmacists	1999	Цефазолин	Ванкомицин
США	Centers for Disease Control and Prevention	1999	Цефазолин	Клиндамицин или ванкомицин
Голландия	The Dutch Foundation of the Working Party on Antibiotic Policy (SWAB)	1999	Чистые: цефазолин, чистые-контаминированные: 2 генерация цефалоспоринов	Флуклоксациллин, гликопептиды (только при частом возникновении раневой инфекции, вызванной <i>MRSA</i> )
Япония	Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infection Diseases	2001	Цефазолин + клиндамицин (если вовлечены параназальные синусы)	-
Великобритания	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	2008	Покрывающие ожидаемые патогены, узкого спектра, менее дорогие	-
США	Institute for Clinical Systems Improvement	2010	Цефазолин	Клиндамицин или ванкомицин
Германия	Expert commission of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG)	2010	1 генерация цефалоспоринов, аминопенициллин	-

Одобрены основными организациями-экспертами в области эпидемиологии и инфекционных заболеваний: American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), the Surgical Infection Society (SIS), the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), данные рекомендации отражают базовые аспекты антибиотикопрофилактики в различных областях хирургии. Касательно нейрохирургических вмешательств: для плановых краниотомий, а также шунтирующих процедур и имплантации



интратекальных помп в качестве препарата выбора предлагается цефазолин, с альтернативой в виде клиндамицина или ванкомицина для больных с документированной аллергией к  $\beta$ -лактамам (ванкомицин - для *MRSA* колонизированных пациентов) [37]. При наличии вероятности присоединения к типичной грамположительной кожной флоре других возбудителей, в частности, грамотрицательных организмов, возможна комбинация клиндамицина или ванкомицина с цефазолином, азтреонамом, гентамицином или фторхинолонами. Большинство исследований включают инъекцию одной дозы препарата в течение 60 мин перед хирургическим разрезом [37].

### 1.13 Симптоматическая терапия НМ

Адекватная антибактериальная терапия будет являться основой лечения НМ. В качестве дополнительных видов терапии, но приводимых, в основном, для внебольничных менингитов, указываются: применение гиперосмолярных агентов для снижения ВЧД, на фоне соответствующего мониторинга в группе с прогрессирующим отеком головного мозга, хотя прогноз у этих критических пациентов, как правило, плохой [247]. Суммарные дополнительные рекомендации также включают: применение антипиретиков, антиконвульсантов, поддержание нормогликемии, избегать режима ограничения жидкости, мониторинг функции почек [247]. Использование дексаметазона оправдано только в случае внебольничных менингитов, у детей - вызванных *H. Influenzae*, противоречиво - *S. pneumoniae*, у взрослых - с подозрением или подтвержденным пневмококковым менингитом [242, 247]. В современной литературе нет рекомендаций для специфической терапии дексаметазоном в дополнении к антибиотикам в лечении НМ [108]. Опубликованные в 2013г результаты рандомизированного клинического испытания по применению индуцированной гипотермии при тяжелых бактериальных менингитах показали, что она не улучшает исход, но даже может быть вредной, сопровождаясь рядом осложнений [158]. Данное исследование

выполнялось на группе пациентов с внебольничными менингитами, доминирующим патогеном был *S. pneumoniae* (77%). Гипотермия заключалась в достижении целевой температуры 32-34°, с поддержанием ее в течение 48 ч и следующей затем пассивной фазой согревания [158]. Разрабатываемые новые терапевтические подходы и новые антибактериальные агенты вносят определенную долю оптимизма в улучшение качества лечения бактериальных менингитов [247].

Таким образом, к настоящему моменту проведена большая исследовательская работа по определению частоты развития НМ у нейрохирургических больных, установлены основные факторы риска, превалирующая этиология, клинические особенности, диагностические и лечебные подходы. Прогресс современной нейрохирургии с внедрением в практику технически ранее неосуществимых операций на головном мозге, высокоспециализированные отделения нейрореанимации, позволяющие выхаживать ранее безнадежных больных - это те последствия, которые, приводя к увеличению продолжительности нахождения пациентов в ОРИТ, невольно становятся причиной распространения инфекционных осложнений.

Приводимые в литературе существенные различия в показателях заболеваемости НМ, как правило, связаны с различными популяциями больных, в которых проводилось исследование, а также с критериями постановки диагноза. Чаще всего в работах приводились результаты обследования нейрохирургических пациентов клинических отделений. Вместе с тем, проблема развития НМ у пациентов отделений реанимации освещена недостаточно полно. Остаются не ясны особенности клинического течения НМ у пациентов в критическом состоянии, зачастую находящихся на ИВЛ или в состоянии седации. Представленные с позиций качественных изменений, без указания границ величин, критерии ликворной диагностики затрудняют верификацию НМ, определение инцидентности заболевания и сравнение показателей между различными

исследованиями. Основные факторы риска развития НМ имеют специфику для пациентов отделений реанимации и требуют углубленного анализа. Этиологическая структура НМ может быть различной в разных клиниках. Выявление ведущих патогенов - возбудителей НМ, является важной составной частью мониторинга эпидемиологической ситуации в клинике. В литературе не описана зависимость клинических характеристик и факторов риска НМ от вида патогена – возбудителя НМ. Крайне актуален анализ предикторов неблагоприятного исхода в группе пациентов с НМ, особенно в популяции реанимационных больных. Динамика воспалительных изменений ликвора, крови и температурной реакции на фоне проводимой антибактериальной терапии в контексте эффективности терапии и, возможно, критериев излеченности НМ, также требуют дополнительных исследований. Особого интереса заслуживает анализ эффективности антибактериальной терапии при комбинации системного введения с введением препаратов в ликвор, который, в силу малочисленности наблюдений, представлен в литературе крайне ограниченно. Профилактика менингитов в ОРИТ достойна отдельного внимания и не входит в задачи большинства анализированных работ. Хотя значимость комплекса профилактических мер, как и актуальность клинико-эпидемиологического мониторингового наблюдения, несомненна в плане контроля основных факторов риска, доминирующих возбудителей и влияния на заболеваемость НМ.

## **Глава 2 Характеристика клинического материала, методы сбора и исследования данных**

### **2.1 Общая характеристика клинического материала**

Работа основана на данных, полученных в ходе проспективного клинического эпидемиологического исследования развития инфекционных осложнений у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии «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.

Таким образом, в анализе использовались данные, полученные в ходе завершенных эпизодов пребывания в ОРИТ. Результаты наблюдения были представлены в виде случаев, связанных с эпизодами пребывания в ОРИТ. В большинстве случаев у пациентов имелся один эпизод длительного пребывания в ОРИТ. У 14 пациентов пребывание в ОРИТ прерывалось на небольшой срок (до 5 суток) для проведения лечебных процедур в специализированных медицинских учреждениях, при этом эпизоды пребывания в ОРИТ объединялись в один случай.

При повторном поступлении в ОРИТ пациентов, уже находившихся под наблюдением, занесение данных в информационную систему продолжали, возникновение НМ регистрировали по его первому эпизоду у каждого пациента. Таким образом, все дальнейшие расчеты были выполнены для случаев развития

или отсутствия НМ, независимо от числа эпизодов поступления в ОРИТ. Всего в анализ вошли 2140 случаев.

## 2.2 Организация сбора данных

Сбор данных был 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» (КЭН), которая заполнялась ежедневно для всех пациентов, включённых в мониторинг. Данные лабораторных исследований в КЭН включены не были, так как они хранились в ЭМК в структурированном виде.

Страница разделена на несколько разделов:

- наличие инвазивных устройств и относящиеся к их функционированию показатели;
- другие факторы, способствующие развитию инфекций ЦНС;
- соматический статус;
- неврологический статус;
- антибактериальная терапия;
- наличие вероятного случая инфекции, по мнению лечащего врача, на основании всех имеющихся к моменту заполнения формы сведений.

Содержание страницы «Клинико-эпидемиологическое наблюдение» и принципы её заполнения подробно описаны в приложении (Приложение 3).

### 2.2.1 Инструментальные методы

В работе использовались следующие методы обследования пациентов: КТ и МРТ исследования головного мозга проводились по клиническим показаниям в зависимости от динамики развития основного процесса при помощи томографов CereTom, Neurologica (Samsung, США), Optima CT 660 (General Electric, США).

Обзорная рентгенография грудной клетки выполнялась всем пациентам при поступлении в отделение реанимации на передвижном аппарате Polymobil III (Siemens, Германия) и, далее, по клиническим показаниям. Мониторинг ВЧД проводился с помощью датчика внутричерепного давления (Codman, Jonson & Jonson, США), установленного через трепанационное отверстие паренхиматозно, субдурально или тензометрическим способом через наружный вентрикулярный дренаж системой (Haemofix-Combitrans-Monitoring-Set, B/Braun, Германия). ЭЭГ-исследование головного мозга проводилось при развитии судорог или подозрении на бессудорожный статус прибором Энцефалан АБП 26/19 «Медиком» МТД (Россия). При необходимости выполнялся непрерывный суточный видео-ЭЭГ мониторинг. Всем пациентам отделения реанимации проводился неинвазивный мониторинг системной гемодинамики. Частота и ритм сердечных сокращений, систолическое, диастолическое и среднее артериальные давления, измеряемые автоматически через определенный временной интервал, выводились на многофункциональные прикроватные мониторы Philips IntelliVue MP 40, 60 или 80 в стандартной конфигурации. При нестабильной системной гемодинамике: развитии эпизодов артериальной гипотензии или гипертензии, необходимости внутривенного применения вазоактивных препаратов, использовался инвазивный мониторинг АД с катетеризацией артерии верхних или нижних конечностей (arteria radialis, arteria dorsalis pedis) канюлей Vecton Dickinson (США) и выводением показателей на монитор в непрерывном режиме. Перед катетеризацией лучевой

артерии проводилась проба Аллена для оценки сохранности коллатерального кровотока.

### **2.2.2 Методы лабораторной диагностики**

При поступлении в ОРИТ и в дальнейшем раз в сутки (по дополнительным показаниям чаще) пациентам выполнялся клинический анализ крови с помощью гематологических анализаторов Mythic 22 AL (Orphee, Швейцария), ХТ-4000i (Sysmex, Япония). Концентрацию электролитов и глюкозы в плазме крови контролировали ежедневно. Расширенный биохимический анализ крови с определением печеночных ферментов, мочевины, креатинина, альбумина, общего белка, CRP выполнялась не реже 1 раза в неделю, а также по клиническим показаниям на аппарате The Dimension Xpand Plus (Siemens, Германия). Газовый состав крови, рН, электролиты, метаболиты, а также другие параметры оксиметрии определялись на анализаторе газов крови ABL 800 FLEX (Radiometer, Дания). Клинический анализ мочи выполнялся не реже 1 раза в неделю, а также по показаниям на автоматическом анализаторе UX-2000 (Sysmex, Япония).

Клеточный состав ликвора (цитоз ликвора) определялся путем подсчета (микроскопии) клеток в камере Фукса-Розенталя. Биохимический анализ ликвора с определением концентраций глюкозы и лактата выполнялся на анализаторе ABL 800 FLEX (Radiometer, Дания). Лабораторное исследование ликвора проводилось по клиническим показаниям, при наличии воспалительных изменений ликвора - в среднем каждые 1-2 дня, при отсутствии патологических изменений - не реже 2 раз в неделю. Забор ликвора из НВД или наружного люмбального дренажа (НЛД) осуществлялся с соблюдением всех мер асептики/антисептики. При отсутствии дренажей, а также при необходимости, выполнялась люмбальная пункция.

Бактериологические посевы биологических сред проводились в анализаторе Bactec FX (Becton Dickinson, США). Идентификация микроорганизмов и

определение их чувствительности к антибиотикам осуществлялось при помощи анализатора Vitek 2 (Biomerieux, Франция).

Выявление в образцах ликвора ДНК основных бактериальных возбудителей НМ и генетических детерминант их антибиотикорезистентности проводили методом мультиплексной ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) с использованием методик и наборов реагентов, разработанных ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Используемые методики и наборы реагентов основаны на ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации с помощью флуоресцентно-меченых олигонуклеотидных зондов. ПЦР-исследование выполнялось с помощью систем для проведения ПЦР-РВ RotorGene Q (Qiagen, Германия) и CFX96 Touch (Bio-Rad, США) на базе Отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН ЦНИИ эпидемиологии. Для выявления ДНК *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E.coli*, *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp* и *Enterococcus spp* использовали методику, включающую два мультиплексных ПЦР-РВ-теста, позволяющие детектировать специфические фрагменты ДНК возбудителей инфекций каждого из выявляемых видов или групп по отдельному каналу флуоресцентной детекции. Для выявления генов приобретенных карбапенемаз основных групп – металло-бета-лактамаз (MBL) групп VIM, NDM и IMP, карбапенемаз групп KPC и OXA-48-подобных – у основных грамотрицательных возбудителей инфекций использовали наборы реагентов «АмплиСенс® MDR-MBL-FL» и «АмплиСенс® MDR-KPC/OXA-48 -FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии). Также проводили ПЦР-РВ-тест для выявления генов OXA-карбапенемаз ацинетобактеров (групп OXA-40-, OXA-58- и OXA-23-подобных). Для выявления ДНК метициллин-резистентных стафилококков (как *MRSA*, так и *MRCNS*) и идентификации ДНК *S. aureus* использовали набор реагентов «АмплиСенс® MRSA-скрин-титр-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии). В отдельных случаях проводили дополнительные тесты на основе ПЦР-РВ для выявления других возможных бактериальных, вирусных или грибковых возбудителей



инфекций ЦНС. Экстракцию ДНК из образцов нативного ликвора проводили с использованием комплектов реагентов «РИБО-преп» после предварительной обработки путем центрифугирования для получения осадка бактериальных клеток из 1 мл ликвора.

### 2.3 Диагностика НМ

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 (см. пункт выше), в сочетании с лихорадкой и (или) менингеальной симптоматикой.

Для учета случаев НМ использовали стандартные определения случаев (*CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections*), разработанные Центрами по контролю и профилактике заболеваний (*Centers for Disease Control*) (2008-2011г). По классификации CDC инфекции ЦНС имеют 3 специфических типа:

- **ИС** (Интракраниальные инфекции, *intracranial infection*): абсцесс головного мозга, субдуральная или эпидуральная инфекция, энцефалит;

- **MEN**: менингиты или венитрикулиты;
- **SA**: спинальные абсцессы без менингитов.

Для диагностики менингита или венитрикулита у пациента необходимо выполнение **минимум 1** из нижеприведенных условий:

- Идентификация у пациента микроорганизма(ов) из ликвора с помощью культуральных или некультуральных микробиологических методов, которые выполнены с целью клинической диагностики или лечения;
- Состояние пациента должно соответствовать как минимум 2 из нижеследующих критериев:
  - лихорадка ( $>38,0$  °C) или головная боль;
  - менингеальные знаки (не объяснимые другими причинами);
  - симптоматика со стороны ЧМН (не объяснимая другими причинами);

и как **минимум 1** признаку из нижеследующих:

- увеличение количества лейкоцитов, белка, и уменьшение концентрации глюкозы в ликворе (согласно лабораторным референсным значениям);
- визуализация микробов в ликворе при окраске по Граму;
- идентификация микроорганизма(ов) из крови с помощью культуральных или некультуральных микробиологических методов, которые выполнены с целью клинической диагностики или лечения;
- диагностика титра АТ (Ig M) или 4-хкратное увеличение Ig G в парной сыворотке для патогенов.

*Примечание.* Инфекция шунтирующей системы считается менингитом, связанным с инфекцией области хирургического вмешательства (SSI-MEN), если она возникла в течение 90 дней после имплантации шунта. Если она развилась позднее или после манипуляции (доступа) к шунту, то это инфекция ЦНС, тип

менингит или венитрикулит (CNS-MEN), и не может быть зарегистрирована как SSI-MEN.

## **2.4 Анализ данных**

### **2.4.1 Представление данных**

Для проведения анализа данных были созданы две таблицы в формате Excel: «Случай в целом» и «Ежедневные наблюдения», которые были заполнены с помощью специальных запросов к базе данных ЭМК e-Med.

Каждая запись в таблице «Случай в целом» описывает один законченный случай наблюдения, как это описано в разделе 2.1. Для каждого случая имеются следующие сведения:

- пол и возраст пациента;
- данные о сроках пребывания в ОРИТ;
- сведения о наличии и характере НМ (раздел 2.3) и сроке его развития, в том числе итоговая верификация диагноза, полученная после окончания эпизода пребывания в ОРИТ;
- данные о характере операции и длительности пребывания пациента в оперблоке;
- данные обо всех указанных выше инвазивных устройствах и сроках их установки;
- данные о сроках проведения антибиотикотерапии;
- вычисляемые поля, необходимые для проведения анализа данных.

Всего таблица «Случай в целом» содержит 2140 строк и 122 столбца.

Анализ этой таблицы позволил изучить роль различных факторов риска в развитии менингита, а также особенности антибактериальной терапии.

Каждая запись в таблице «Ежедневные наблюдения» содержит данные о наблюдениях одного пациента, сделанные в определённый день. Каждая запись содержит следующие сведения:

- № случая из таблицы «Случаи в целом», к которому относится эта запись;
- Верификация диагноза НМ по следующим градациям:
  - диагноз менингита не ставился за все время наблюдения;
  - диагноз вероятного менингита ставился, но НМ не был подтверждён;
  - менингит может интерпретироваться как «внешний»;
  - подтвержденный НМ;
- данные ежедневных наблюдений из карты «Клинико-эпидемиологическое наблюдение» и лабораторные данные;
- данные о наличии инвазивных устройств в день наблюдения;
- необходимые для анализа общие данные о пациенте.

Всего таблица «Ежедневные наблюдения» содержит 23915 строк и 76 столбцов. Эта таблица использовалась для исследования критериев менингита.

#### **2.4.2 Формирование групп для анализа факторов риска, критериев менингита и особенностей антибактериальной терапии**

С учетом поставленных задач группы наблюдений были сформированы следующим образом.

Для анализа факторов риска развития НМ (анализ «в целом») использовалась таблица «Случаи в целом», из которой были исключены случаи «внешнего» менингита (6 случаев), так как эти НМ развились в других клиниках до появления анализируемых факторов. Всего было использовано 2134 наблюдения.

Анализ факторов риска проводился сравнением двух групп:

- заболевшие пациенты (подтвержденный НМ, 180 случаев) – группа НМ+
- незаболевшие пациенты (1932) и больные, у которых вероятный менингит не был подтвержден (22), всего 1954 случая – группа НМ-

Для анализа особенностей антибактериальной терапии (анализ «в целом») также использовалась таблица «Случаи в целом», при этом случаи «внешнего» менингита были включены, всего было использовано 2140 наблюдения. Анализ особенностей антибактериальной терапии проводился сравнением двух групп:

- заболевшие пациенты: подтвержденный НМ и случаи «внешнего» менингита, всего 186 случаев - группа МНГ+
- незаболевшие пациенты и больные, у которых вероятный менингит не был подтвержден, всего 1954 случая - группа МНГ-.

Для анализа критериев НМ использовалась таблица «Ежедневные наблюдения», случаи «внешнего» НМ не исключались. Группы формировались следующим образом:

- к группе «Менингит» относились наблюдения, сделанные в те дни, когда, по мнению лечащего врача, у пациента имелся диагноз НМ (пациенты с подтвержденным НМ и с вероятным менингитом до момента снятия диагноза), всего 208 случаев – группа НМ1;
- к группе «Без менингита» относились все остальные наблюдения, всего 1932 – группа НМ0.

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.

Для исключения влияния инфекционных заболеваний другой локализации на воспалительные маркеры крови и ликвора формировались дополнительные группы. Критериями включения в эти группы служило наличие или отсутствие

инфекций других локализаций, верифицированных на основании ретроспективного анализа историй болезни. Эти группы формировались следующим образом. 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 2.1).

Таблица 2.1 - Формирование групп наблюдения для различных аспектов исследования

Группы	Случаи	Анализ факторов риска	Анализ антибактериальной терапии	Анализ критериев диагностики и
«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

### 2.4.3 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), а также с помощью средств, представленных на сайте <https://medstatistic.ru>. 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  $\chi^2$ -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  $p < 0,05$ .

#### **2.4.4 Выбор порогов**

При анализе факторов риска различных событий использовали четырехпольные таблицы, построенные по приведенной схеме (Таблица 2.2):

Таблица 2.2 - Элементы четырехпольной таблицы

	Исход есть	Исхода нет
Фактор риска есть	TP	FP
Фактор риска отсутствует	FN	TN

Числа в клетках таблицы показывали следующее:

- *TP* (True Positive) – число случаев, в которых фактор риска правильно показывает исход;
- *FN* (False Negative) – число случаев, в которых фактор риска не предсказал исход;
- *FP* (False Positive) – число случаев, в которых фактор риска присутствовал, а исхода не было;
- *TN* (True Negative) – число случаев, в которых фактор риска правильно показал отсутствие исхода.

На основании этих данных вычисляли основные показатели, используемые при анализе факторов риска, в том числе чувствительность *Sn* (Sensitivity) и специфичность *Sp* (Specificity).

$Sn = TP / (TP + FN)$  – показывает долю правильных предсказанных случаев наличия исхода.

$Sp = TN / (FP + TN)$  – показывает долю правильно предсказанных случаев отсутствия исхода.

Для идеального фактора риска чувствительность и специфичность равны 1.

При исследовании в качестве факторов риска числовых лабораторных показателей и других данных, измеренных в порядковых шкалах, т.е. допускающих упорядочение значений (например, это может быть оценка тяжести какого-то поражения, принимающая значения «нет», «слабо выраженное», «умеренно выраженное», «тяжелое») для построения четырехпольной таблицы необходимо определение порогового значения *T*. Если значение показателя выше *T*, то фактор



риска присутствует, если ниже - отсутствует (или наоборот). Для определения пороговых значений часто применяют стандартные референсные значения показателей, которые используются в лабораторной диагностике. Указанные референсные значения получены при анализе данных больших групп населения и могут не подходить при исследовании специальных контингентов пациентов. К таковым относится и группа пациентов, исследуемая в настоящей работе. Подавляющее большинство этих больных перенесло операции различной степени тяжести на головном мозге, нередко связанные с прямым или косвенным воздействием на регуляторные центры. Поэтому при анализе факторов риска целесообразно определять референсные значения, специфические для решаемых задач и контингента пациентов.

Для каждого показателя строили две функции распределения: функция  $F_+(x)$  на множестве тех пациентов, для которых имел место изучаемый исход, и  $F_-(x)$  на множестве тех пациентов, для которых исхода не отмечался. За пороговое значение принимается такое значение  $x_0$ , для которого максимальна разность  $F_-(x) - F_+(x)$ .

(Предполагается, что высокие значения показателя говорят в пользу исследуемого исхода. В обратной ситуации в алгоритм вносятся соответствующие изменения. Кроме того, в некоторых случаях максимальное значение может приниматься не в одной точке, тогда для его выбора применяются какие-то дополнительные соображения. Например, бывает целесообразно выбрать из них то значение, при котором достигается наибольшая чувствительность.)

Поясним метод на примере концентрации лактата в ликворе (Формулы 2.1, 2.2, 2.3).

Функция  $F_+(x)$  определяется как доля тех пациентов, у которых концентрация лактата меньше  $x$  среди тех, у кого врач отмечал в этот день наличие менингита. Если бы за значение порога для построения четырехпольной таблицы было бы принято это число  $x$ , то мы получили бы

$$F_{+}(x) = \frac{FN(x)}{TP(x) + FN(x)} = 1 - \frac{TP(x)}{TP(x) + FN(x)} = 1 - Sn(x) \quad (2.1)$$

В этой формуле  $FN(x)$  обозначает величину  $FN$  из четырехпольной таблицы, вычисленную для порогового значения  $T = x$ , аналогичный смысл имеют другие величины.

Аналогично,  $F_{-}(x)$  определяется как доля тех пациентов, у которых концентрация лактата меньше  $x$  среди тех, у кого врач не отмечал в этот день наличие менингита.

$$F_{-}(x) = \frac{TN(x)}{FP(x) + TN(x)} = Sp(x) \quad (2.2)$$

Отсюда получаем

$$F_{-}(x) - F_{+}(x) = Sp(x) + Sn(x) - 1 \quad (2.3)$$

Таким образом, фактически находится такое значение порога  $x$ , для которого будет максимальна сумма чувствительности и специфичности.

На примере концентрации лактата в ликворе (Рисунок 2.1) эти построения выглядят следующим образом (значения функций распределения на графиках представлены в процентном формате). На рисунке представлены графики функций  $F_{-}(x)$  (синий график) и  $F_{+}(x)$  (красный график).

Их разность  $Sp(x) + Sn(x) - 1$  достигает максимального значения 0,4276 (42,76%) при значении концентрации лактата  $x = 4,2$  ммоль/л. Сумма чувствительности и специфичности при выборе этого порога будет равна 1,4276. Ниже приведена четырехпольная таблица, получающаяся при таком выборе порога (Таблица 2.3).

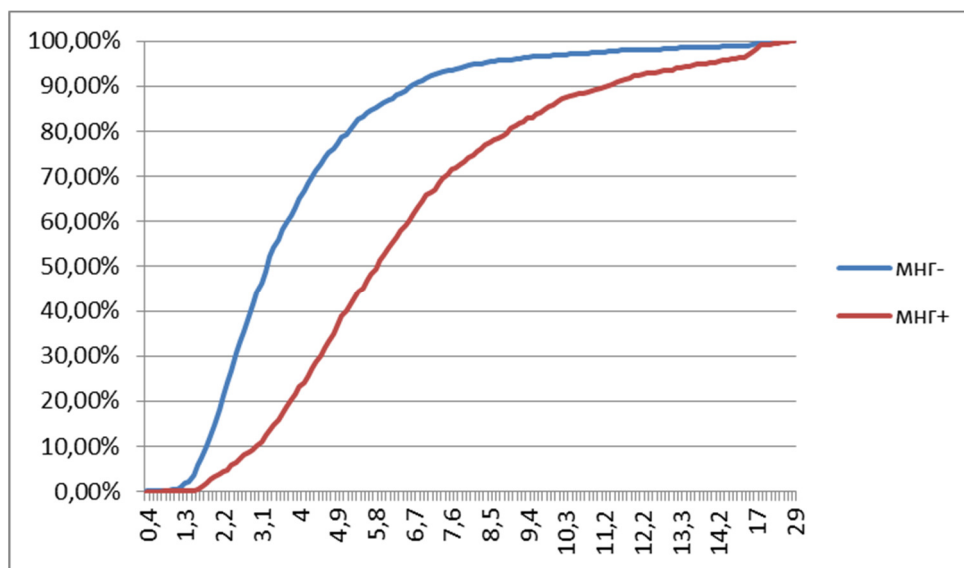


Рисунок 2.1 - Функции распределения  $F_+(x)$  и  $F_-(x)$  на примере концентрации лактата в ликворе

Таблица 2.3 - Четырехпольная таблица для порогового значения концентрации лактата ликвора 4,2 ммоль/л

Концентрация лактата в ликворе	Выявлен менингит	Не выявлен менингит
$\geq 4,2$	$TP = 938$	$FP = 678$
$< 4,2$	$FN = 322$	$TN = 1462$

Чувствительность и специфичность равны  $Sn = \frac{938}{938 + 322} = 0,7444$ ,  $Sp = \frac{1462}{1462 + 678} = 0,6832$ , что в сумме дает 1,4276. Заметим, что если бы в качестве порога было принято стандартное референсное значение для концентрации лактата в ликворе, равное 2,4 ммоль/л, то таблица приняла бы такой вид (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 - Четырехпольная таблица для порогового значения концентрации лактата ликвора 2,4 ммоль/л

Концентрация лактата в ликворе	Выявлен менингит	Не выявлен менингит
$\geq 2,4$	$TP = 1186$	$FP = 1568$
$< 2,4$	$FN = 74$	$TN = 572$

Чувствительность и специфичность имели бы следующие значения:

$Sn = \frac{1186}{1186+74} = 0,9413$ ,  $Sp = \frac{572}{572+1568} = 0,2673$ , их сумма - 1,2103, в результате был бы получен менее ценный критерий, так он давал бы очень высокую гипердиагностику. Это наблюдение свидетельствует о сдвиге концентрации лактата у исследуемого контингента пациентов в сторону новых референсных значений.

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

### Глава 3 Нозокомиальные менингиты у пациентов отделения нейрореанимации

#### 3.1 Анализ группы пациентов с подтвержденным НМ в ОРИТ.

##### Предикторы летального исхода

Количество пациентов, поступающих в ОРИТ ежегодно, составляет в среднем 2575 человек. При этом на долю пациентов, находящихся в ОРИТ  $\geq 48$ ч, приходится 16,2% от общего числа поступивших больных (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 - Поступление больных в ОРИТ в разные годы

Год	Кол-во поступивших больных в ОРИТ всего	Нахождение в реанимации $\geq 48$ ч, n	Нахождение в реанимации $\geq 48$ ч, %
2011	2569	441	17,1
2012	2522	435	17,2
2013	2609	436	16,7
2014	2570	427	16,6
2015	2604	349	13,4
Среднее	2574,8	417,6	16,2

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 установлено, что медиана выживаемости пациентов с НМ в нашей выборке составляла 106 дней (Рисунок 3.1). Патоморфологическое исследование выполнено в 10 случаях из 52 летальных наблюдений (19,23%). НМ как причина смерти установлен у 6 больных.

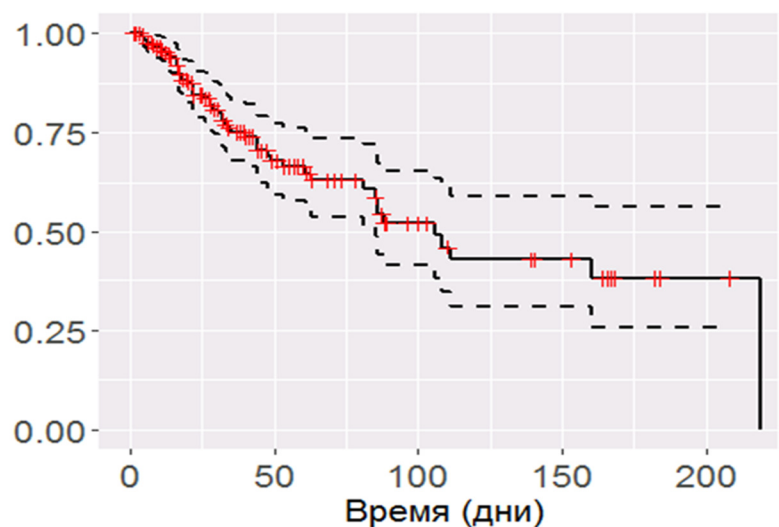


Рисунок 3.1- Оценка выживаемости пациентов с НМ по методу Каплана-Мейера

Наружное дренирование ликвора проводилось у 136 из 180 пациентов с НМ (75,6%). В 128 случаях дренирование осуществлялось через наружный вентрикулярный дренаж, в 7 случаях - через наружный люмбальный дренаж, у 1 пациента вначале функционировал люмбальный дренаж, впоследствии - НВД. У 72 пациентов с НМ (40%) по данным проспективного наблюдения развилась ликворея.

В 59 наблюдениях из 72 (82%) отмечалась раневая ликворея при транскраниальном доступе, в 10 наблюдениях (14%) - назальная ликворея (4 пациента с ЧМТ, 5 с опухолями головного мозга, оперированными трансназально, 1 больной – оперированный транскраниальным доступом с интраоперационным повреждением пазухи). У 3 пациентов (4%) развилась отоликворея (все пациенты с ЧМТ). Датчик ВЧД паренхиматозно был установлен в 39 случаях (21,67%).

У большинства пациентов в группе НМ+ (176 человек, 97,78%) проводилась ИВЛ, медиана 10 дней (диапазон 1-301 дней). 144 из 180 больных (80%) были трахеостомированы. Центральный венозный катетер (ЦВК) был установлен у всех 180 пациентов в группе с подтвержденными НМ. По клиническим показаниям 98 больных из 180 (54,4%) получали вазопрессорные препараты. При этом инвазивный мониторинг системной гемодинамики с катетеризацией артерии проводился в 67 случаях (37,2%).

Одновременно с развитием НМ у пациентов ОРИТ регистрировали: инфекции дыхательной системы (ИДС), мочевыделительной системы (МС) и инфекции системы кровотока (ИСК). Под ИСК понимали получение бактериального роста из крови и наличие у пациента синдрома системного воспалительного ответа. ИДС была выявлена у 92 из 180 пациентов (51,1%), МС - у 95 больных (52,8%), ИСК - у 31 пациента (17,2%).

### ***Анализ воспалительных изменений ликвора***

Концентрация глюкозы в ликворе (учитывались минимальные значения для каждого больного) была ниже установленных норм (2,2 ммоль/л). В среднем по группе она составляла 1,4 ммоль/л. У 36 больных (20%) зафиксированы эпизоды снижения концентрации глюкозы в ликворе до 0 ммоль/л. Развитие НМ сопровождалось увеличением количества лейкоцитов в ликворе: 10965,8 клеток в мкл (среднее), с диапазоном по группе 3-102400 клеток в мкл. У всех больных отмечалось превалирование нейтрофильного цитоза ликвора (80-95%).

### ***Системные воспалительные маркеры***

Повышение числа лейкоцитов в крови выше установленных границ ( $10 \times 10^9/\text{л}$ ) наблюдалось у 164 из 180 пациентов (91%). В среднем по группе НМ+ величина лейкоцитоза составила  $18,7 \times 10^9/\text{л}$ , (диапазон 4,6-53,6). Концентрация СРБ была повышена ( $>5,0 \text{ мг/л}$ ) у 174 из 180 больных (96,7%), составив в среднем 156 мг/л. Развитие НМ сопровождалось повышением температуры тела  $\geq 38,0^\circ\text{C}$  у 169 пациентов (93,9%). В качестве дополнительного диагностического критерия мы оценили частоту развития гипонатриемии: она встречалась в 56,1% наблюдений (у 101 больного).

Длительность персистенции микроорганизма в ликворе оценивалась в днях: за первый день принимался первый день роста патогена в пробе ликвора, за последний - первый день, когда в пробе ликвора отсутствовал рост возбудителя. Длительность высева возбудителя из ликвора в группе пациентов с подтвержденным НМ составляла в среднем  $7,7 \pm 8,6$  дней (медиана 6 дней, диапазон 1-50 дней).

### ***Неврологическая манифестация НМ***

За исходный уровень неврологического статуса принимался комплекс симптомов до момента верификации менингита согласно принятым критериям. У 10 пациентов при ретроспективном анализе историй болезни неврологический статус на момент манифестации НМ был не известен. У 90 из 170 больных (53,0%) не отмечалось значимой отрицательной динамики неврологического статуса, но большая часть этих пациентов характеризовалась нарушением сознания до развития НМ: кома у 11 пациентов (12,2%), оглушение у 34 (37,8%), седация у 12 больных (13,3%). Неврологический статус 10 человек (11,1%) классифицировался как вегетативное состояние. В сознании, с минимальными проявлениями неврологической симптоматики были 23 пациента (25,6%). Именно в этой



подгруппе состояние больных позволяло наиболее адекватно говорить об отсутствии отрицательной динамики в неврологии на фоне развития НМ (Рисунок 3.2).

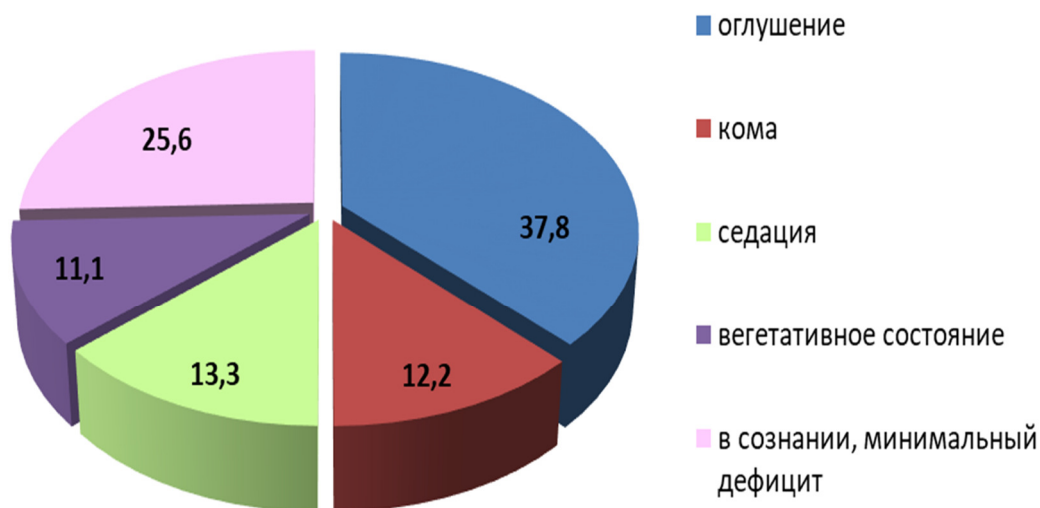


Рисунок 3.2 - Исходный статус в группе пациентов без отрицательной динамики неврологической симптоматики на фоне

У 80 больных (47,0%) развитие менингита сопровождалось появлением неврологической симптоматики: угнетением сознания до оглушения (43 эпизода) и комы (у 12 пациентов), в 24 случаях - менингеальной симптоматикой (ригидность затылочных мышц). В 16 случаях развилась дыхательная недостаточность с необходимостью перевода на ИВЛ, у 13 пациентов (16,3%) манифестация НМ сопровождалась психомоторным возбуждением. Генерализованные и фокальные судороги развились в 7 случаях (8,8%). У 12 больных отмечалась комбинация нескольких симптомов. Частота встречаемости различных неврологических проявлений при манифестации НМ представлена ниже (Рисунок 3.3).

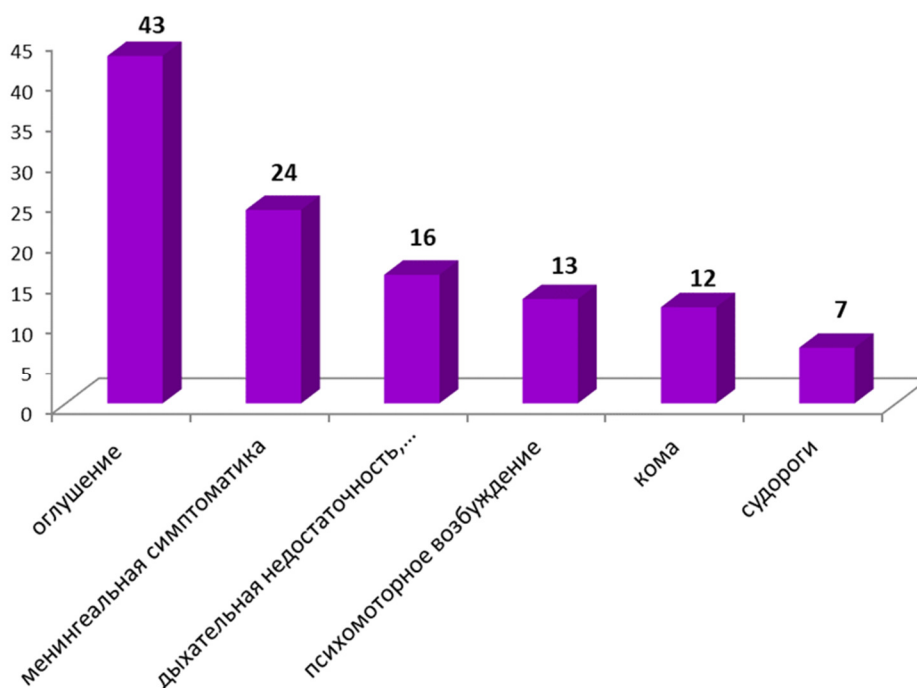


Рисунок 3.3 - Структура неврологических проявлений в группе пациентов с нарастанием неврологической симптоматики на фоне НМ

### 3.1.1 Предикторы летального исхода

Проводилось сравнение выживших и умерших пациентов с подтвержденным НМ (группа НМ+) по различным клиническим и инструментальным характеристикам. Пациенты с летальным исходом были старше и характеризовались: достоверно более высоким цитозом ликвора в среднем по группе, более значимым снижением концентрации глюкозы в ликворе, максимальной величиной СРБ в крови, более частым выделением возбудителя из ликвора ( $p < 0,05$ ) (Приложение 2). При этом сравнении величин максимального цитоза не выявило достоверных различий между группами ( $p > 0,05$ ). В группе умерших больных отмечался более значимый неврологический дефицит до развития НМ, однако данные различия статистически не достоверны ( $p > 0,05$ ). Использование различных устройств, в том числе НВД, и компонентов реанимационного мониторинга, ИВЛ встречалось одинаково часто в обеих

группах, независимо от исхода. Также не было достоверных различий в частоте развития ликвореи (Приложение 2).

У всех пациентов с НМ проводилась системная антибактериальная (АБ) терапия. Часть больных получили комбинированную АБ терапию: системное введение и введение препаратов в ликвор. При сравнении способа введения антибиотиков и исхода заболевания, достоверных различий в частоте применения системной АБ терапии в группе умерших и выживших больных не было (78,8% и 81,2% соответственно,  $p > 0,05$ ). Аналогично, комбинация внутривенной терапии с введением антибиотиков в ликвор использовалась одинаково часто в обеих группах независимо от исхода (21,2% и 18,8%,  $p > 0,05$ ). Карбапенемы применялись у большинства (~86%) как выживших, так и умерших пациентов с НМ ( $p > 0,05$ ). Длительность применения карбапенемов была сопоставима в обеих группах и составляла около 10 дней. При сравнительном анализе длительности высева патогена из ликвора достоверных отличий между выжившими и умершими больными с НМ получено не было (6,93 дня и 9,00 дней,  $p > 0,05$ ). Распределение пациентов с учетом способа введения антибиотиков, их комбинации, длительности высева патогена из ликвора в зависимости от исхода НМ представлено в таблице (Таблица 3.2).

МРТ исследования головного мозга проводились по клиническим показаниям. Всего было выполнено 60 исследований у 40 пациентов из группы НМ+ (22,2% пациентов). По данным МРТ, только у 7 из 40 больных (17,5%) описаны проявления, характерные для менингита и вентрикулита, что проявлялось: перивентрикулярным отеком вокруг тел боковых желудочков, патологическим контрастированием мягких мозговых оболочек и эпендимы боковых желудочков. Данные изменения в ряде наблюдений трактовались спорно, по причине невозможности достоверно исключить наличие воспалительного процесса на фоне хронических геморрагических изменений в веществе и желудочках головного мозга.

Таблица 3.2 - 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
Комбинированная АБ терапия (системная + введение в ликвор) n, (%)	24 (18,8)	11 (21,2)	0,872
Наличие карбапенемов в схеме АБ терапии НМ n, (%)	110 (85,9)	45 (86,5)	1,000
Длительность терапии карбапенемами, дни, среднее $\pm$ СО	10,05 (11,28)	10,62 (11,48)	0,764
Длительность высева возбудителя из ликвора, дни среднее $\pm$ СО (диапазон)	6,93 (6,75) (1-34)	9,00 (10,91) (1-50)	0,456

1 – расчет проводился по U-критерию Манна-Уитни; 2 - по критерию Фишера

Таким образом: за 5-ти летний период было зарегистрировано 2140 случаев госпитализации в ОРИТ пациентов на срок, превышающий 48 ч. НМ развился у 180 больных, что составило 8,4 (95% ДИ 6,8-10,0) на 100 пациентов. В группе больных с НМ умерло 52 человека - летальность 28,9%. Пациенты с подтвержденным НМ характеризовались длительным пребыванием в ОРИТ (средняя продолжительность ~41,5 дней), медиана выживаемости в нашей выборке равна 106 дням. Манифестация менингита сопровождалась выраженными воспалительными изменениями ликвора: высоким нейтрофильным цитозом, эпизодами значимого

снижения концентрации глюкозы в ликворе вплоть до ее отсутствия у 20% пациентов, угнетением сознания до уровня оглушение, кома. Также отмечено нарастание системных воспалительных маркеров крови (лейкоцитоза, СРБ), повышение температуры тела  $\geq 38,0$  °С и развитие гипонатриемии у 56,1% больных.

Развитие НМ у пациентов с нейрохирургической патологией сопровождалось отрицательной динамикой неврологического статуса в 47% наблюдений. Наиболее часто это проявлялось угнетением сознания вплоть до развития коматозного состояния, а также менингеальными симптомами. У остальных пациентов по данным проспективного наблюдения не удалось выявить отрицательных изменений неврологической картины, при этом 39,4% больных находились в различной степени нарушения сознания или в медикаментозной седации.

Определены основные факторы, которые при стечении ряда обстоятельств могут стать предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с НМ: старший возраст, выделение возбудителя из ликвора, более значимое снижение концентрации глюкозы в ликворе, большая величина цитоза ликвора в среднем по группе, а также высокий показатель СРБ в крови. Умершие пациенты были исходно с более выраженным нарушением сознания, однако указанные различия статистически не достоверны. Антибактериальная терапия НМ у большинства как выживших, так и умерших пациентов включала одинаковые по длительности курсы карбапенемов. Достоверных различий в частоте неблагоприятного исхода как при использовании изолированной системной АБ терапии, так и при сочетании системной терапии с введением антибиотиков в ликвор, не было. В группе умерших больных отмечалась более длительная персистенция микроорганизмов в ликворе, но статистических различий не получено. На основании этого можно предположить, что основными предикторами летального исхода у пациентов с подтвержденным диагнозом НМ являются: факт выделения возбудителя из ликвора, более длительная его персистенция в ликворе, а также воспалительные

изменения ликвора: снижение концентрации глюкозы в ликворе и высокие значения цитоза.

### **3.2 Этиология НМ у пациентов отделения нейрореанимации.**

#### **Зависимость исходов НМ от этиологического фактора**

Микробиологическое исследование ликвора было выполнено во всех случаях. Рост патогенов из ликвора получен у 113 пациентов из 180 (62,8%), идентифицировано 133 различных микроорганизмов. Дополнительно к бактериологическому методу, в 20 случаях ликвор исследован с использованием метода ПЦР в реальном времени. Из них, в 15 случаях были выявлены маркеры возбудителей бактериальной инфекции, причем в 7 пробах ДНК бактерий были обнаружены первично, когда отсутствовал рост патогенов в ликворе при классическом бактериологическом посеве. Суммарно, в нашем исследовании этиология менингитов у пациентов ОРИТ установлена в 120 случаях (66,7%), всего выделено 140 различных патогенов (Таблица 3.3).

В структуре заболеваний с установленной этиологией грамположительные патогены составили 45% (n=63), грамотрицательные 53% (n=74) и *Candida albicans* – 2% (n=3).

В нашем наблюдении ведущими возбудителями НМ являлись: коагулазонегативные стафилококки (*CoNST*) (31,4%), *A. baumannii* (18,6%) и *K. pneumoniae* (17,1%). При анализе клинических характеристик и факторов риска НМ в зависимости от этиологического агента было выявлено, что менингиты, вызванные грамотрицательными возбудителями *K. pneumoniae*, *A. baumannii* достоверно не различались между собой по внутригрупповой летальности, частоте развития ИОХВ, раневых ликворей, гипонатриемии, а также по использованию НВД ( $p > 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ) (Таблица 3.4).

Таблица 3.3 - Этиологическая структура НМ

Патоген	n	%
Грамположительные	<b>63</b>	<b>45,0</b>
в том числе:		
<i>CoNSt</i>	44	31,4
Другие грамположительные	19	13,6
Грамотрицательные	<b>74</b>	<b>52,9</b>
в том числе:		
<i>A. baumannii</i>	26	18,6
<i>K. pneumoniae</i>	24	17,1
<i>P. aeruginosa</i>	5	3,6
Другие грамотрицательные	19	13,5
<i>Candida albicans</i>	3	2,1
Итого	140	100

Таблица 3.4 - 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)
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

При сравнении НМ разной этиологии установлено, что пациенты, у которых из ликвора была выделена *K. pneumoniae*, достоверно чаще имели ИОХВ и раневую ликворею ( $p < 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ), но им реже проводилось НВД ( $p < 0,01$  по критерию  $\chi^2$ ) по сравнению с больными с *CoNS* менингитами. По развитию гипонатриемии достоверных различий по группам не было ( $p > 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ) (см. таблицу 4). У пациентов с НМ, вызванными *A. baumannii* по сравнению с больными с *CoNS* менингитами также значимо чаще встречались ИОХВ и раневая ликворея ( $p < 0,01$  по критерию  $\chi^2$ ), достоверно реже - НВД ( $p < 0,05$ ), достоверных различий по развитию гипонатриемии не было ( $p > 0,05$ ). Летальность в группе НМ, вызванных грамотрицательными бактериями, оказалась достоверно выше, чем в группе менингитов, вызванных грамположительными возбудителями (41% или 44% и 17,6% соответственно,  $p < 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ).

При оценке величин цитоза ликвора (для каждого пациента бралась максимальная величина цитоза за период наблюдения) у пациентов с НМ, вызванными *A. baumannii* и *K. pneumoniae*: различия между группами оказались статистически незначимы ( $p > 0,1$  по U-критерию Манна-Уитни). Сравнение максимальной величины цитоза в группах менингитов с *CoNS* и ацинетобактерной этиологией, а также в группах с *CoNS* и НМ, вызванными *K. pneumoniae*, показало статистически значимые различия ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$  соответственно по U-критерию Манна-Уитни). Минимальная концентрация глюкозы в ликворе в группе пациентов с НМ, вызванными грамотрицательными патогенами (*A. baumannii* и *K. pneumoniae*) была достоверно ниже, чем в группе больных с НМ, вызванными грамположительными патогенами (*CoNS*) ( $p < 0,01$  по U-критерию Манна-Уитни). Сравнение максимального количества лейкоцитов в крови в указанных группах больных не выявило статистических различий ( $p > 0,05$  по U-критерию Манна-Уитни). Максимальная концентрация СРБ в крови и длительность высева возбудителя из ликвора в случаях грамотрицательных НМ были достоверно выше, чем в случаях менингитов, вызванных грамположительными патогенами ( $p < 0,01$



по U-критерию Манна-Уитни). При анализе длительности госпитализации в ОРИТ в зависимости от характера возбудителя различия оказались статистически не значимы, как при сравнении *A. baumannii* и *K. pneumoniae* между собой ( $p > 0,1$ ), так и при сопоставлении *CoNSt* и *A. baumannii* ( $p > 0,05$ ), или *CoNSt* и *K. pneumoniae* ( $p > 0,1$ , по U-критерию Манна-Уитни).

Для оценки связи между фактом выделения возбудителя из ликвора и из трахеи анализированы 47 случаев НМ, вызванных *A. baumannii* или *K. pneumoniae*, всего получено 474 исследования сред. У 27 больных (57,45%) возбудитель, полученный из ликвора не выделялся из трахеи, или был получен в период более 10 суток до выделения того же возбудителя из ликвора. У 6 больных (12,77%) грамотрицательный возбудитель был выделен одновременно при посевах из ликвора и трахеи. В 8 наблюдениях (17,02%) *A. baumannii* или *K. pneumoniae* определялись в трахее за 1-4 суток до выделения аналогичного патогена из ликвора. В 3 случаях (6,38%) возбудитель НМ получен из трахеи за 5-10 суток до его верификации в ликворе. Также было зафиксировано 3 наблюдения (6,38%), в которых грамотрицательный патоген вначале был получен из ликвора, а спустя 1-2 суток – из трахеи. Таким образом, нельзя исключить, что одним из источников проникновения возбудителя в ликвор при развитии НМ у пациентов, находящихся на ИВЛ, является дыхательная система. Для получения более достоверных данных требуются дополнительные исследования.

При оценке зависимости между показателем летальности пациентов с НМ и удельным весом в этиологической структуре менингитов доминирующих грамотрицательных возбудителей (*A. baumannii*, *K. pneumoniae*) по годам наблюдения получить убедительную связь не удалось. Коэффициент корреляции Спирмена между показателями летальности пациентов в группе НМ и долей *A. baumannii* в этиологии этих инфекций составил 0,359 (Таблица 3.5), а при оценке долей *A. baumannii* в сочетании с *K. pneumoniae* – 0,2 (Таблица 3.6).

Таблица 3.5 - Летальность в группе НМ и удельный вес *A. baumannii* в этиологии НМ у пациентов ОРИТ

Год	Доля <i>A. baumannii</i> в этиологии НМ, %	Летальность в группе НМ с установленной этиологией, %
2011	31,0	41,4
2012	26,1	30,4
2013	20,0	40,0
2014	13,6	31,8
2015	20,0	20,0
Коэффициент корреляции Спирмена		0,359

Таблица 3.6 - Летальность в группе НМ и удельный вес *A. baumannii*, *K. pneumoniae* в этиологии НМ у пациентов ОРИТ

Год	Доля <i>A. baumannii</i> , <i>K. pneumoniae</i> в этиологии НМ, %	Летальность в группе НМ с установленной этиологией, %
2011	51,7	41,4
2012	43,5	30,4
2013	30,0	40,0
2014	27,3	31,8
2015	40,0	20,0
Коэффициент корреляции Спирмена		0,2

Величина коэффициента корреляции указывает на отсутствие статистически значимой зависимости между анализируемыми признаками ( $p > 0,5$ ;  $p > 0,7$  соответственно) (Рисунки 3.4, 3.5).

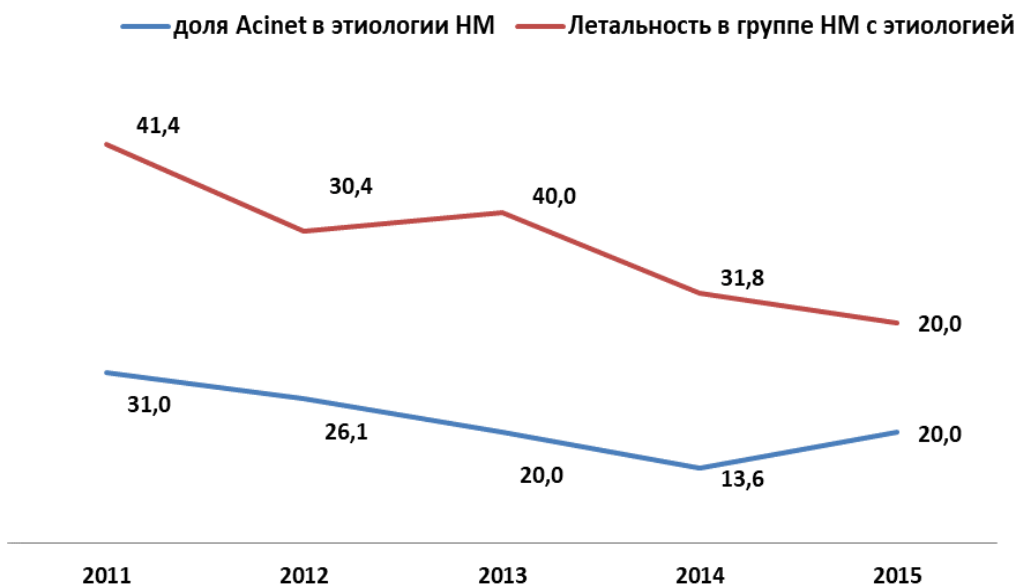


Рисунок 3.4 - Летальность в группе пациентов с НМ и удельный вес *Acinetobacter baumannii* в этиологии менингитов

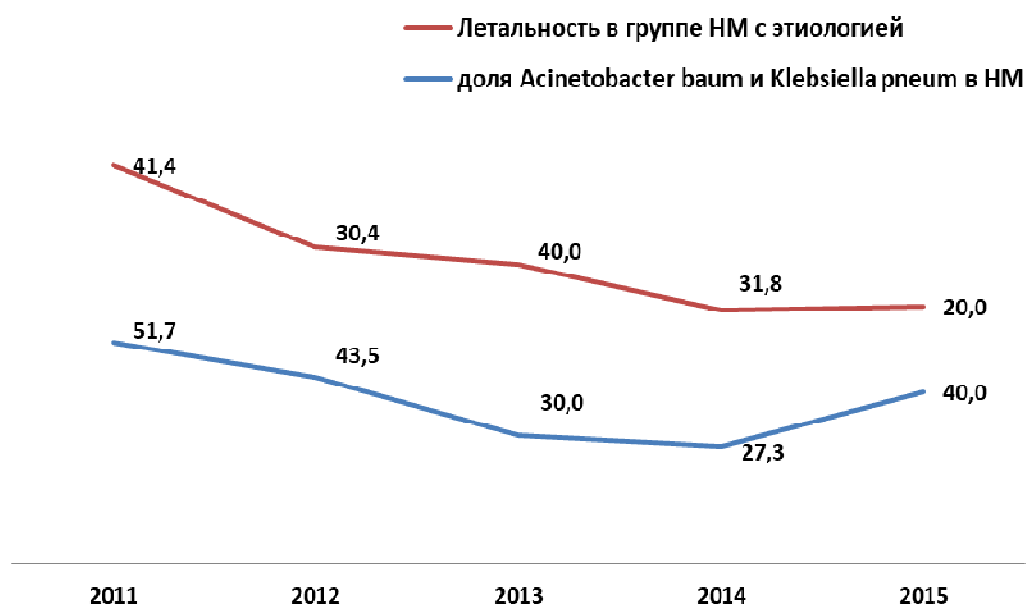


Рисунок 3.5 - Летальность в группе пациентов с НМ и удельный вес *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* в этиологии менингитов

Летальность в группе пациентов с НМ, вызванными *A. baumannii* составила 44%, что соответствует данным литературы и существенно превышает показатель летальности в целом по группе пациентов с НМ (28,9%). Доля *A. baumannii* среди всех возбудителей НМ по годам за 5-тилетний период составила в среднем  $22,1\% \pm 6,6$ .

Таким образом, этиология менингитов у пациентов ОРИТ за исследуемый период суммарно установлена в 120 случаях (66,7%). Ведущими возбудителями НМ являлись: *CoNSt*, *A. baumannii* и *K. pneumoniae*. Установлена зависимость ряда клинических характеристик и факторов риска НМ от характера выделенного патогена. Грамотрицательные менингиты имели достоверную связь с развитием у пациентов ИОХВ и раневой ликвореи, в то время как грамположительные менингиты достоверно чаще развивались при НВД. Не было убедительно доказано, что частота развития гипонатриемии связана с особенностями возбудителя. Величина цитоза, потребление глюкозы в ликворе и длительность высева возбудителя из ликвора в группе грамотрицательных менингитов были статистически выше, чем в группе НМ с *CoNSt* этиологией. Достоверно более высокий показатель летальности был получен в группе грамотрицательных НМ, по сравнению с менингитами, вызванными *CoNSt*. Высокая доля *A. baumannii* среди всех возбудителей НМ, а также летальность, значительно превышающая показатель летальности в целом по группе пациентов с НМ, обуславливает особую клиническую значимость данного возбудителя.

### **3.3 Лабораторная диагностика НМ**

Был проведен анализ: повышения системных воспалительных маркеров в крови, динамики температурной реакции. Также проведен анализ частоты развития гипонатриемии.

### **3.3.1 Анализ системных воспалительных маркеров в крови у пациентов с НМ и без НМ**

Анализ данных лабораторных исследований проводился двумя способами: «по дням» и «в целом». При анализе «по дням» исследовались распределения значений показателей системных маркеров воспаления в крови в зависимости от заполнения пункта «Инфекция ЦНС» на странице КЭН. К группе НМ1 были отнесены случаи «внешнего» менингита, вероятного менингита и подтверждённого НМ, всего 208 случаев. Все остальные случаи относились к группе НМ0 - 1932 случая.

При анализе «в целом» исследовались наибольшие значения показателей за весь период мониторинга пациента в ОРИТ в зависимости от верификации диагноза НМ. К группе МНГ+ (186 случаев) были отнесены случаи, в которых диагноз менингита был подтвержден при ретроспективном анализе истории болезни (включая случаи «внешнего» НМ). Все остальные случаи, в том числе те, в которых вероятный менингит не был подтвержден, относились к группе МНГ- (1954 случая).

#### ***Анализ количества лейкоцитов в крови у пациентов с НМ и без НМ***

За норму лейкоцитов в крови был принят интервал  $4,0-10,0 \times 10^9/\text{л}$ . Оценивалось повышение количества лейкоцитов  $>10,0 \times 10^9/\text{л}$ , нормальные и ниже нормы показатели лейкоцитов для итогового анализа были объединены в одну группу. Всего анализировано более 11000 проб крови (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 - Распределение числа проб крови по величине лейкоцитоза в группах с НМ и без НМ

Лейкоцитоз ×10 <sup>9</sup> /л	НМ0	НМ1	Общий итог
≤ 10,0	3566 (42,99%)	1449 (51,00%)	5015 (45,03%)
> 10,0	4729 (57,01%)	1392 (49,00%)	6121 (54,97%)
Общий итог	8295 (100,00%)	2841 (100,00%)	11136 (100,00%)

Выявлено, что в группе пациентов с подтвержденным или вероятным менингитом (НМ1) повышенное количество лейкоцитов в крови встречалось несколько реже, чем в группе НМ0. Следует отметить, что в группе НМ1 нормальные показатели или снижение общего количества лейкоцитов встречались чаще, чем повышение, а в группе НМ0 картина была противоположной. Несмотря на незначительную относительную разницу, различия статистически достоверны ( $p < 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ).

***Анализ концентрации С-реактивного белка в крови у пациентов с НМ и без НМ***

Для анализа величин С-реактивного белка (СРБ) в крови были выделены несколько промежуточных границ, максимальная из которых достигала 100 мг/л и выше. Таким образом, все точки измерения СРБ были группированы в 4 категории, объединившие более 18000 измерений (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 - Распределение числа проб крови по концентрации СРБ в группах с НМ и без НМ

СРБ, мг/л	НМ0	НМ1	Общий итог
< 5	1432(10,79%)	579 (11,92%)	2011 (11,09%)
5-50	6992 (53,10%)	2656 (54,70%)	9648 (53,21%)
51-100	2938 (22,13%)	959 (19,75%)	3897 (21,49%)
>100	1914 (14,42%)	662 (13,63%)	2576 (14,21%)
Общий итог	13276 (100,00%)	4856 (100,00%)	18132 (100,00%)

При сравнении распределений величин СРБ в крови в зависимости от выделенных диапазонов показателей выявлены достоверные различия между группами пациентов НМ0 и НМ1 ( $p < 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ). На диаграмме указанные распределения между группами весьма близки (Рисунок 3.6).

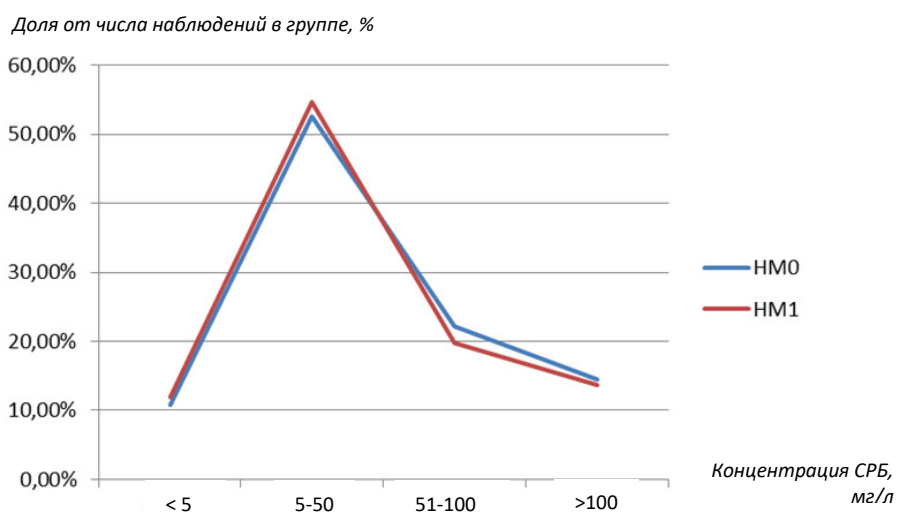


Рисунок 3.6 - Распределение ежедневных наблюдений концентрации СРБ в группах с НМ и

Преобладание достаточно высоких значений СРБ (в интервале 51 - 100 мг/л) в группе пациентов без НМ может свидетельствовать о его низкой диагностической ценности в качестве критерия НМ.

***Анализ концентрации прокальцитонина в крови у пациентов с НМ и без НМ***

В данном исследовании был выполнен анализ около 700 проб крови с определением величины прокальцитонина (ПКТ) в обеих группах. Диагностический диапазон значений ПКТ достаточно широк, поэтому они были группированы в зависимости от наличия или отсутствия системной бактериальной инфекции (БИ) в две группы: «инфекции нет или локальная БИ» со значениями ПКТ <0,5 нг/мл, и «системная БИ» со значениями ПКТ 0,5 нг/мл и выше (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 - Значения ПКТ при различной выраженности инфекционного процесса

ПКТ, нг/мл	Инфекционный процесс	
< 0,05	Нет бактериальной инфекции (БИ)	Инфекции нет или локальная БИ
< 0,5	Возможна локальная БИ	
0,5 - 2	Возможна системная инфекция (сепсис)	Системная БИ
2 - 10	Системная БИ	
> 10	Выраженная системная воспалительная реакция вследствие тяжелого бактериального сепсиса или септического шока	

На основании этого подхода проведен сравнительный анализ «по дням» показателей ПКТ в группах пациентов с НМ и без НМ за время их наблюдения в



ОРИТ. Он не выявил достоверных различий в распределении показателей между пациентами с НМ и без менингита как в диапазоне значений «системной БИ», так и соответствующих локальной инфекции или ее отсутствию ( $p > 0,05$ , по критерию  $\chi^2$ ) (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 - Распределение числа проб крови по концентрации ПКТ в группах с НМ и без НМ

Характер инфекции	НМ0	НМ1	Общий итог
Инфекции нет или локальная БИ	312 (57,99%)	134 (57,26%)	446 (57,77%)
Системная БИ	226 (42,01%)	100 (42,74%)	326 (42,23%)
Общий итог	538 (100,00%)	234 (100,00%)	772 (100,00%)

Таким образом, повышение сывороточной концентрации ПКТ не может служить надежным критерием в диагностике НМ.

#### ***Анализ гипонатриемии у пациентов с НМ и без НМ***

Гипонатриемия была фиксирована при наличии хотя бы одного эпизода снижения натрия в крови  $<135$  ммоль/л в течение всего периода наблюдения в группах пациентов с НМ и без НМ (анализ «в целом»), а также при наличии хотя бы одного такого эпизода снижения натрия, возникающего в течение дня за период наблюдения пациента в ОРИТ (анализ «по дням») (Таблицы 3.11, 3.12).

Таблица 3.11 - Распределение эпизодов гипонатриемии за весь период мониторинга в группах с НМ и без НМ

Гипонатриемия (<135 ммоль/л)	МНГ-	МНГ+	Общий итог
Да	366 (19,25)	114 (54,81)	480 (22,76)
Нет	1535 (80,75)	94 (45,19)	1629 (77,24)
Общий итог	1901 (100,00)	208 (100,00)	2109 (100,00)

Таблица 3.12 - Распределение ежедневных эпизодов гипонатриемии в группах с НМ и без НМ

Гипонатриемия (<135 ммоль/л)	НМ0	НМ1	Общий итог
Да	945 (6,19%)	613 (11,35%)	1558 (7,53%)
Нет	14330 (93,81%)	4790 (88,65%)	19120 (92,47%)
Общий итог	15275 (100,00%)	5403 (100,00%)	20678 (100,00%)

При анализе концентрации Na в плазме крови в течение всего периода наблюдения, в том числе по дням, гипонатриемия встречалась достоверно чаще в группах пациентов с НМ ( $p < 0,01$  по критерию  $\chi^2$ ). Таким образом, снижение натрия в крови <135 ммоль/л может служить дополнительным диагностическим критерием развития НМ.

### **3.3.2 Анализ системных воспалительных маркеров в крови у пациентов с НМ и без НМ с учетом влияния инфекционных заболеваний другой локализации**

Проводился на основании наличия или отсутствия инфекций других локализаций, верифицированных при анализе историй болезни. Для этого были

сформированы группы: «МНГ+, Инф+», состоящая из пациентов с подтвержденным диагнозом НМ и наличием инфекций других систем; «МНГ+, Инф-», состоящая из пациентов с подтвержденным диагнозом НМ и отсутствием инфекций других систем, и соответственно группы «МНГ-, Инф-», «МНГ-, Инф+». Дополнительно проводилось сравнение между собой групп пациентов «МНГ+, Инф-» и «МНГ-, Инф-». Таким образом, моделированы условия для проведения сравнительного анализа воспалительных маркеров, при которых НМ был единственным источником инфекции в группе заболевших, а в группе без НМ отсутствовали также и инфекции других локализаций.

***Анализ количества лейкоцитов в крови у пациентов с НМ и без НМ с учетом влияния инфекционных заболеваний другой локализации***

При анализе величин лейкоцитоза в крови выявлены значимые различия между группами пациентов с «МНГ+, Инф+», «МНГ+, Инф-», «МНГ-, Инф-» и «МНГ-, Инф+» ( $p < 0,05$ , по критерию  $\chi^2$ ). Наиболее часто высокие значения лейкоцитоза ( $>10,0 \times 10^9/\text{л}$ ) встречались в группе пациентов с инфекционными осложнениями других систем, не зависимо от наличия НМ (94,37% и 88,08%), а наиболее редко лейкоцитоз  $>10,0 \times 10^9/\text{л}$  встречался в группе пациентов без инфекционных осложнений, в том числе, без НМ (81,24%) (Таблица 3.13, Рисунок 3.7).

Таблица 3.13 - Распределение числа проб крови по величине лейкоцитоза за весь период наблюдения в группах с НМ и без НМ с учетом инфекций других локализаций

Группы	Общий лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$		Общий итог
	$> 10,0$	$\leq 10,0$	
МНГ-, Инф-	745 (81,24%)	172 (18,76%)	917 (100,00%)
МНГ-, Инф+	650 (88,08%)	88 (11,92%)	738 (100,00%)
МНГ+, Инф-	35 (87,50%)	5 (12,50%)	40 (100,00%)
МНГ+, Инф+	134 (94,37%)	8 (5,63%)	142 (100,00%)
Общий итог	1564 (85,14%)	273 (14,86%)	1837 (100,00%)

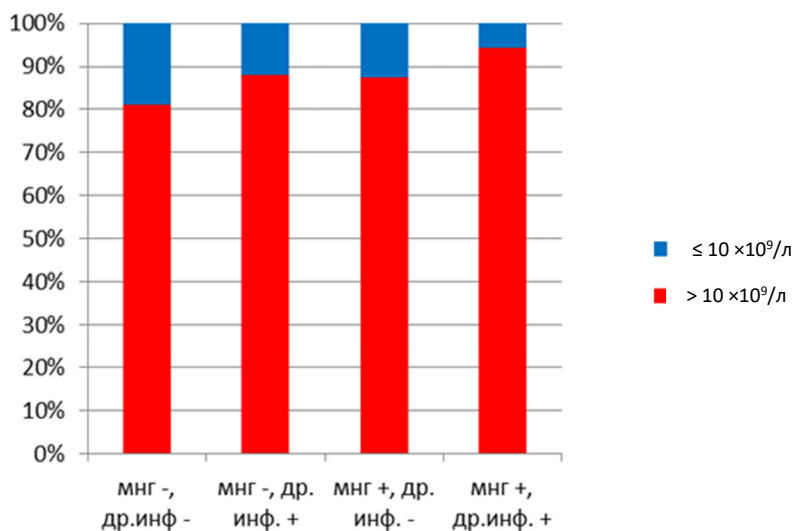


Рисунок 3.7 - Распределение числа проб по величине лейкоцитоза за весь период наблюдения в группах с НМ и без НМ

Сравнение между собой двух групп: «МНГ+, Инф-» и «МНГ-, Инф-», в которых НМ являлся единственным источником инфекции, не выявило

достоверных различий в распределении между величиной лейкоцитоза в крови ( $p > 0,05$ , по критерию  $\chi^2$ ). Таким образом, увеличение количества лейкоцитов в крови  $> 10,0 \times 10^9/\text{л}$  обусловлено наличием инфекционных осложнений другой локализации, и не может служить критерием в диагностике НМ.

***Анализ концентрации С-реактивного белка в крови у пациентов с НМ и без НМ с учетом влияния инфекционных заболеваний другой локализации***

Сравнение величин СРБ в зависимости от наличия или отсутствия инфекций других локализаций проводилось по 4 интервалам:  $< 5$ , 5-50, 51-100,  $> 100$  мг/л. Распределение концентраций СРБ в крови достоверно отличается между всеми группами больных в указанных диапазонах ( $p < 0,01$  по критерию  $\chi^2$ ). Наиболее часто пробы крови с высокими значениями СРБ ( $> 100$  мг/л) регистрировались среди пациентов с инфекциями других локализаций, не зависимо от наличия НМ: «МНГ+, Инф+» и «МНГ-, Инф+», 73,43% и 58,83% соответственно (Таблица 3.14, Рисунок 3.8).

Таблица 3.14 - Распределение числа проб крови по концентрации СРБ за весь период наблюдения в группах с НМ и без НМ с учетом инфекций других локализаций

Группы	СРБ, мг/л				Общий итог
	$< 5$	5-50	51-100	$> 100$	
МНГ-, Инф-	105 (11,53%)	429 (47,09%)	218 (23,93%)	159 (17,45%)	911 (100,00%)
МНГ-, Инф+	9 (1,20%)	129 (17,13%)	172 (22,84%)	443 (58,83%)	753 (100,00%)
МНГ+, Инф-	3 (7,14%)	14 (33,33%)	9 (21,43%)	16 (38,10%)	42 (100,00%)
МНГ+, Инф+	2 (1,40%)	9 (6,29%)	27 (18,88%)	105 (73,43%)	143 (100,00%)
Общий итог	119 (6,44%)	581 (31,42%)	426 (23,04%)	723 (39,10%)	1849 (100,00%)

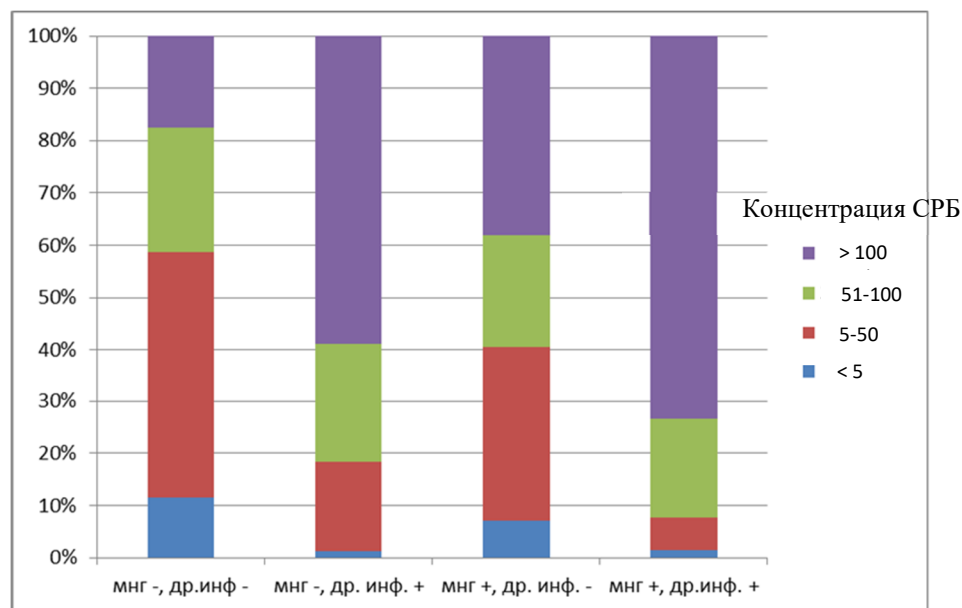


Рисунок 3.8 - Распределение числа проб крови по концентрации СРБ за весь период наблюдения в группах с НМ и без НМ с учетом инфекций других локализаций

При сравнении распределения концентрации СРБ в группах: «МНГ+, Инф-» и «МНГ-, Инф-», достоверных различий не получено ( $p > 0,05$ , по критерию  $\chi^2$ ). Таким образом, повышение концентрации СРБ в крови не может служить критерием в диагностике НМ. Достоверно более высокие значения СРБ в крови ( $>100$  мг/л) регистрировали у пациентов с инфекциями других локализаций, не зависимо от наличия НМ.

***Анализ концентрации прокальцитонина в крови у пациентов с НМ и без НМ с учетом влияния инфекционных заболеваний другой локализации***

При сравнении групп пациентов «МНГ+, Инф+», «МНГ+, Инф-», «МНГ-, Инф-» и «МНГ-, Инф+» установлены достоверные различия в распределении показателей: чаще всего пробы крови с концентрацией ПКТ, соответствующей системной БИ, встречались у пациентов с любыми инфекционными осложнениями, в том числе, с менингитами (52,00% и 52,30%,  $p < 0,01$ , по критерию  $\chi^2$ ) (Таблица 3.15, Рисунок 3.9).

Таблица 3.15 - Распределение числа проб крови по концентрации ПКТ за весь период наблюдения в группах с НМ и без НМ с учетом инфекций других локализаций

Группы	Характер инфекции		Общий итог
	Системная БИ	Инфекции нет или локальная БИ	
МНГ-, Инф-	15 (35,71%)	27 (64,29%)	42 (100,00%)
МНГ-, Инф+	91 (52,30%)	83 (47,70%)	174 (100,00%)
МНГ+, Инф-	0 (0,00%)	8 (100,00%)	10 (100,00%)
МНГ+, Инф+	24 (52,00%)	24 (48,00%)	48 (100,00%)
Общий итог	132 (47,78%)	142 (52,22%)	274 (100,00%)

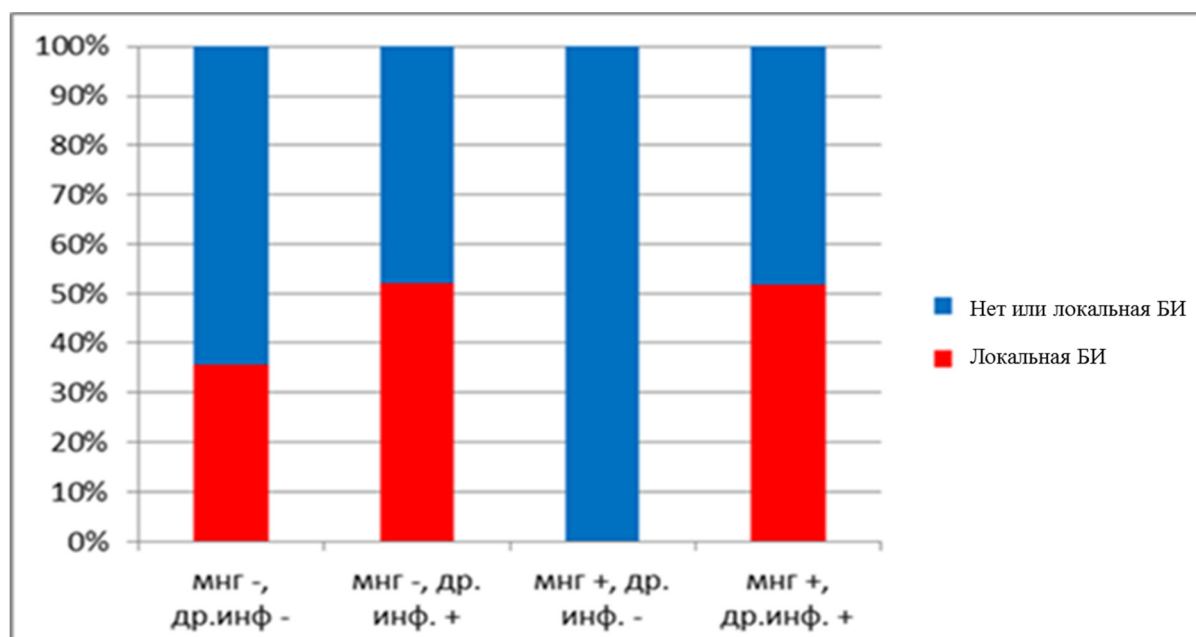


Рисунок 3.9 - Распределение числа проб крови по концентрации ПКТ за весь период наблюдения в группах с НМ и без НМ с учетом инфекций других локализаций

Оценить распределение концентрации ПКТ в крови в группах, где НМ являлся единственной инфекцией и без инфекции вообще («МНГ+, Инф-» и «МНГ-

, Инф-») не удалось из-за малочисленности наблюдений. Таким образом, высокая концентрация ПКТ в крови, соответствующая системной БИ, наиболее достоверно отражает наличие инфекций других локализаций и не может служить критерием в диагностике НМ.

***Анализ гипонатриемии у пациентов с НМ и без НМ с учетом влияния инфекционных заболеваний другой локализации***

При оценке частоты развития эпизодов гипонатриемии в зависимости от наличия инфекций других локализаций за весь период наблюдения в ОРИТ (анализ в «целом») сохранилась тенденция, выявленная на первом этапе анализа данного критерия. Реже всего снижение концентрации натрия встречалось в группе пациентов без инфекционных осложнений, в том числе, без НМ (группа «МНГ-, Инф-») (12,63%). Присоединение инфекций других локализаций, за исключением НМ (группа «МНГ-, Инф+») повышало частоту развития эпизодов гипонатриемии до 30,17%. Наиболее часто гипонатриемия наблюдалась в группах пациентов с НМ не зависимо от наличия инфекций других локализаций (группы «МНГ+, Инф-» и «МНГ+, Инф+»): 41,86% и 60,14% соответственно (Таблица 3.16).

Таблица 3.16 - Распределение числа проб крови по частоте развития эпизодов гипонатриемии за весь период наблюдения в группах с НМ и без НМ

Группы	Гипонатриемия (<135 ммоль/л)		Общий итог
	Да	Нет	
МНГ-, Инф-	147 (12,63%)	1017 (87,37%)	1164 (100,00%)
МНГ-, Инф+	229 (30,17%)	530 (69,83%)	759 (100,00%)
МНГ+, Инф-	18 (41,86%)	25 (58,14%)	43 (100,00%)
МНГ+, Инф+	86 (60,14%)	57 (39,86%)	143 (100,00%)
Общий итог	480 (13,67%)	1629 (86,33%)	2109 (100,00%)



Указанная закономерность по группам представлена на рисунке (Рисунок 3.10). При сравнении групп пациентов без инфекций, в том числе без НМ, и пациентов, у которых менингит был единственной инфекцией (группы «МНГ-, Инф-» и «МНГ+, Инф-») частота встречаемости эпизодов гипонатриемии также была достоверно выше при наличии менингита (12,63% и 41,86%,  $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ). Таким образом, гипонатриемия может служить дополнительным диагностическим критерием в случае подозрения на развитие НМ.

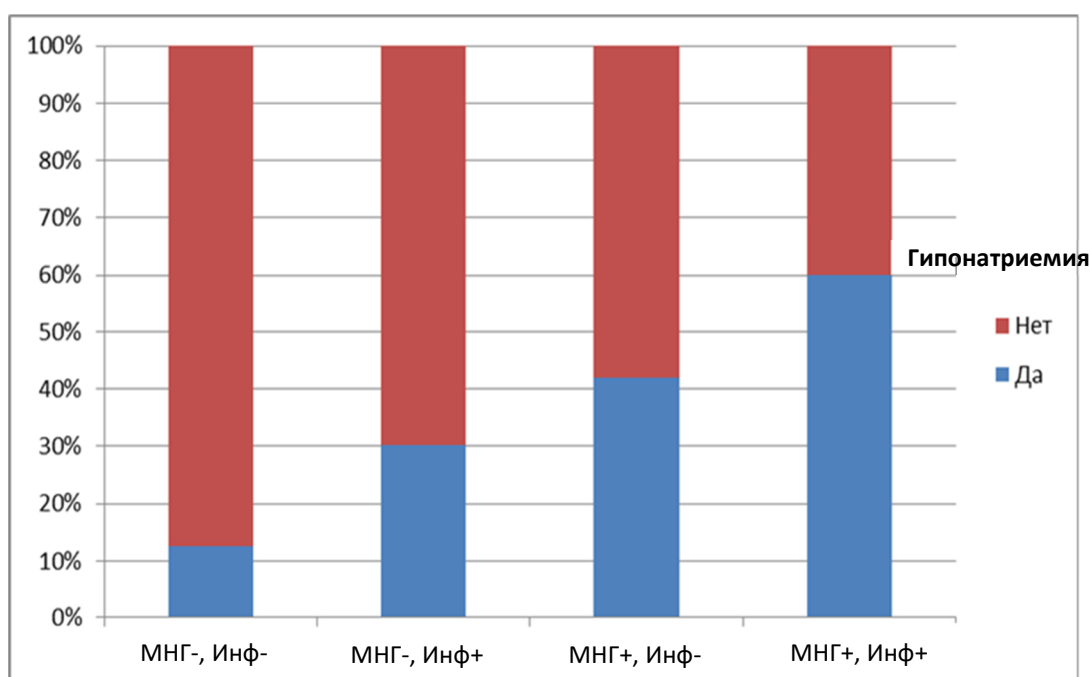


Рисунок 3.10 - Распределение числа проб крови по частоте развития эпизодов гипонатриемии за весь период наблюдения в группах с НМ и без НМ с учетом инфекций других локализаций

### 3.3.3 Анализ эпизодов гипертермии у пациентов с НМ и без НМ

Гипертермия оценивалась по эпизодам повышения температуры тела  $\geq 38,0$  °С. Для каждого больного выбиралась величина максимальной температуры тела за сутки. При анализе «по дням» исследовались распределения максимальной температуры в группах НМ1 (случаи «внешнего», вероятного и подтверждённого НМ) и НМ0 (все остальные случаи). Суммарно при сравнительной оценке

температуры тела «по дням» было получено более 22000 показателей, с диапазоном величин от 32,0 °С (соответствовавших управляемой аппаратной гипотермии) до 41,9 °С. При сравнении распределения ежедневных эпизодов гипертермии по критерию  $\chi^2$  получены достоверные различия в показателях: в группе больных с менингитами (НМ1) эпизоды повышения температуры тела  $\geq 38,0$  °С регистрировались чаще, чем в группе без менингитов (НМ0) (28,28% и 20,81% соответственно,  $p < 0,001$ ) (Таблица 3.17).

Таблица 3.17 - Распределение ежедневных эпизодов гипертермии в группах с НМ и без НМ

Группы	Температура тела, max за сутки, °С		Общий итог
	$\geq 38,0$	$< 38,0$	
НМ0	3511 (20,81%)	13363 (79,19%)	16874 (100,00%)
НМ1	1664 (28,28%)	4220 (71,72%)	5884 (100,00%)
Общий итог	5175 (22,74%)	17583 (77,26%)	22758 (100,00%)

Распределение эпизодов гипертермии в группах пациентов «МНГ+, Инф+», «МНГ+, Инф-», «МНГ-, Инф+» и «МНГ-, Инф-» показало, что температура  $\geq 38,0$  наиболее часто встречалась у пациентов с НМ и инфекциями других систем (95,80%), достаточно высокая частота лихорадки была в группах «МНГ+, Инф-» и «МНГ-, Инф+» (86,05% и 75,76%), реже - у больных без НМ и других инфекций (33,85%), различия в показателях достоверны ( $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ). Развитие менингита в отсутствии других очагов инфекции (группы «МНГ+, Инф-» и «МНГ-, Инф-») характеризовалось достоверно более частым повышением температуры тела  $\geq 38,0$  (86,05% и 33,85% соответственно,  $p < 0,001$  по  $\chi^2$ ) (Таблица 3.18, Рисунок 3.11).

Таблица 3.18 - Распределение эпизодов максимальной температуры тела за время наблюдения в группах с НМ и без НМ с учетом инфекций других локализаций

Группы	Температура тела за сутки, °С		Общий итог
	≥38,0	< 38,0	
МНГ-, Инф-	261 (33,85%)	510 (66,15%)	771 (100,00%)
МНГ-, Инф+	575 (75,76%)	184 (24,24%)	759 (100,00%)
МНГ+, Инф-	37 (86,05%)	6 (13,95%)	43 (100,00%)
МНГ+, Инф+	137 (95,80%)	6 (4,20%)	143 (100,00%)
Общий итог	1143 (59,72%)	771 (40,28%)	1716 (100,00%)

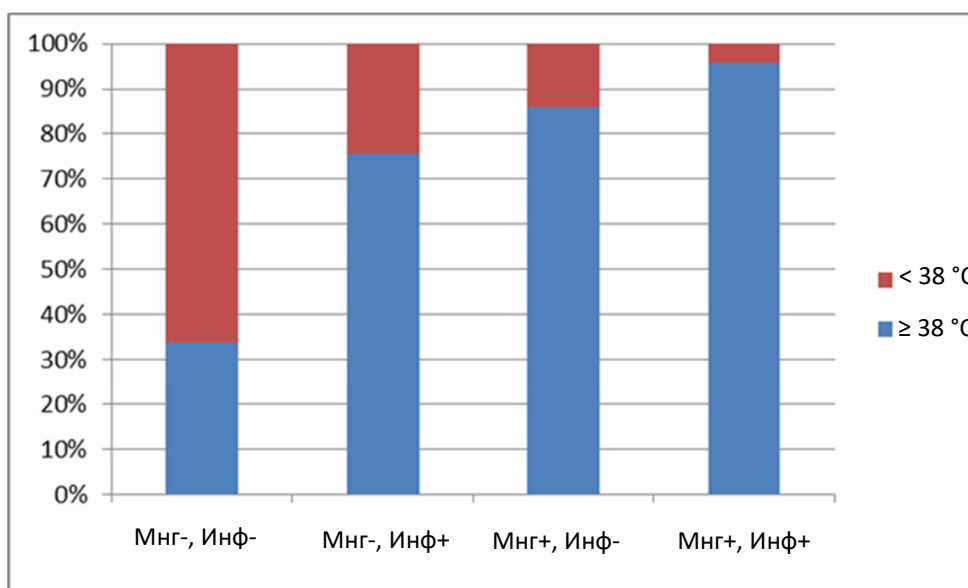


Рисунок 3.11- Распределение эпизодов максимальной температуры тела за время наблюдения в группах с НМ и без НМ с учетом инфекций других локализаций

Таким образом, развитие у пациентов гипертермии  $\geq 38,0$  °С может служить не только характерным признаком инфекционного процесса, но и важным диагностическим критерием НМ.

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.

### **3.4 Воспалительные изменения ликвора у пациентов с НМ**

В качестве критериев диагностики НМ проводился анализ: количества лейкоцитов в ликворе (цитоза ликвора), концентрации глюкозы в ликворе, соотношения концентрации глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови (коэффициент  $CSF/S_{Glu}$ ), а также концентрации лактата в ликворе. Оценку изменений показателей ликвора проводили двумя способами: «по дням» и «в целом». При анализе «по дням» исследовались ежедневные распределения значений в группе НМ1 (случаи «внешнего», вероятного менингита и подтвержденного менингита) и НМ0 (все остальные случаи). При анализе «в целом» исследовались максимальные значения показателей ликвора за весь период наблюдения пациента в ОРИТ в зависимости от верификации диагноза менингита в группе МНГ+ (подтвержденный менингит, включая случаи «внешнего» НМ) и МНГ- (все остальные случаи). Также проводился анализ воспалительных

изменений ликвора с учетом наличия инфекций других локализаций в группе: «МНГ+, Инф+», состоящей из пациентов с подтвержденным диагнозом НМ и наличием инфекций других систем; «МНГ+, Инф-», состоящей из пациентов с подтвержденным диагнозом НМ и отсутствием инфекций других систем, и соответственно, в группах «МНГ-, Инф-», «МНГ-, Инф+». Дополнительно проводилось сравнение между собой групп пациентов «МНГ+, Инф-» и «МНГ-, Инф-», при котором нозокомиальный менингит был бы единственным источником инфекции в группе заболевших, а в группе без НМ отсутствовали также и инфекции других локализаций.

### **3.4.1 Сравнительный анализ значений цитоза ликвора у пациентов с НМ и без НМ**

Анализ значений цитоза ликвора проводился «по дням». Так как референсные значения количества лейкоцитов в ликворе по данным литературы варьируют в широких пределах, для нашего исследования изначально не было установлено пороговых величин. Всего было обобщено 3224 ликворных проб. Диапазон цитоза ликвора составил от 0 до 102400 клеток в мкл в обеих группах. При сравнении распределений значений цитоза ликвора в группах НМ0 и НМ1 получено, что максимальная разница между распределениями достигается при величине порога в 65 клеток, которая была принята в качестве референсного значения цитоза ликвора на нашем контингенте больных.

При сравнительной оценке ежедневного количества лейкоцитов в ликворе выявлено, что число проб ликвора с цитозом  $>65$  клеток было достоверно выше в группе пациентов с НМ (НМ1), по сравнению с пациентами без НМ (НМ0) (63,23% и 38,04%,  $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ) (Таблица 3.19, Рисунок 3.12).

Таблица 3.19 - Распределение числа проб ликвора по значению цитоза в группах с НМ и без НМ

Цитоз ликвора кол-во клеток в мкл	НМ0	НМ1	Общий итог
≤ 65	803 (61,96%)	709 (36,77%)	1512 (46,90%)
> 65	493 (38,04%)	1219 (63,23%)	1712 (53,10%)
Общий итог	1296 (100%)	1928 (100%)	3224 (100%)

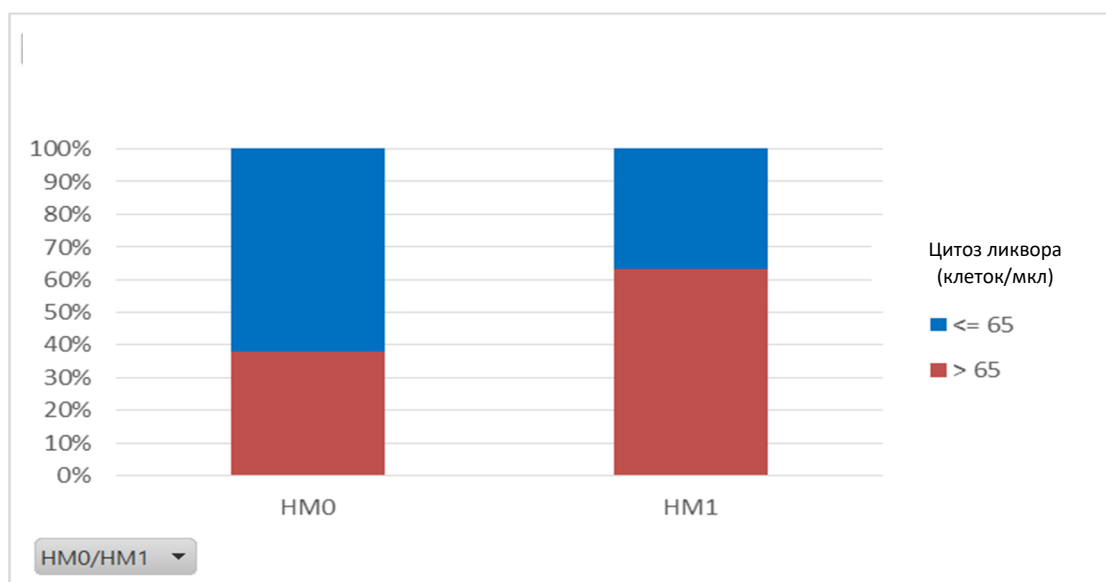


Рисунок 3.12 - Распределение числа проб ликвора по значению цитоза в группах с менингитом и без менингита

При анализе количества лейкоцитов в ликворе за весь период мониторинга пациента в ОРИТ (анализ «в целом») получено, что число проб ликвора с цитозом >65 клеток было достоверно больше в группе пациентов с подтвержденным НМ (МНГ+), по сравнению с группой пациентов без менингита (МНГ-) (91,71% и 54,18%,  $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ) (Таблица 3.20).

Таблица 3.20 - Распределение числа проб ликвора по значению цитоза в группах с менингитом и без менингита

Цитоз ликвора, кол-во клеток в мкл	МНГ-	МНГ+	Общий итог
≤ 65	263 (45,82%)	15 (8,29%)	278 (36,82%)
> 65	311 (54,18%)	166 (91,71%)	477 (63,18%)
Общий итог	574 (100,00%)	181 (100,00%)	755 (100,00%)

Далее, на основании анализа «в целом», проводилось сравнение значений цитоза ликвора с учетом наличия инфекций других локализаций в группах «МНГ+, Инф+», «МНГ+, Инф-», «МНГ-, Инф-» и «МНГ-, Инф+». Из таблицы видно, что у пациентов с НМ повышение количества лейкоцитов ликвора >65 клеток встречалось достоверно чаще, в независимости от наличия у них инфекций других локализаций, по сравнению с пациентами без менингита ( $p < 0,001$ , по критерию  $\chi^2$ ). При сравнении между собой двух групп: «МНГ+, Инф-» и «МНГ-, Инф-» выявлено, что в условиях отсутствия инфекций других систем в обеих группах, у пациентов с НМ число проб ликвора с цитозом >65 клеток было достоверно выше, чем у не заболевших менингитами пациентов (92,50% и 54,87% соответственно,  $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ) (Таблица 3.21, Рисунок 3.13).

Таблица 3.21 - Распределение числа проб ликвора по значению цитоза за весь период наблюдения в группах с НМ и без НМ с учетом инфекций других локализаций

Группы	Цитоз ликвора, кол-во клеток в мкл		Общий итог
	≤ 65	> 65	
МНГ-, Инф-	125 (45,13%)	152 (54,87%)	277 (100,00%)
МНГ-, Инф+	138 (46,46%)	159 (53,54%)	297 (100,00%)
МНГ+, Инф-	3 (7,50%)	37 (92,50%)	40 (100,00%)
МНГ+, Инф+	12 (8,51%)	129 (91,49%)	141 (100,00%)
Общий итог	278 (36,82%)	477 (63,18%)	755 (100,00%)

Таким образом, повышение количества лейкоцитов в ликворе >65 клеток в мкл может служить специфическим критерием диагностики НМ. Присутствие инфекций других локализаций не оказывает значимого влияния на увеличение цитоза ликвора.

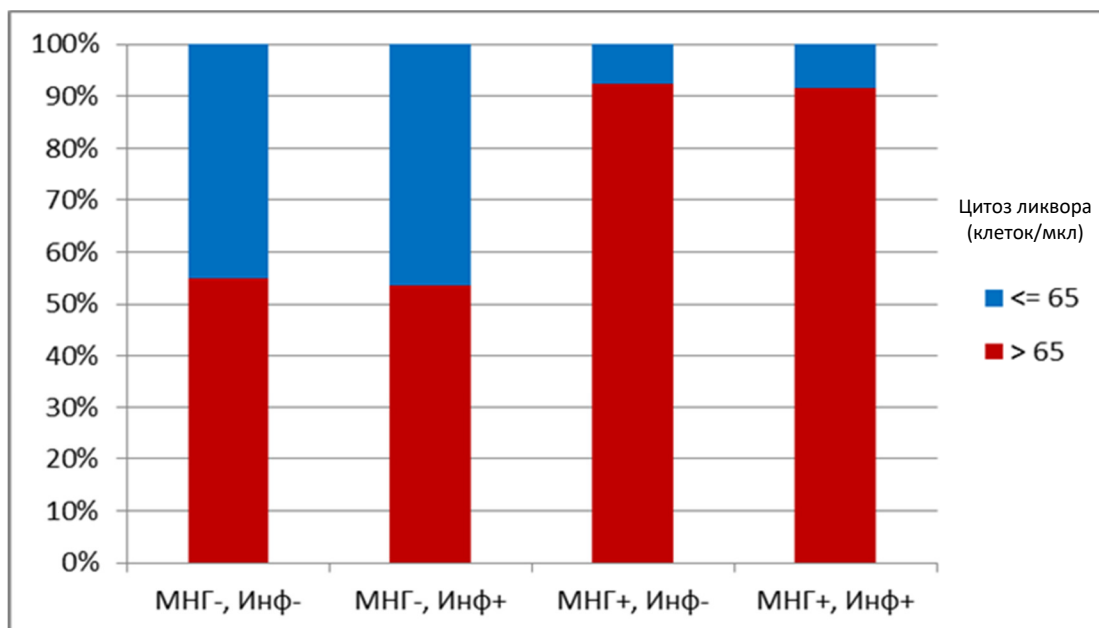


Рисунок 3.13 - Распределение числа проб ликвора по значению цитоза за весь период наблюдения в группах с НМ и без НМ с учетом инфекций других локализаций



### 3.4.2 Сравнительный анализ концентрации глюкозы в ликворе у пациентов с НМ и без НМ

Анализ концентрации глюкозы в ликворе проводился «по дням». За точку отсчета первоначально был выбран референсный уровень 2,2 ммоль/л. На этом этапе было обобщено 3425 ликворных проб. Из таблицы видно, что снижение концентрации глюкозы в ликворе <2,2 ммоль/л встречалось достоверно чаще в группе НМ1, по сравнению с группой НМ0 (50,04% и 12,11%,  $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ) (Таблица 3.22).

Таблица 3.22 - Распределение числа проб ликвора по концентрации глюкозы в группах с НМ и без НМ

Группы	Глюкоза ликвора, ммоль/л		Общий итог
	< 2,2	≥ 2,2	
НМ0	261 (12,11%)	1895 (87,89%)	2156 (100,00%)
НМ1	635 (50,04%)	634 (49,96%)	1269 (100,00%)
Общий итог	896 (26,16%)	2529 (73,84 %)	3425 (100,00%)

На следующем этапе было проведено сравнение распределений величин ежедневной концентрации глюкозы в ликворе в группах НМ0 и НМ1. Ранее нами установлено, что максимальная разница в распределениях достигается при величине порога концентрации глюкозы в ликворе в 2,6 ммоль/л, которая была принята в качестве референсного значения в представленном исследовании.

При сравнительном анализе концентрации глюкозы в ликворе за весь период мониторинга в ОРИТ в зависимости от верификации диагноза менингита (в группе МНГ+ и МНГ-) (анализ «в целом») за точку отсчета была выбрана именно эта величина глюкозы ликвора (2,6 ммоль/л). Получены те же закономерности, что и в

предыдущей выборке: у пациентов с НМ снижение концентрации глюкозы в ликворе  $<2,6$  ммоль/л отмечалось достоверно чаще, чем у пациентов без НМ (76,80% и 19,43% соответственно,  $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ). В данной выборке анализировано 778 ликворных проб (Таблица 3.23).

Таблица 3.23 - Распределение числа проб ликвора по концентрации глюкозы в группах с НМ и без НМ

Группы	Глюкоза ликвора, ммоль/л		Общий итог
	$< 2,6$	$\geq 2,6$	
МНГ-	116 (19,43%)	481 (80,57%)	597 (100,00%)
МНГ+	139 (76,80%)	42 (23,20%)	181 (100,00%)
Общий итог	255 (32,78%)	523 (67,22%)	778 (100,00%)

При сравнении концентрации глюкозы в ликворе за весь период наблюдения пациентов в ОРИТ с позиций наличия инфекций других локализаций выявлено, что наиболее часто снижение концентрации глюкозы в ликворе  $<2,6$  ммоль/л отмечалось у пациентов с менингитами: в группе «МНГ+, Инф+» (80,85%), «МНГ+, Инф-» (62,50%), независимо от дополнительных очагов инфекции. Отличие показателя между группами пациентов без НМ достоверное ( $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ) (Таблица 3.24, Рисунок 3.14).

Таблица 3.24 - Распределение числа проб ликвора по концентрации глюкозы в группах с НМ и без НМ с учетом инфекций других локализаций

Группы	Глюкоза ликвора, ммоль/л		Общий итог
	< 2,6	≥ 2,6	
МНГ-, Инф-	51 (17,35%)	243 (82,65%)	294 (100,00%)
МНГ-, Инф+	65 (21,45%)	238 (78,55%)	303 (100,00%)
МНГ+, Инф-	25 (62,50%)	15 (37,50%)	40 (100,00%)
МНГ+, Инф+	114 (80,85%)	27 (19,15%)	141 (100,00%)
Общий итог	255 (32,78%)	523 (67,22%)	778 (100,00%)

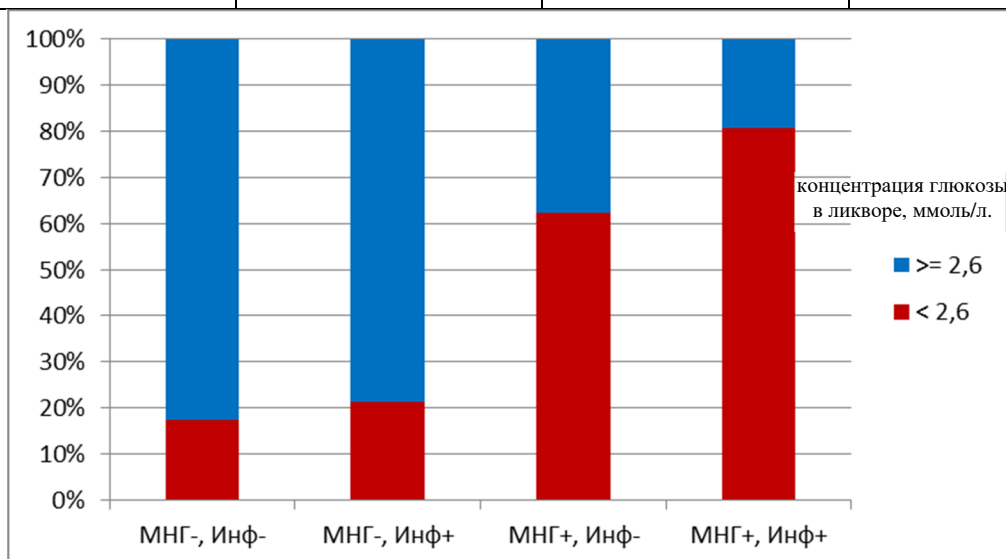


Рисунок 3.14 - Распределение числа проб ликвора по концентрации глюкозы в группах с НМ и без НМ с учетом инфекций других локализаций

Сравнение между собой групп пациентов «МНГ+, Инф-» и «МНГ-, Инф-» показало, что при отсутствии инфекций других локализаций наличие у больных только НМ сопровождается достоверно более частым снижением концентрации глюкозы в ликворе <2,6 ммоль/л (62,50% и 17,35%,  $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ).

Таким образом, снижение концентрации глюкозы в ликворе <2,2 ммоль/л у нейрохирургических пациентов может служить специфическим критерием

диагностики НМ. По нашим данным, в качестве точки отсчета можно рассматривать концентрацию глюкозы в ликворе  $<2,6$  ммоль/л.

### 3.4.3 Сравнительный анализ соотношения концентрации глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови (коэффициента $CSF/S_{Glu}$ ) у пациентов с НМ и без НМ

Коэффициент  $CSF/S_{Glu}$  является измерением, используемым для сравнения концентраций глюкозы в ликворе и глюкозы в плазме крови пациента. Анализ коэффициента  $CSF/S_{Glu}$  проводился «по дням» в группах НМ1 (случаи «внешнего», вероятного менингита и подтвержденного менингита) и НМ0 (все остальные случаи). Всего было анализировано 3286 парных проб кровь/ликвор, взятых в один день с минимальным временным интервалом. За пограничную величину коэффициента  $CSF/S_{Glu}$  принят коэффициент равный 0,4. В группе пациентов НМ1 соотношение концентрации глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови  $\leq 0,4$  регистрировалось достоверно чаще, чем в группе НМ0 (53,64% и 14,66%,  $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ) (Таблица 3.25, Рисунок 3.15).

Таблица 3.25 - Распределение числа проб ликвора по коэффициенту  $CSF/S_{Glu}$  в группах с НМ и без НМ

Группы	Коэффициент $CSF/S_{Glu}$		Общий итог
	$\leq 0,4$	$> 0,4$	
НМ0	198 (14,66%)	1153 (85,34%)	1351 (100,00%)
НМ1	1038 (53,64%)	897 (46,36%)	1935 (100,00%)
Общий итог	1236 (37,61%)	2050 (62,39%)	3286 (100,00%)

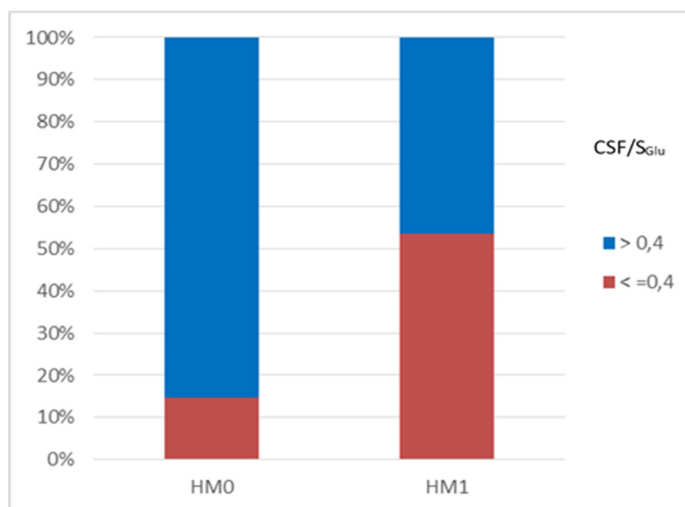


Рисунок 3.15 - Распределение числа проб ликвора по значению коэффициента  $CSF/S_{Glu}$  в группах с НМ и без НМ

При сравнении распределений значений коэффициента  $CSF/S_{Glu}$  в группах НМ0 и НМ1 получено, что максимальные различия в распределениях достигаются при величине коэффициента в 0,45. Таким образом, диагноз НМ был более вероятен при величине соотношения концентрации глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови  $<0,45$ .

При сравнении распределений значений коэффициента  $CSF/S_{Glu}$  за весь период мониторинга в ОРИТ в группе МНГ+ и МНГ- (анализ «в целом») за точку отсчета был выбран коэффициент 0,45. Анализировано 762 парных проб кровь/ликвор. Выявлено, что у пациентов с НМ (группа МНГ+) соотношение концентраций глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови  $\leq 0,45$  встречалось достоверно чаще, чем у пациентов без НМ (группа МНГ-) (87,78% и 31,10%,  $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ) (Таблица 3.26).

Таблица 3.26 - Распределение числа проб ликвора по коэффициенту  $CSF/S_{Glu}$  в группах с НМ и без НМ

Группы	Коэффициент $CSF/S_{Glu}$		Общий итог
	$\leq 0,45$	$> 0,45$	
МНГ-	181 (31,10%)	401 (68,90%)	582 (100,00%)
МНГ+	158 (87,78%)	22 (12,22%)	180 (100,00%)
Общий итог	339 (44,49%)	423 (55,51%)	762 (100,00%)

При сравнении соотношения концентраций глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови за весь период наблюдения с учетом наличия инфекций других локализаций выявлено, что снижение коэффициента  $CSF/S_{Glu} \leq 0,45$  в парных пробах наиболее часто отмечалось у пациентов с менингитами: в группах «МНГ+, Инф+» и «МНГ+, Инф-» (90,71% и 77,50%), по сравнению с пациентами без НМ, в группах «МНГ-, Инф+» и «МНГ-, Инф-» (35,57% и 26,41% соответственно). Различия в показателях достоверны ( $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ). Сравнение между собой групп пациентов «МНГ+, Инф-» и «МНГ-, Инф-» подтвердило указанную закономерность: в условиях отсутствия других очагов инфекции, присоединение только менингита сопровождается более частым снижением коэффициента  $CSF/S_{Glu} \leq 0,45$  (77,50% и 26,41%,  $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ) (Таблица 3.27, Рисунок 3.16).

Было выявлено, что сочетание у пациентов НМ с инфекциями других локализаций (группа «МНГ+, Инф+») характеризовалось более частым снижением коэффициента  $\leq 0,45$ , реже это отмечалось в группе пациентов без инфекций, в том числе, без НМ («МНГ-, Инф-») (90,71% и 26,41%,  $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ).

Таблица 3.27 - Распределение числа проб ликвора по коэффициенту  $CSF/S_{Glu}$  в группах с НМ и без НМ с учетом инфекций других локализаций

Группы	Коэффициент $CSF/S_{Glu}$		Общий итог
	$\leq 0,45$	$> 0,45$	
МНГ-, Инф-	75 (26,41%)	209 (73,59%)	284 (100,00%)
МНГ-, Инф+	106 (35,57%)	192 (64,43%)	298 (100,00%)
МНГ+, Инф-	31 (77,50%)	9 (22,50%)	40 (100,00%)
МНГ+, Инф+	127 (90,71%)	13 (9,29%)	140 (100,00%)
Общий итог	339 (44,49%)	423 (55,51%)	762 (100,00%)

Таким образом, снижение соотношения концентрации глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови (коэффициента  $CSF/S_{Glu}$ ) в парных пробах ниже 0,4 может служить специфическим критерием диагностики НМ. По данным проведенного анализа, диагноз НМ вероятен при величине коэффициента  $CSF/S_{Glu} \leq 0,45$ .

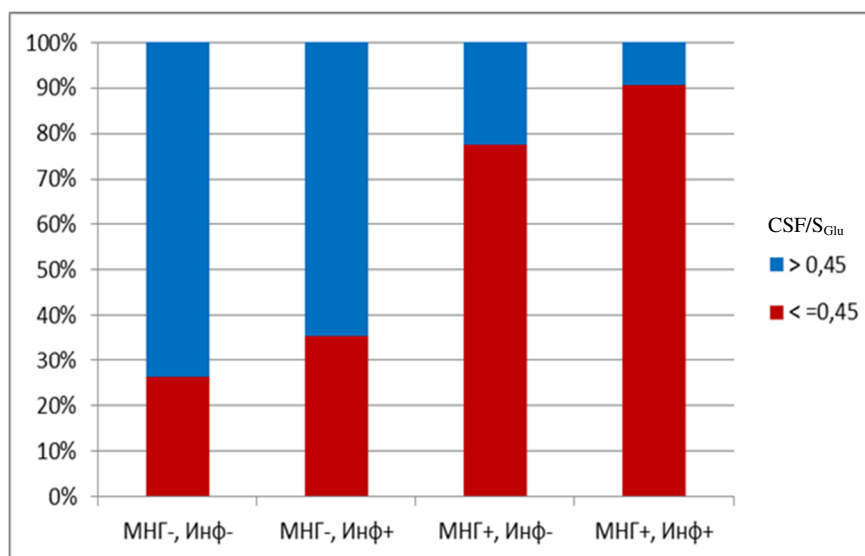


Рисунок 3.16 - Распределение числа проб ликвора по значению коэффициента  $CSF/S_{Glu}$  в группах с НМ и без НМ с учетом инфекций других локализаций

### 3.4.4 Анализ концентрации лактата в ликворе у пациентов с НМ и без НМ

Оценку концентрации лактата в ликворе проводили «по дням». За верхнюю границу нормы первоначально был выбран показатель 2,4 ммоль/л. Было обобщено 3400 ликворных проб. Из таблицы видно, что повышение лактата в ликворе >2,4 ммоль/л встречалось достоверно чаще в группе НМ1, по сравнению с группой НМ0 (89,02% и 69,48%,  $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ) (Таблица 3.28, Рисунок 3.17).

Таблица 3.28 - Распределение числа проб ликвора по концентрации лактата в группах с НМ и без НМ

Группы	Лактат ликвора, ммоль/л		Общий итог
	$\leq 2,4$	$> 2,4$	
НМ0	426 (30,52%)	970 (69,48%)	1396 (100,00%)
НМ1	220 (10,98%)	1784 (89,02%)	2004 (100,00%)
Общий итог	646 (19,00%)	2754 (81,00%)	3400 (100,00%)

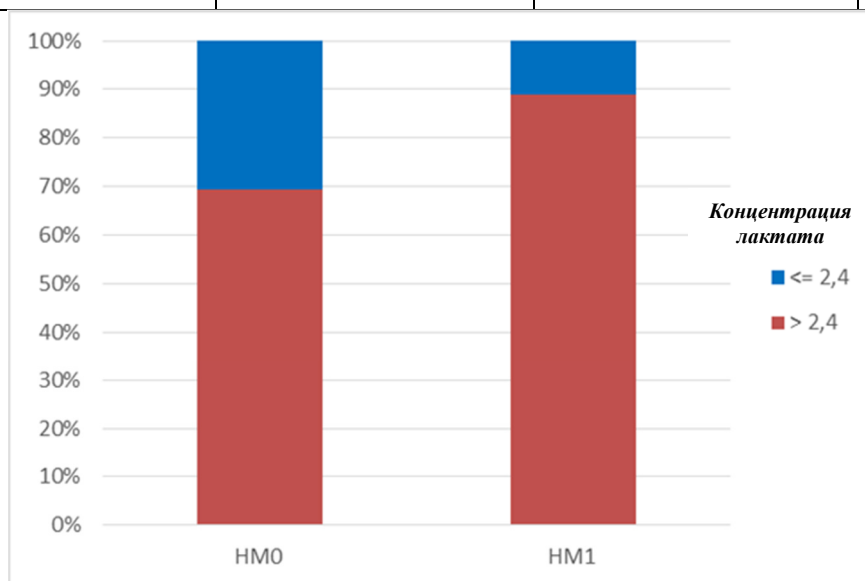


Рисунок 3.17 - Распределение числа проб ликвора по концентрации лактата в группах с НМ и без НМ



При сравнении распределений концентрации лактата в ликворе в группах НМ0 и НМ1 было получено, что максимальные отличия в распределениях достигаются при величине порога концентрации лактата в ликворе 4,2 ммоль/л. Таким образом, в нашей серии наблюдений у пациентов более показательным в отношении критерия НМ оказалось повышение концентрации лактата в ликворе >4,2 ммоль/л.

При исследовании концентрации лактата в ликворе за весь период мониторинга в зависимости от верификации диагноза менингита, в группах МНГ+ и МНГ- (анализ «в целом»), за точку отсчета была взята концентрация лактата 4,2 ммоль/л. Получены те же закономерности, что и в предыдущей выборке: у пациентов с НМ повышение концентрации лактата в ликворе >4,2 ммоль/л встречалось достоверно чаще, чем у пациентов без НМ (87,29% и 30,25%,  $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ). В данной выборке анализировано 776 ликворных проб (Таблица 3.29).

Таблица 3.29 - Распределение числа проб ликвора по концентрации лактата в группах с НМ и без НМ

Группы	Лактат ликвора, ммоль/л		Общий итог
	$\leq 4,2$	$>4,2$	
МНГ-	415 (69,75%)	180 (30,25%)	595 (100,00%)
МНГ+	23 (12,71%)	158 (87,29%)	181 (100,00%)
Общий итог	438 (56,44%)	338 (43,56 %)	776 (100,00%)

При сравнении распределения концентраций лактата в ликворе за весь период наблюдения с позиций наличия инфекций других локализаций (анализ «в целом») выявлено, что наиболее часто повышение лактата в ликворе >4,2 ммоль/л отмечалось у пациентов с НМ, независимо от других очагов инфекции: в группах

«МНГ+, Инф+» (88,65%) и «МНГ+, Инф-» (82,50%), различия с группами без менингитов достоверны ( $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ) (Таблица 3.30, Рисунок 3.18).

Таблица 3.30 - Распределение числа проб ликвора по концентрации лактата в группах с НМ и без НМ с учетом инфекций других локализаций

Группы	Лактат ликвора, ммоль/л		Общий итог
	$\leq 4,2$	$> 4,2$	
МНГ-, Инф-	193 (65,87%)	100 (34,13%)	293 (100,00%)
МНГ-, Инф+	222 (73,51%)	80 (26,49%)	302 (100,00%)
МНГ+, Инф-	7 (17,50%)	33 (82,50%)	40 (100,00%)
МНГ+, Инф+	16 (11,35%)	125 (88,65%)	141 (100,00%)
Общий итог	438 (56,44%)	338 (43,56%)	776 (100,00%)

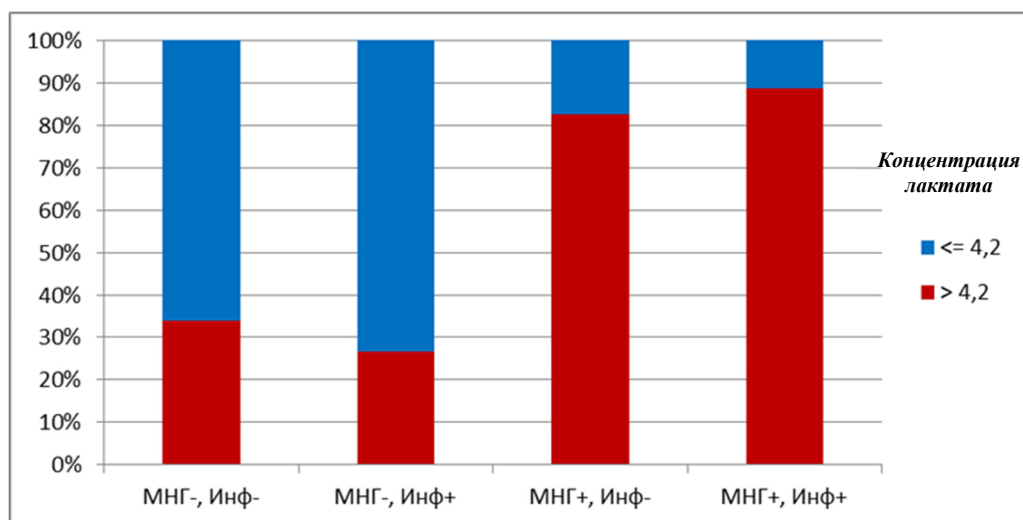


Рисунок 3.18 - Распределение числа проб ликвора по концентрации лактата в группах с НМ и без НМ с учетом инфекций других локализаций

Сравнение между группами «МНГ+, Инф-» и «МНГ-, Инф-» показало, что в условиях отсутствия инфекций других систем, у пациентов с НМ число проб ликвора с лактатом  $>4,2$  ммоль/л было достоверно выше, чем у пациентов без менингита (82,50% и 34,13% соответственно,  $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ).

Таким образом, повышение лактата в ликворе  $>2,4$  ммоль/л может служить специфическим критерием диагностики НМ. Присутствие инфекций других локализаций не оказывает значимого влияния на показатель лактата ликвора. По нашим данным, в качестве точки отсчета для диагностики НМ можно рассматривать концентрацию лактата в ликворе  $>4,2$  ммоль/л.

В результате оценки изменений показателей ликвора (цитоза ликвора, концентраций глюкозы в ликворе, лактата в ликворе, а также соотношения концентраций глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови) было показано, что все они могут служить специфическими критериями диагностики НМ. Для указанных выше критериев определены новые референсные значения показателей, которые оказались более полезны у пациентов с нейрохирургической патологией в отделении реанимации. По нашим данным, в качестве точки отсчета можно рассматривать величину цитоза ликвора  $>65$  клеток в мкл, концентрацию глюкозы в ликворе  $<2,6$  ммоль/л, концентрацию лактата в ликворе  $>4,2$  ммоль/л, величину коэффициента  $CSF/S_{Glu} < 0,45$ .

### **3.5 Анализ факторов риска развития НМ у пациентов с нейрохирургической патологией в отделении реанимации**

Для исследования факторов риска развития НМ использовались группы НМ+ и НМ-. Напомним, что в группу НМ+ вошли 180 случаев подтвержденного менингита, а в группу НМ- 1954 случая, в которых менингит не подозревался или не был подтвержден по окончании случая лечения. Всего в эти группы входило 2134 случая, из общей выборки были исключены 6 случаев, в которых менингит характеризовался как «внешний».

### 3.5.1 Наружное вентрикулярное дренирование. Дренаж-ассоциированные нозокомиальные менингиты

Для диагностики дренаж-ассоциированных менингитов использовали стандартные определения случаев НМ (*Definitions of Nosocomial Infections*), разработанные Центрами по контролю заболеваемости США (*Centers for Disease Control*). Необходимым считалось появление указанных критериев в период  $\geq 1$ -м суткам наружного дренирования, при условии, что день постановки НВД принимался за «0 день». В качестве дополнительного показателя, позволяющего характеризовать влияние ведущего фактора риска, рассчитывали частоту дренаж-ассоциированных менингитов на 1000 дней дренирования.

В группах НМ+ и НМ- наружное вентрикулярное дренирование проводилось в 539 случаях, в совокупности оно составило 5418 дней. На рисунке 3.19 приведено распределение случаев по группам для анализа связи между развитием менингита и установкой НВД. При этом 38 случаев, в которых менингит развился до установки НВД (Рисунок 19) были отнесены в группу «Не было дренажа как фактора риска».

#### Дренаж-ассоциированные менингиты

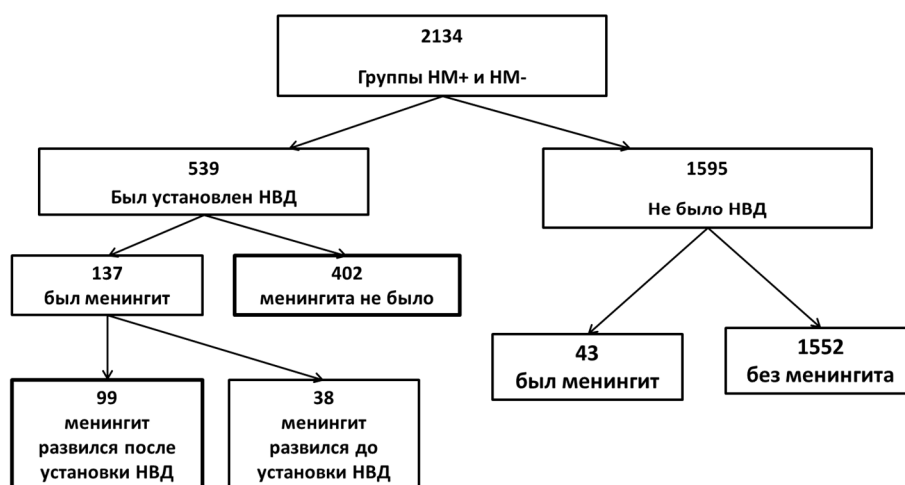


Рисунок 3.19 - Распределение случаев по группам для анализа НВД как фактора риска менингита

Выполнено распределение случаев по группам, в зависимости от того, рассматривалась ли установка НВД как фактор риска развития менингита. Дренаж-ассоциированный менингит развился у 99 больных, что составило  $19,8\% \pm 1,8$  (95% ДИ 16,3 - 23,3) на 100 пациентов с дренажами и  $18,3\% \pm 2,0$  (95% ДИ 14,3 - 22,2) на 1000 дней дренирования. При этом в группе пациентов, в которой НВД не был фактором риска (1633 человек) НМ развился у 81 больного (5,0%). Таким образом, относительный риск развития НМ на фоне наружного вентрикулярного дренирования составил 3,98 (95% ДИ 3,02 - 5,25), влияние НВД как фактора риска статистически значимо (Рисунок 3.20).



Рисунок 3.20 - Анализ НВД как фактора риска развития менингита

При анализе длительности вентрикулярного дренирования выявлено достоверно большее ( $p < 0,05$ ) количество дней использования НВД в группе пациентов с дренаж-ассоциированными менингитами. У половины больных без менингита (221 человек, 55%), дренирование продолжалось в течение 3 дней, и в целом в этой группе пациентов - не более 12 суток. У половины пациентов с дренаж-ассоциированными менингитами (50 человек, 50,5%) длительность

дренирования составила 12-13 дней, а еще 20% больных этой группы (20 пациентов) находились на НВД более 28 дней (Рисунок 3.21).

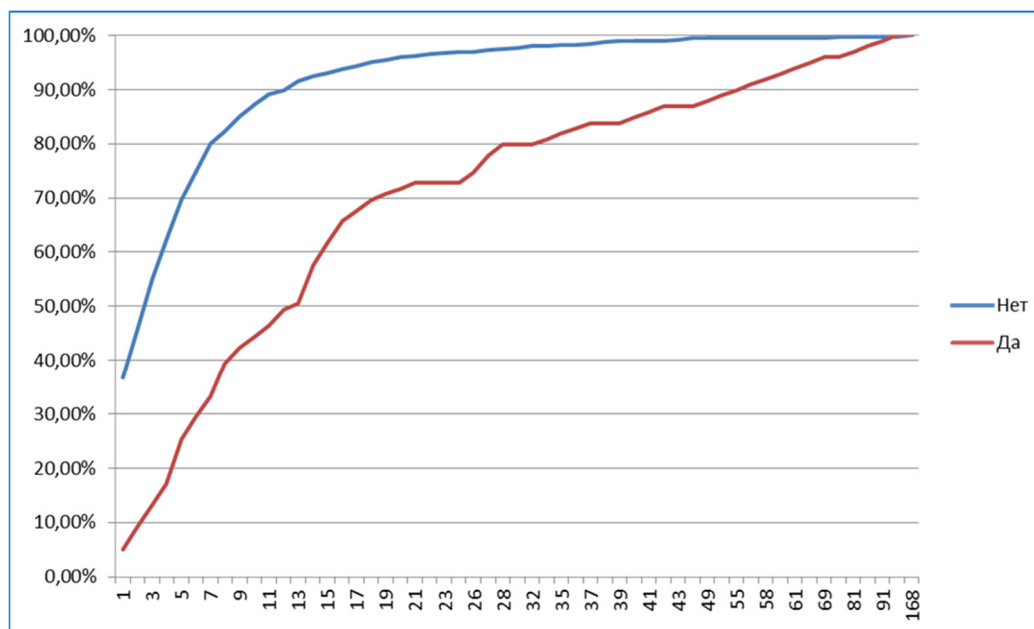


Рисунок 3.21- Распределение случаев по числу дней дренирования в зависимости от наличия дренаж-ассоциированного менингита

Оценка зависимости риска инфекции от длительности проведения наружного дренирования показала наличие двух подъемов развития частоты дренаж-ассоциированных менингитов: на 1-2 сутки, когда он был диагностирован у 20 человек, и 6-7-е сутки дренирования, когда менингит был выявлен у 22 пациентов. При ретроспективном анализе историй болезни 20 больных с «ранними» дренаж-ассоциированными менингитами выявлено: в 8 случаях НВД нейрохирурги устанавливали интраоперационно, в 9 - прикроватно в отделении реанимации, у 3 больных манипуляция проводилась в условиях перевязочной нейрохирургического отделения. Таким образом, отсутствовали убедительные данные о связи между риском развития дренаж-ассоциированных менингитов и местом установки вентрикулярного дренажа. В целом, у большинства (57,6%) реанимационных

больных дренаж-ассоциированный менингит развился на первой неделе дренирования (до 7 суток включительно) (Рисунок 3.22).

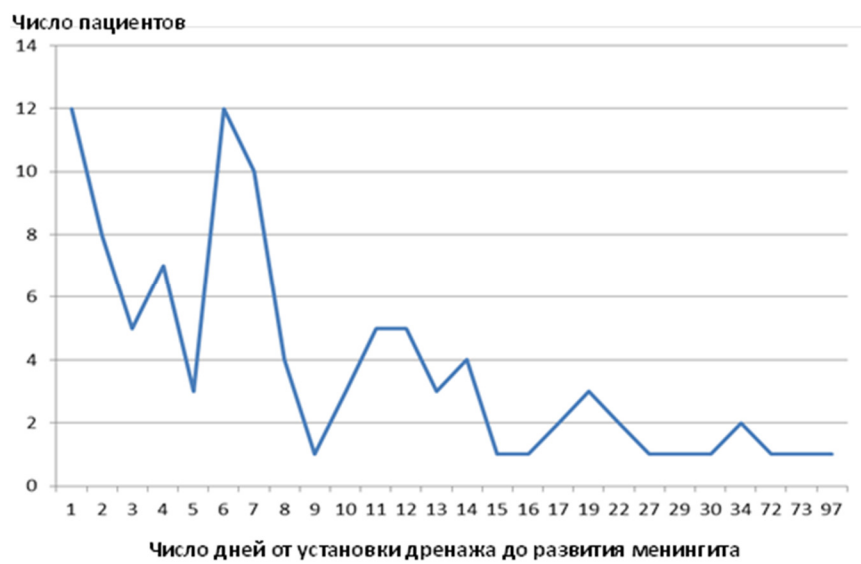


Рисунок 3.22 - Развитие менингита в зависимости от числа дней после установки НВД

### 3.5.2 Ликворея

В нашем исследовании под термином «ликворея» в подавляющем большинстве случаев (95%) подразумевалась раневая ликворея из области операционной раны, ликворея по каналу вентрикулярного дренажа, назальная ликворея в случае трансфеноидального доступа при эндоскопических операциях. Так как определение сроков начала и окончания ликвореи весьма условно, при оценке взаимосвязи ликвореи и нозокомиального менингита учитывались все эпизоды в ОРИТ, в ходе которых у пациента отмечались оба этих фактора, независимо от времени их возникновения. Всего за время наблюдения ликворея возникла у 143 пациентов (6,7%), у 49 из которых развился НМ (34,3%). При отсутствии ликвореи менингит развился у 131 пациента из 1991, что составило всего 6,6%. Таким образом, относительный риск развития НМ у пациентов с верифицированной ликвореей составил 5,2 (95% ДИ 3,9 – 6,9), что выше риска, связанного с использованием НВД (Рисунок 3.23).



Рисунок 3.23 - Анализ ликвореи как фактора риска развития менингита

Установлено, что наличие у пациентов раневой ликвореи наиболее вероятно ассоциировано с грамотрицательными возбудителями НМ, по сравнению с грамположительными возбудителями (*CoNSt*) ( $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ) (Таблица 3.31).

Таблица 3.31 - Частота выявления различных возбудителей НМ у больных с ликвореёй

Патоген из ликвора	Число пациентов (n)	Наличие ликвореи (n)	Наличие ликвореи (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	22	13	59,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>	25	17	68,0
<i>CoNSt</i>	34	7	20,6



Таким образом, можно предположить, что раневая ликворея является одним из факторов риска развития НМ, а именно, фактором риска развития грамотрицательного НМ.

При анализе влияния комбинации факторов риска: НВД и раневой ликвореи (время возникновения факторов не учитывалось), было выявлено значительное повышение относительного риска развития НМ до 7,99 (95% ДИ 6,11 – 10,43) (Рисунок 3.24).



Рисунок 3.24 - Анализ сочетания ликвореи и НВД как фактора риска развития менингита

Риск развития менингита при сочетании НВД и ликвореи значительно повышается и относительно группы, в которую входят случаи с одним из указанных факторов: относительный риск в этом случае равен 2,7 (95% ДИ 2,59 – 3,54,  $p < 0,05$ ).

### 3.5.3 Длительность операции. Реоперации

За показатель длительности операции было взято суммарное время нахождения пациента в операционной за весь период наблюдения. У 2/3 пациентов в обеих группах суммарная длительность пребывания в операционной составляла от 3 до 8 часов. Поэтому для анализа связи длительности операций с наличием НМ была выбрана граница 8 часов. Распределение пациентов в зависимости от длительности операций, включая отсутствие оперативного вмешательства в группах с менингитом и без него, приведено в таблице (Таблица 3.32).

Таблица 3.32 - Распределение пациентов в зависимости от длительности операций в группах с НМ и без НМ

Суммарная длительность пребывания в оперблоке, часы	Число наблюдений, %		Общий итог
	НМ+	НМ-	
1 - 7 ч	101 (6,69%)	1409 (93,31%)	1510 (100,00%)
≥ 8 ч	70 (17,68%)	326 (82,32%)	396 (100,00%)
Операции не было	9 (3,95%)	219 (96,05%)	228 (100%)

Достоверных различий в частоте развития НМ при отсутствии операции и при длительности вмешательств в течение 1-7 часов между двумя группами не выявлено. Но среди пациентов, суммарно находившихся в операционной ≥8 ч, частота развития НМ была достоверно выше, чем у больных с более коротким пребыванием в операционной (17,68% и 6,69% соответственно,  $p < 0,01$  по критерию  $\chi^2$ ) (Рисунок 3.25). Относительный риск длительного пребывания в операционной составляет 2,79 (95% ДИ 2,11 - 3,69,  $p < 0,05$ ).

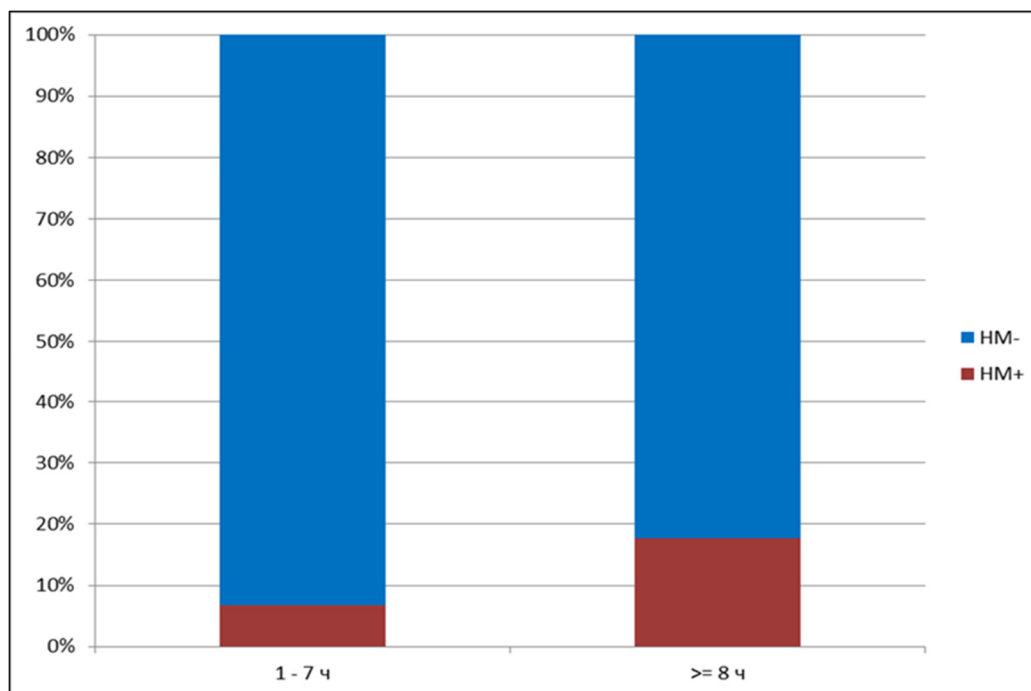


Рисунок 3.25 - Распределение пациентов в зависимости от длительности операций в группах с менингитом и без менингита

Под реоперациями в нашем исследовании подразумевалось повторное хирургическое вмешательство через тот же доступ (разрез) с интервалом <48ч. Соответствующие данные приведены в таблице. В группе пациентов с реоперацией НМ развивался достоверно чаще (13,07% и 8,08%,  $p < 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ). Таким образом, реоперацию можно считать фактором риска развития НМ (Таблица 3.33).

Таблица 3.33 - Распределение пациентов в зависимости от факта реопераций в группах с НМ и без НМ

Реоперации	Наблюдения в различных группах пациентов, n (%)		Общий итог, n (%)
	НМ+	НМ-	
нет	160 (8,08%)	1821 (91,92%)	1981 (100,00%)
да	20 (13,07%)	133 (86,93%)	153 (100,00%)
Общий итог	180 (8,43%)	1954 (91,57%)	2134 (100,00%)

Относительный риск развития НМ при проведении повторных нейрохирургических вмешательств составил 1,62 (95% ДИ 1,05 - 2,50) (Рисунок 3.26).



Рисунок 3.26 - Анализ реоперации как фактора риска развития менингита

### 3.5.4 Датчик внутричерепного давления как фактор риска развития НМ

Всего за период наблюдения пациентам ОРИТ был установлен 301 паренхиматозный датчик ВЧД: 39 в группе с НМ, 262 в группе не заболевших менингитами пациентов. У 35 из 39 больных с НМ постановка паренхиматозного датчика ВЧД предшествовала возникновению менингита. Из таблицы видно, что в группе пациентов с НМ (НМ+) инвазивный мониторинг ВЧД применялся достоверно чаще (12,96% и 7,69%,  $p < 0,01$  по критерию  $\chi^2$ ) (Таблица 3.34).

Таблица 3.34 - Распределение пациентов в зависимости от наличия датчика ВЧД в группах с менингитом и без менингита

Паренхиматозный датчик ВЧД	Наблюдения в различных группах пациентов, n (%)		Общий итог, n (%)
	НМ+	НМ-	
да	39 (12,96%)	262 (87,04%)	301 (100,00%)
нет	141 (7,69%)	1692 (92,31%)	1833 (100,00%)
Общий итог	180 (8,43%)	1954 (91,57%)	2134 (100,00%)

Учитывая разнообразие факторов риска развития НМ и их сочетание, для определения роли паренхиматозного датчика ВЧД было решено провести следующий этап анализа. Для этого мы «очистили» наблюдения с мониторингом ВЧД от влияния других факторов: НВД и ликвореи (Рисунок 3.27).

### Датчик ВЧД как фактор риска

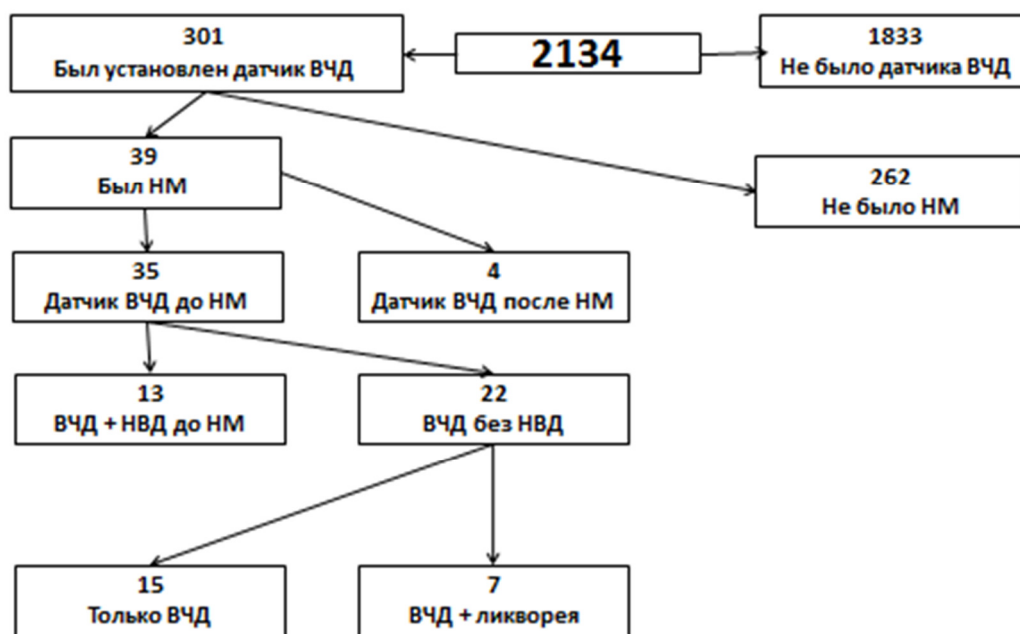


Рисунок 3.27 - Анализ установки датчика ВЧД как фактора риска развития менингита

Полученное в результате количество наблюдений оказалось крайне мало (15 случаев постановки паренхиматозных датчиков ВЧД), что не позволило установить статистически значимое влияние имплантации датчика ВЧД на риск развития НМ.

В дополнение к исследованию пяти выделенных факторов риска развития НМ было определено, что в 1267 случаях не отмечался ни один из этих факторов, а менингит развился в 34 случаях. Таким образом, риск развития менингита при отсутствии выделенных факторов риска составил 2,67%.

В таблице 3.35 сведены наблюдения относительно всех рассмотренных факторов риска, на рисунке 3.28 показано нарастание риска развития НМ в зависимости от факторов риска.

Таблица 3.35 - Риск развития НМ для разных факторов риска

	Риск развития менингита (%)	Относительный риск
Факторов риска нет	2,67	
Реоперация	13,07	1,62
Есть хотя бы один фактор риска	16,80	6,27
Операция $\geq$ 8 час	17,68	2,79
НВД	19,80	3,98
Ликворея	34,30	5,2
НВД + ликворея	55,20	7,99



Рисунок 3.28 - Риск развития менингита в зависимости от наличия факторов риска

### **3.5.5 Влияние характера нейрохирургической патологии, а также исходной тяжести состояния пациентов с различной нейрохирургической патологией на риск развития НМ**

Исследование характера нейрохирургической патологии в качестве фактора риска развития НМ проводилось на основе патоморфологического заключения, доступного в электронной истории болезни. Были анализированы следующие группы больных: пациенты с глиальными опухолями головного мозга, пациенты с аденомами и краниофарингеомами, менингиомами, невриномами, пациенты с ЧМТ, пациенты с патологией сосудов головного мозга, а также другие случаи. Получено, что различия в частоте встречаемости НМ при различных видах патологии не являются статистически значимыми ( $p > 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ), отмечалось преобладание менингита в группе пациентов с ЧМТ (Таблица 3.36).

Таблица 3.36 - Распределение пациентов по характеру  
нейрохирургической патологии

	Менингит n (%)	Менингита не было n (%)	Всего случаев n (%)
Все случаи	180 (8,4)	1954 (91,6)	2134 (100)
Глиальные опухоли	30 (8,3)	330 (91,7)	360 (100)
Аденомы + краниофарингиомы	13 (8,0)	150 (92,0)	163 (100)
Менингиомы	22 (7,3)	280 (92,7)	302 (100)
Невриномы	6 (6,3)	90 (93,8)	96 (100)
Сосудистая патология	28 (6,9)	376 (93,1)	404 (100)
ЧМТ	23 (9,4)	221 (90,6)	244 (100)
Другие случаи	58 (10,3)	507 (89,7)	565 (100)

В группе пациентов с опухолями головного мозга тяжесть нейрохирургической патологии на момент госпитализации в клинику оценивали на основании индекса Карновского (0-100%), где 50-100%: нормальная физическая активность или ее ограничение, при сохранении независимости больного; <40% - больной не может себя обслуживать, быстрая прогрессия заболевания. Значимых различий в частоте развития НМ между группами пациентов с индексом Карновского <40% и 50-100% не выявлено ( $p > 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ) (Таблица 3.37).

Таблица 3.37 - Распределение пациентов по индексу Карновского  
на момент госпитализации

Индекс Карновского при поступлении (%)	НМ-	НМ+	Общий итог
<40	15 (78,95%)	4 (21,05%)	19 (100,00%)
50-100	123 (91,11%)	12 (8,89%)	135 (100,00%)
Общий итог	138 (89,61%)	16 (10,39%)	154 (100,00%)



Для больных в остром периоде ЧМТ тяжесть состояния при поступлении оценивали по шкале комы Глазго (ШКГ), где  $\leq 8$  баллов соответствует тяжелой ЧМТ. ШКГ была указана в 114 из 245 наблюдений, что составило 46,5%. При сравнении с использованием  $\chi^2$  не было получено статистически значимой связи между частотой развития НМ и тяжестью травмы по шкале комы Глазго ( $p > 0,05$ ) (Таблица 3.38).

Таблица 3.38 - Распределение пациентов по ШКГ на момент госпитализации

ШКГ при поступлении, баллы	НМ-	НМ+	Общий итог
$\leq 8$	76 (90,48%)	8 (9,52%)	84 (100,00%)
9-15	26 (86,67%)	4 (13,33%)	30 (100,00%)
Общий итог	102 (89,47%)	12 (10,53%)	114 (100,00%)

Тяжесть больных в остром периоде САК из артериальных аневризм сосудов головного мозга оценивали по шкале Ханта-Хесса. Степень тяжести при поступлении была группирована в 2 категории, между которыми проводилось сравнение: I-III и IV-V степени. Всего тяжесть по шкале Ханта-Хесса отмечена в 76 случаях из 371 (20,5%). Не было выявлено достоверных различий в частоте развития нозокомиального менингита между группами больных с различной тяжестью САК по шкале Ханта-Хесса ( $p > 0,05$ ) (Таблица 3.39).

Таблица 3.39 - Распределение пациентов по шкале Ханга-Хесса на момент госпитализации

Степень тяжести при поступлении	НМ-	НМ+	Общий итог
I-III	57 (95,00%)	3 (5,00%)	60 (100,00%)
IV-V	14 (87,50%)	2 (12,50%)	16 (100,00%)
Общий итог	71 (93,42%)	5 (6,58%)	76 (100,00%)

Проведенный анализ показал, что исходная тяжесть нейрохирургической патологии на момент госпитализации в клинику у пациентов с опухолями головного мозга, в остром периоде ЧМТ, в остром периоде САК значимо не влияла на частоту развития НМ в указанных категориях больных.

### 3.5.6 Экстракраниальные факторы риска развития НМ

Кроме менингитов, у вошедших в исследование пациентов проводился учет и анализ инфекций других систем и органов: инфекции дыхательной, мочевыделительной систем, системы кровотока, инфекции области хирургического вмешательства; инфекции всех остальных локализаций были объединены в одну группу. У пациентов с НМ достоверно чаще встречались инфекционные осложнения другой, кроме ЦНС, локализации: в 77,78%, по сравнению с 38,84% у пациентов без НМ, ( $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ), а также достоверно чаще регистрировались инфекции двух и более (кроме ЦНС) систем (50,00% и 18,47%,  $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ).

Центральный венозный катетер был установлен у всех пациентов из группы НМ+ (180 случаев). При наличии у пациента трахеостомы менингит встречался достоверно чаще, чем при ее отсутствии (16,9% и 2,81%,  $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ). Такая же ситуация наблюдалась: с ИВЛ (13,85% и 0,46%,  $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ),

инвазивным мониторингом системной гемодинамики (катетеризацией артерии) (14,85% и 6,16% соответственно,  $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ), наличием назогастрального зонда (12,15% и 0,3%), мочевого катетера (11,79% и 1,19%) и вазопрессорной поддержки (54,44% и 45,56% соответственно,  $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ).

Индекс коморбидности Charlson был укрупнен в зависимости от величины баллов до 3-х категорий: минимальная (0-1 балл), промежуточная (2-4 балла) и >4 баллов. При анализе распределения пациентов в зависимости от оценки по шкале Charlson достоверных различий в группах НМ+ и НМ- не получено ( $p > 0,05$ ). Большая часть больных в обеих группах соответствовала промежуточной категории индекса коморбидности (2-4 балла) (Таблица 3.40, Рисунок 3.29).

Таблица 3.40 - Распределение пациентов в зависимости от индекса коморбидности в группах с менингитом и без менингита

	Встречаемость различных значений индекса CHARLSON (%)			Общий итог
	0-1	2-4	>4	
НМ+	11,11%	69,44%	19,44%	100,00%
НМ-	13,43%	58,80%	27,78%	100,00%

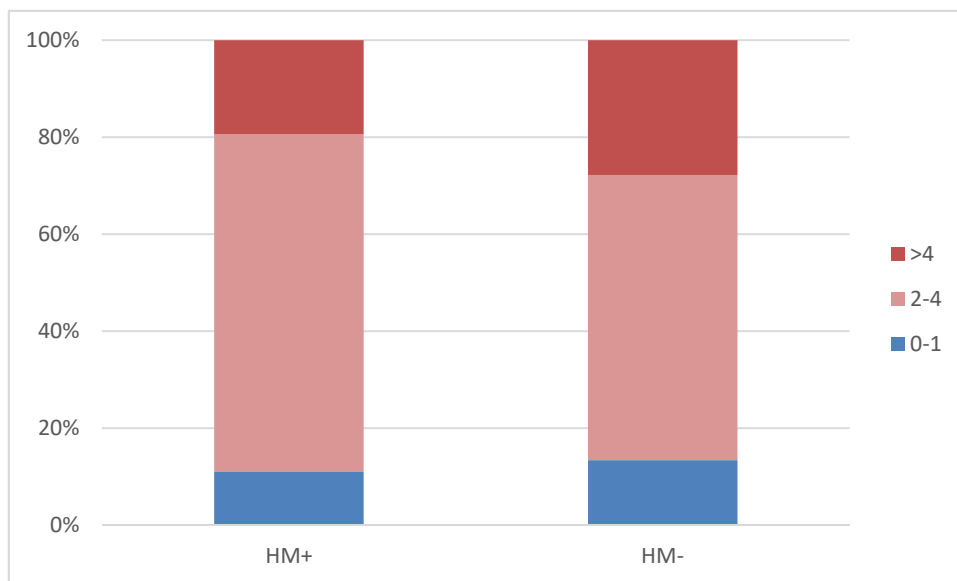


Рисунок 3.29 - Распределение пациентов в зависимости от индекса коморбидности в группах с менингитом и без менингита

Распределение по полу было статистически неразличимым в группах NM+ и NM- ( $p > 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ), но в группе NM+ преобладали мужчины (9,79% и 7,15% соответственно). Возраст пациентов колебался от 3 месяцев до 96 лет (41,9 среднее). При сравнении распределения пациентов по возрасту в группах с NM и без него было выявлено достоверное различие ( $p < 0,01$  по критерию  $\chi^2$ ), однако недостаточное количество больных в некоторых возрастных категориях не позволяет оценить возраст как фактор риска развития менингита (Таблица 3.41, Рисунок 3.30).

Таблица 3.41 - Распределение пациентов по возрасту в группах с НМ и без НМ

Возраст, лет	Встречаемость возрастных категорий в различных группах пациентов, %		Общий итог
	НМ+	НМ-	
0-9	19 (10,56%)	204 (10,44%)	223 (10,45%)
10-19	15 (8,33%)	135 (6,91%)	150 (7,03%)
20-29	30 (16,67%)	232 (11,87%)	262 (12,28%)
30-39	13 (7,22%)	257 (13,15%)	270 (12,65%)
40-49	33 (18,33%)	244 (12,49%)	277 (12,98%)
50-59	42 (23,33%)	427 (21,85%)	469 (21,98%)
60-69	21 (11,67%)	311 (15,92%)	332 (15,56%)
>= 70	7 (3,89%)	144 (7,37%)	151 (7,08%)
Общий итог	180 (100,00%)	1954 (100,00%)	2134 (100,00%)

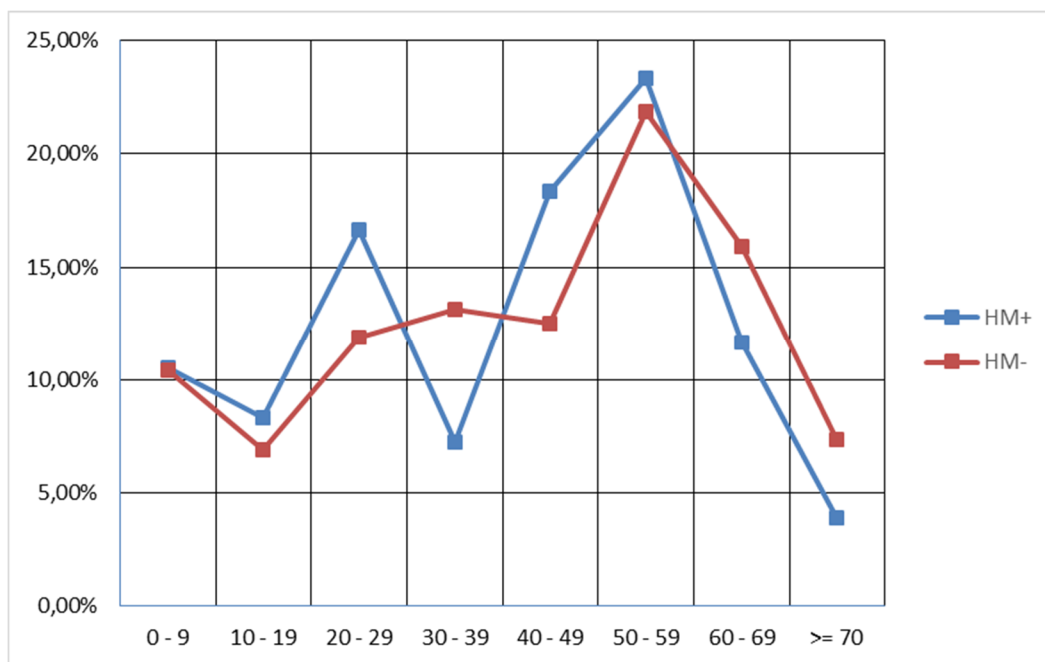


Рисунок 3.30 - Распределение пациентов по возрасту в группах с менингитом и без менингита

Таким образом, на основании 5-тилетнего проспективного наблюдения был выделен комплекс факторов риска развития НМ у пациентов отделения нейрореанимации. Среди факторов, достоверно повышающих риск развития менингита, преобладали хирургические факторы: наружное вентрикулярное дренирование, раневая ликворея, реоперации, суммарная длительность пребывания в операционной  $\geq 8$  часам. Значимого влияния использования паренхиматозного датчика ВЧД на заболеваемость НМ в нашем исследовании обнаружено не было. Экстракраниальные факторы, которые включали показатели, отражающие общую тяжесть состояния больных (трахеостомия, ИВЛ, наличие инвазивных и неинвазивных устройств), а также инфекции других систем, в силу своей неспецифичности, не могут рассматриваться как факторы риска. Так же отсутствует достоверная связь между характером нейрохирургической патологии, исходной ее тяжестью на момент госпитализации и развитием НМ. Не было получено убедительных данных за влияние на заболеваемость менингитами пола, возраста, индекса коморбидности Charlson.

## Глава 4 Анализ проведенной антибактериальной терапии

### 4.1 Сравнение структуры антибактериальной терапии у пациентов с НМ и без НМ

Анализ структуры антибактериальной (АБ) терапии проводился у пациентов в ОРИТ в группах НМ1 (пациенты с подтвержденным НМ, включая случаи «внешнего» НМ, с вероятным менингитом до момента снятия диагноза) и НМ0 (все остальные наблюдения). Все антимикробные препараты были разделены на 11 классов (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 - Распределение использования различных препаратов в группах с менингитом и без менингита

Группа препаратов	НМ0	НМ1	Общий итог
пенициллины	1109 (6,8%)	205 (2,46%)	1314 (5,33%)
цефалоспорины I	354 (2,17%)	45 (0,54%)	399 (20,39%)
цефалоспорины III	3541 (21,72%)	946 (11,35%)	4487 (18,21%)
цефалоспорины другие	108 (0,66%)	29 (0,35%)	137 (0,56%)
карбапенемы	2559 (15,70%)	2102 (25,23%)	4661 (18,92%)
аминогликозиды	1951 (11,97%)	864 (10,37%)	2815 (11,43%)
макролиды	130 (0,8%)	95 (1,14%)	225 (0,91%)
ванкомицин	2603 (15,97%)	1653 (19,84%)	4256 (17,28%)
линезолид	262 (1,61%)	321 (3,85%)	583 (2,37%)
тигециклин	534 (3,28%)	383 (4,60%)	917 (3,72%)
фторхинолоны	439 (2,69%)	151 (1,81%)	590 (2,39%)
полимиксины	1338 (8,21%)	813 (9,76%)	2151 (8,73%)
другие антибиотики	1374 (8,43%)	726 (8,71%)	2100 (8,52%)
Общий итог	16302 (100,00%)	8333 (100,00%)	24635 (100,00%)

Учитывались все эпизоды применения антибиотиков у пациентов ОРИТ в зависимости от наличия диагноза НМ. Закономерно, что в структуре антимикробной терапии в группе больных с НМ преобладали карбапенемы (25,23%) и ванкомицин (19,84%), в то время как в группе без НМ доминировали цефалоспорины III поколения (21,72%), различия в показателях между группами достоверны ( $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ).

## **4.2 Оценка стартовой и целенаправленной антибактериальной терапии НМ**

### ***Стартовая (эмпирическая) терапия НМ***

У всех 186 пациентов в группе МНГ+ (подтвержденный нозокомиальный менингит, включая случаи заносов) проводилась системная антибактериальная терапия. Стартовая эмпирическая терапия начиналась незамедлительно в случае подтвержденного диагноза нозокомиального менингита или в случае вероятного менингита. Длительность стартовой терапии составляла в среднем 3-4 суток. Была исследована структура стартовой терапии НМ. Комбинация карбапенемов (КП) (меропенема) и ванкомицина или линезолида использовалась в 65 случаях (50,00%) (здесь и далее - средний показатель за 4 суток). Меропенем применялся в максимальной суточной дозировке (6,0) в виде пролонгированной 3-часовой инфузии. Ванкомицин применялся в дозе 2000 мг в сутки, линезолид - 1200 мг в сутки. Обоснованием для выбора указанной схемы стартовой терапии являлись ретроспективные данные об этиологии НМ. Как было изложено ранее, в структуре менингитов с установленной этиологией доля грамотрицательных патогенов составила 53%, грамположительных - 45%. У 12 пациентов (9,52%) меропенем использовался в виде монотерапии, в 22 случаях (16,65%) в виде монотерапии применялся ванкомицин или линезолид. Состав стартовой (эмпирической) антибактериальной терапии представлен в таблице (Таблица 4.2).



Таблица 4.2 - Стартовая терапия НМ

День НМ	Состав стартовой терапии, %				Общий итог
	меропенем + ванкомицин (линезолид)	ванкомицин (линезолид)	меропенем	Другие	
1	46,77	16,13	5,91	31,18	100,00
2	52,55	16,06	10,95	20,44	100,00
3	48,54	18,45	11,65	21,36	100,00
4	52,13	15,96	9,57	22,34	100,00
Средн.	50,00	16,65	9,52	23,83	100,00

### *Целенаправленная терапия НМ*

При отсутствии роста патогена в ликворе, комбинированная антимикробная терапия меропенемом и ванкомицином (линезолидом) продолжалась у 48,9% пациентов в течение 7 суток, у 29,8% - 14 суток (Таблица 4.3, Рисунок 4.1), и зависела от регресса воспалительных изменений в ликворе, характер которых будет описан ниже. После получения данных по верификации возбудителя и его чувствительности к антибиотикам, проводилась коррекция терапии. Как было изложено ранее (глава 3.2): в нашем наблюдении рост патогенов в ликворе был обнаружен у 62,8% больных.

В 16,3% наблюдений антибактериальная терапия была направлена на эрадикацию грамположительных возбудителей и состояла из ванкомицина или линезолида. Длительность терапии у большей части пациентов составила в среднем 10 суток. Использование ванкомицина (линезолида) более 18 суток в 6,6% наблюдений обусловлено необходимостью терапии грамположительных инфекций других локализаций (Таблица 4.3, Рисунок 4.1).

Таблица 4.3 - Состав стартовой и целенаправленной терапии НМ

День лечения менингита	Меропенем + ванкомицин (линезолид)	Ванкомицин (линезолид)	Меропенем	Полимиксины	Тигециклин	Другие	Общий итог
1	46,77%	16,13%	5,91%	3,76%	2,15%	25,27%	100,00%
2	52,55%	16,06%	10,95%	5,11%	2,19%	13,14%	100,00%
3	48,54%	18,45%	11,65%	9,71%	1,94%	9,71%	100,00%
4	52,13%	15,96%	9,57%	9,57%	2,13%	10,64%	100,00%
5	50,59%	15,29%	14,12%	5,88%	2,35%	11,76%	100,00%
6	51,69%	14,61%	12,36%	6,74%	6,74%	7,87%	100,00%
7	40,00%	15,45%	10,91%	13,64%	5,45%	14,55%	100,00%
8	35,94%	17,97%	14,84%	11,72%	4,69%	14,84%	100,00%
9	36,63%	16,83%	11,88%	7,92%	4,95%	21,78%	100,00%
10	31,94%	12,50%	13,89%	9,72%	4,17%	27,78%	100,00%
11	31,51%	12,33%	10,96%	19,18%	6,85%	19,18%	100,00%
12	24,64%	14,49%	14,49%	14,49%	5,80%	26,09%	100,00%
13	23,29%	13,70%	12,33%	16,44%	5,48%	28,77%	100,00%
14	24,42%	11,63%	10,47%	17,44%	6,98%	29,07%	100,00%
15	27,18%	12,62%	7,77%	18,45%	5,83%	28,16%	100,00%
16	20,00%	12,50%	6,25%	17,50%	7,50%	36,25%	100,00%
17	16,39%	11,48%	6,56%	14,75%	4,92%	45,90%	100,00%
18	23,08%	9,62%	9,62%	15,38%	11,54%	30,77%	100,00%
19	16,67%	6,25%	8,33%	14,58%	10,42%	43,75%	100,00%
20	13,21%	7,55%	5,66%	20,75%	9,43%	43,40%	100,00%
21	12,31%	9,23%	4,62%	20,00%	9,23%	44,62%	100,00%
22	10,96%	8,22%	6,85%	20,55%	9,59%	43,84%	100,00%
23	14,04%	5,26%	7,02%	15,79%	8,77%	49,12%	100,00%
24	12,77%	4,26%	6,38%	19,15%	12,77%	44,68%	100,00%
25	13,33%	4,44%	6,67%	22,22%	11,11%	42,22%	100,00%
26	16,28%	4,65%	11,63%	18,60%	6,98%	41,86%	100,00%
27	15,38%	5,13%	7,69%	17,95%	12,82%	41,03%	100,00%
28	13,73%	7,84%	5,88%	17,65%	7,84%	47,06%	100,00%

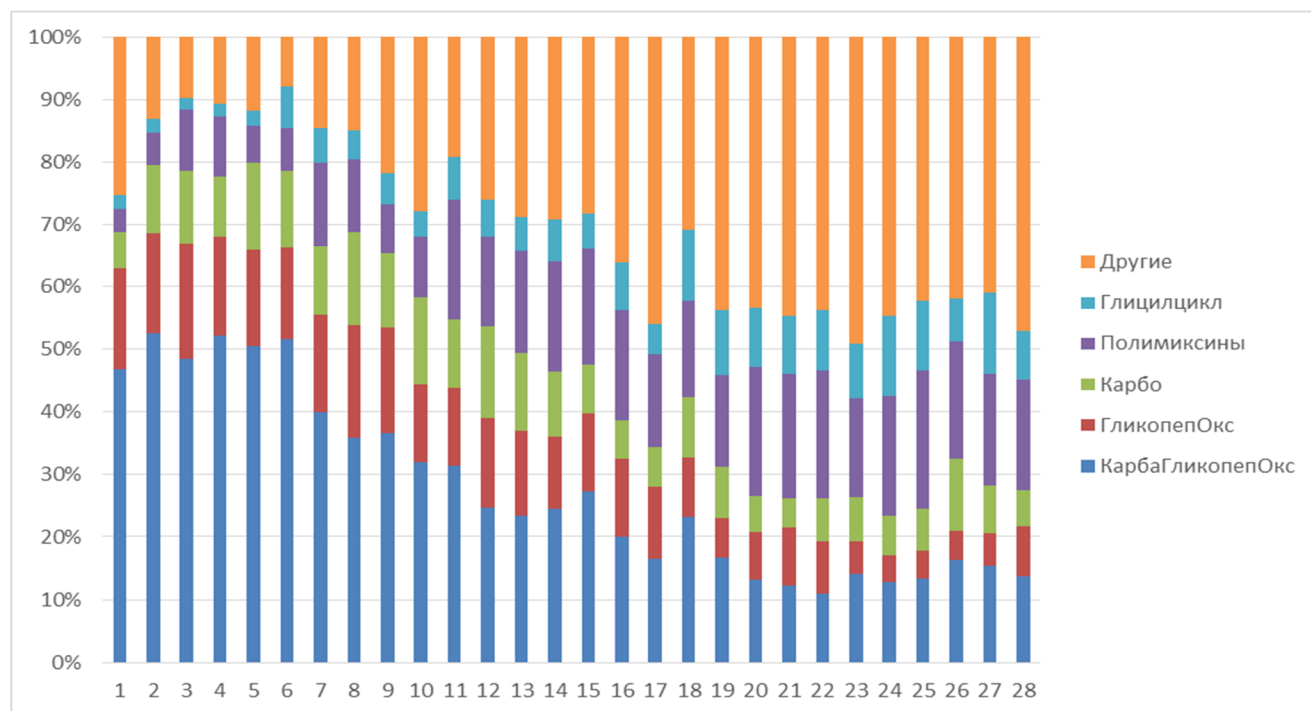


Рисунок 4.1 - Состав стартовой и целенаправленной терапии НМ

Ведущими грамотрицательными возбудителями НМ в нашем наблюдении являлись *A. baumannii* и *K. pneumoniae*. Основу терапии грамотрицательных патогенов в ликворе составлял меропенем, который использовали у 60,6% пациентов длительностью до 28 дней. Особенностью нозокомиальных менингитов у пациентов ОРИТ являлась высокая частота встречаемости резистентных к карбапенемам штаммов *A. baumannii*, полученных из ликвора: до 75,76% (с МИК >16 мг/л) [5]. В большинстве случаев (87%) ликворные штаммы *A. baumannii* были чувствительны к тигециклину (МИК 0,5-2 мг/л), хотя встречались случаи промежуточной чувствительности (13%) (МИК >4 мг/л). Кроме этого, отсутствовала возможность точного определения маркеров резистентности (генов карбапенемаз), что стало доступным с внедрением в 2016 году системы GeneXpert для проведения ПЦР в реальном времени. До этого момента присутствие карбапенемаз предполагалось при идентификации изолятов энтеробактерий и определении их чувствительности к антибиотикам анализатором Vitek 2.

В случае выявления резистентных к карбапенемам возбудителей,

применялась комбинация меропенема с антибиотиками другого класса: до 2012 года с цефоперазоном-сульбактамом и амикацином системно (в таблице соответствует группе «другие»).

Использование антибиотиков, направленных на лечение резистентных к КП грамотрицательных возбудителей, стало возможным по мере их поступления в клинику: тигециклина - с 2012 года, колистина и полимиксина В - с 2014 года.

У 148 больных с НМ из 186 (79,6%) антибиотики назначались только внутривенно. У 38 пациентов (20,4%) 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. Из-за отсутствия в арсенале полимиксинов, интратекально (интравентрикулярно) до 2014 года использовался амикацин, резистентность к которому грамотрицательных патогенов была высокой. Решение о сочетании системной антибактериальной терапии и введения антибиотиков в ликвор принималось консилиумом специалистов. Длительность антибактериальной терапии большей части НМ, вызванных грамотрицательными патогенами (61,76% пациентов), составляла менее 4 недель. Лечение 38,24% больных продолжалось более 4 недель наблюдения.

#### **4.3 Анализ динамики воспалительных изменений ликвора на фоне антибактериальной терапии НМ**

На фоне проводимой антибактериальной терапии менингита оценивали изменения: количества лейкоцитов в ликворе (цитоза ликвора), концентрации глюкозы в ликворе, отношения концентрации глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови (коэффициента  $CSF/S_{Glu}$ ), а также концентрации лактата в ликворе. Оценка показателей выполнялась на основании референсных значений, которые были получены в разделе 3.4 главы 3 и осуществлялась в интервале 4

недели, в течение которого завершалась терапия большей части НМ. Сравнение распределений показателей проводилось между двумя группами в зависимости от исхода: выжившие пациенты (134 случая) и умершие пациенты (52 случая). Это позволило оценить изменение показателей ликвора на фоне проводимого лечения с точки зрения эффективности антибактериальной терапии.

#### 4.3.1 Динамика цитоза ликвора на фоне АБ терапии НМ

На фоне проводимой АБ терапии цитоз ликвора различался в группах выживших и умерших больных. В группе выживших больных отмечалось прогрессивное снижение количества проб ликвора с цитозом  $>65$  клеток с 1 по 4 неделю терапии (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 - Распределение числа проб ликвора по значению цитоза на фоне проводимой АБ терапии НМ в группе выживших больных

Длительность АБ терапии, недели	Цитоз ликвора, кол-во клеток в мкл		Общий итог
	$\leq 65$	$> 65$	
1	86 (24,23%)	269 (75,77%)	355 (100,00%)
2	55 (30,39%)	126 (69,61%)	181 (100,00%)
3	46 (38,66%)	73 (61,34%)	119 (100,00%)
4	28 (40,00%)	42 (60,00%)	70 (100,00%)
Общий итог	215 (29,66%)	510 (70,34%)	725 (100,00%)

В группе пациентов с летальным исходом отмечалось тенденция к уменьшению количества проб ликвора с цитозом  $>65$  клеток в течение первых 2 недель терапии. Однако на 3 неделе наблюдалось повторное увеличение количества проб ликвора с цитозом  $>65$  клеток, что свидетельствует об отсутствии эффекта от лечения и резистентном течении инфекционного процесса (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 - Распределение числа проб ликвора по значению цитоза на фоне проводимой АБ терапии НМ в группе умерших больных

Длительность АБ терапии, недели	Цитоз ликвора, кол-во клеток в мкл		Общий итог
	$\leq 65$	$> 65$	
1	32 (22,70%)	109 (77,30%)	141 (100,00%)
2	40 (45,45%)	48 (54,55%)	88 (100,00%)
3	17 (28,81%)	42 (71,19%)	59 (100,00%)
4	17 (41,46%)	24 (58,54%)	41 (100,00%)
Общий итог	106 (32,22%)	223 (67,78%)	329 (100,00%)

Динамика величины цитоза от 1-й к 4-й неделе АБ терапии НМ является статистически значимой в группах выживших и умерших больных (использовался критерий  $\chi^2$ ), а между группами - статистически незначимой как в 1-ю неделю лечения, так и в 4-ю.

#### 4.3.2 Динамика концентрации глюкозы, лактата в ликворе, коэффициента $CSF/S_{Glu}$ на фоне АБ терапии НМ

Аналогичным образом было проведено сравнение распределений биохимических показателей ликвора. Динамика концентрации глюкозы в ликворе с 1-й недели терапии к 4-й не являлась значимой в группе умерших пациентов, а в группе выживших изменения концентрации глюкозы в ликворе имели колебательный характер, с постепенной нормализацией уровня глюкозы в ликворе в течение первых 3 недель терапии. Различия в распределениях по уровню глюкозы в ликворе между группами умерших и выживших пациентов было статистически незначимым в 1-ю неделю лечения, но значимым в 4-ю ( $p < 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ). Не отмечалось достоверной динамики коэффициента  $CSF/S_{Glu}$  с 1-й недели АБ терапии к 4-й в обеих группах больных, а различия в распределениях по коэффициенту  $CSF/S_{Glu}$  между группами в зависимости от исхода было статистически незначимым как в 1-ю неделю лечения НМ, так и в 4-ю (по критерию

$\chi^2$ ). Динамика концентрации лактата в ликворе с 1-й недели терапии по 4-ю также носила колебательный характер, с постепенным снижением уровня лактата в ликворе после 3 недели терапии в группе выживших больных. В группе пациентов с летальным исходом количество проб ликвора с лактатом  $>4,2$  ммоль/л держалось на стабильно высоком уровне в течение всех 4 недель АБ терапии. Различие распределений проб ликвора по концентрации лактата между группами умерших и выживших больных было статистически достоверным в 1-ю неделю лечения, но не значимым в 4-ю (использовался критерий  $\chi^2$ ).

#### **4.4 Анализ динамики системных воспалительных маркеров в крови и температурной реакции на фоне антибактериальной терапии НМ**

В дополнение к исследованию ликвора оценивалась динамика системных воспалительных маркеров в крови и температурной реакции. Наиболее убедительные изменения отмечались со стороны температуры тела и величины лейкоцитов в крови. У выживших пациентов количество проб крови с уровнем лейкоцитоза  $>10,0 \times 10^9$ /л прогрессивно снизилось с 1-й недели терапии к 4-й неделе, что отражает эффективность проводимой АБ терапии (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 - Распределение числа проб крови по уровню лейкоцитоза на фоне проводимой АБ терапии НМ в группе выживших больных

Длительность АБ терапии, недели	Лейкоцитоз, $\times 10^9$ /л		Общий итог
	$\leq 10,0$	$> 10,0$	
1	101 (34,47%)	192 (65,53%)	293 (100,00%)
2	136 (59,39%)	93 (40,61%)	229 (100,00%)
3	114 (69,51%)	50 (30,49%)	164 (100,00%)
4	71 (66,98%)	35 (33,02%)	106 (100,00%)
Общий итог	422 (53,28%)	370 (46,72%)	792 (100,00%)

В группе умерших пациентов снижение количества лейкоцитов в крови происходило отсрочено, с формированием «плато» на 1-2 неделе АБ терапии (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 - Распределение числа проб крови по уровню лейкоцитоза на фоне проводимой АБ терапии НМ в группе умерших больных

Длительность АБ терапии, недели	Лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$		Общий итог
	$\leq 10,0$	$> 10,0$	
1	51 (40,48%)	75 (59,52%)	126 (100,00%)
2	27 (40,91%)	39 (59,09%)	66 (100,00%)
3	35 (54,69%)	29 (45,31%)	64 (100,00%)
4	29 (59,18%)	20 (40,82%)	49 (100,00%)
Общий итог	142 (46,56%)	163 (53,44%)	305 (100,00%)

Динамика этого показателя от 1-й недели лечения к 4-й статистически значима в обеих группах. Различие в распределениях между группами умерших и выживших пациентов было статистически незначимо как в 1-ю неделю лечения, так и в 4-ю (использовался критерий  $\chi^2$ ).

Также убедительно на антибактериальную терапию отреагировала температура тела: в группе выживших больных количество эпизодов гипертермии снизилось линейно с 1-й недели терапии к 4-й неделе (Таблица 4.8).



Таблица 4.8 - Распределение числа ежедневных эпизодов гипертермии на фоне проводимой АБ терапии НМ в группе выживших больных

Длительность АБ терапии, недели	Температура тела, max за сутки, гр. С		Общий итог
	< 38,0	≥38,0	
1	301 (52,26%)	275 (47,74%)	576 (100,00%)
2	321 (72,46%)	122 (27,54%)	443 (100,00%)
3	258 (77,01%)	77 (22,99%)	335 (100,00%)
4	204 (80,31%)	50 (19,69%)	254 (100,00%)
Общий итог	1084 (67,41%)	524 (32,59%)	1608 (100,00%)

В группе умерших пациентов при неэффективности проводимого лечения снижение количества эпизодов гипертермии было постепенным, с формированием «плато» на 2-3 неделе терапии и достаточно высокими показателями к 4-й неделе - т.е. значительная часть больных продолжала лихорадить (Таблица 4.9). Это подтверждается статистически: различия распределений эпизодов гипертермии между группами умерших и выживших больных были не значимы в 1-ю неделю лечения, но высоко значимы в 4-ю ( $p < 0,001$  по критерию  $\chi^2$ ). Динамика гипертермии от 1-й недели к 4-й статистически значима в обеих группах пациентов.

Таблица 4.9 - Распределение числа ежедневных эпизодов гипертермии на фоне проводимой АБ терапии НМ в группе умерших больных

Длительность АБ терапии, недели	Температура тела, max за сутки, гр С		Общий итог
	< 38,0	≥38,0	
1	109 (47,81%)	119 (52,19%)	228 (100,00%)
2	98 (61,64%)	61 (38,36%)	159 (100,00%)
3	76 (59,84%)	51 (40,16%)	127 (100,00%)
4	70 (69,31%)	31 (30,69%)	101 (100,00%)
Общий итог	353 (57,40%)	262 (42,60%)	615 (100,00%)

#### **4.5 Анализ динамики воспалительных изменений ликвора и температурной реакции на фоне введения антибиотиков в ликвор**

Всего в группе МНГ+ (подтвержденный НМ, включая случаи «внешнего» НМ) было 38 больных, с подтвержденным НМ, которым осуществлялось введение антибиотика в ликвор в дополнение к системной антибактериальной терапии (комбинированная терапия). У большинства пациентов с НМ (34 человека) введение препаратов в ликвор осуществлялось через установленный наружный вентрикулярный дренаж - интравентрикулярно. Продолжительность введения составляла от 1 до 40 дней (13,57 дней среднее, медиана 11 дней). Оценивали изменения цитоза ликвора, биохимических параметров ликвора, эпизодов гипертермии на протяжении 4 недель АБ терапии между пациентами, находившимися только на системной антибактериальной терапии, и пациентами, получавшими в дополнение антибиотика в ликвор. С учетом малочисленности наблюдений разделение на группы в зависимости от исхода (выжившие и умершие пациенты) не проводилось. Темпы нормализации показателей ликвора и температурной реакции у пациентов с интравентрикулярным введением АБ были схожи с группой выживших пациентов с только системным применением антимикробных препаратов. Мы не получили достоверные различия в распределениях проб ликвора по уровню цитоза, биохимических параметров ликвора между группами пациентов с интравентрикулярным введением антибиотиков и с системным, как в 1-ю неделю лечения, так и в 4-ю (использовался критерий  $\chi^2$ ). Такая же ситуация наблюдалась при сравнении распределений эпизодов гипертермии между обеими группами больных (использовался критерий  $\chi^2$ ). Никаких осложнений в группе пациентов с НМ на фоне введения антибиотиков в ликвор получено не было.

В нашей выборке медиана выживаемости больных, у которых антибиотики применяли только системно, составляла 86 дней. Для пациентов с

комбинированной терапией НМ, получавших antimicrobные препараты в ликвор, медиана выживаемости составила 108 дней (Рисунок 4.2). При этом различия в выживаемости в данных подгруппах не были статистически значимыми ( $p = 0,2$ , логранговый тест).

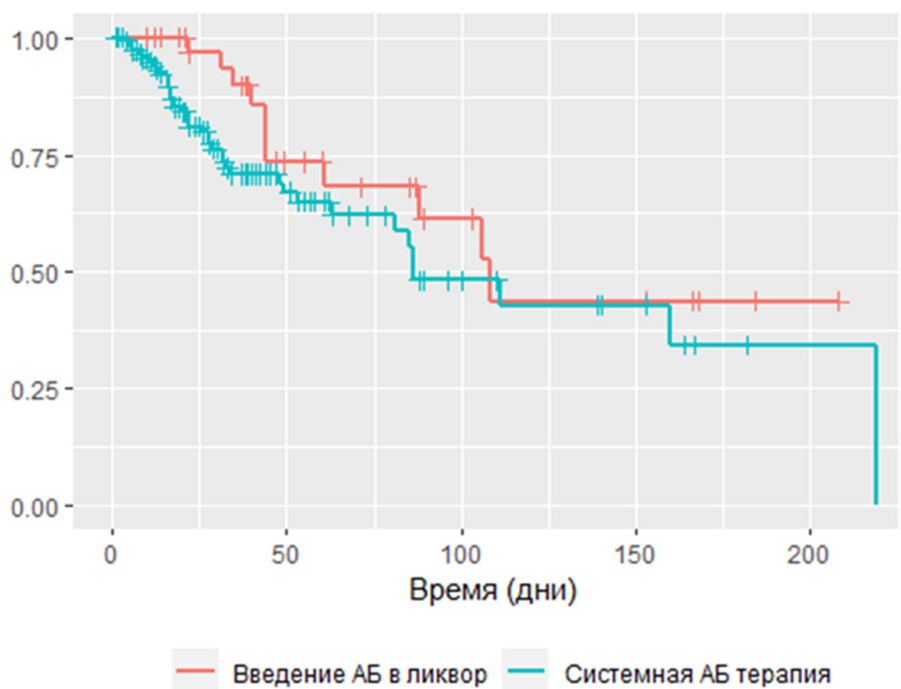


Рисунок 4.2 - Оценка выживаемости пациентов с НМ по методу Каплана-Мейера при различных вариантах АБ терапии

Таким образом, стартовая (эмпирическая) терапия начиналась незамедлительно в случае подтвержденного диагноза НМ или в случае вероятного менингита. Обоснованием для выбора схемы стартовой терапии являлись полученные данные об этиологической структуре НМ, где доминировали грамотрицательные патогены (53%) против грамположительных патогенов в 45% наб людений. Длительность стартовой терапии составляла в среднем 3-4 суток, в 50% случаев она была представлена комбинацией карбапенемов (меропенема) и ванкомицина или линезолида. При отсутствии роста патогена в ликворе, терапия НМ продолжалась комбинацией меропенема с ванкомицином (линезолидом) на

протяжении 7 (у 48,9% пациентов) - 14 дней (у 29,8%), в зависимости от клинических и лабораторных признаков регресса воспалительного процесса.

Лечение НМ, вызванного грамположительной флорой, осуществлялось в 16,3% случаев и длилось в среднем 10 суток. Основную проблему в терапии пациентов ОРИТ представляли НМ, вызванные грамотрицательными патогенами. Они 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 КП 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-х 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.

Наиболее показательными маркерами, быстро и убедительно снижающимися на фоне эффективной 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  $CSF/S_{Glu}$  или их парадоксальное изменение на фоне терапии по прошествии 2 недель свидетельствует об отсутствии эффекта лечения и резистентном течении инфекционного процесса. 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 (интратекального) применения антибактериальных препаратов. Для оценки эффективности комбинации

системной АБ терапии с введением препаратов в ликвор за выбранный временной интервал необходимо большее количество наблюдений. Отмена антибиотиков осуществлялась при нормализации воспалительных маркеров в ликворе и в крови, температурной реакции и стабилизации клинического состояния больного. Длительность антибактериальной терапии большей части НМ, вызванных грамотрицательными патогенами (61,76% пациентов), составляла менее 4 недель. Лечение 38,24% больных продолжалось более 4 недель наблюдения.

## Глава 5 Прогностическая модель диагноза «нозокомиальный менингит» по данным текущих лабораторных исследований

Для оценки возможности предсказания заполнения лечащим врачом пункта «Инфекция ЦНС» на странице «Клинико-эпидемиологического наблюдения» по совокупности текущих данных о состоянии пациента (лабораторных показателей, факторов риска развития менингита) была построена логистическая регрессионная модель. Список предикторов представлен в таблице 5.1, оценка статистической значимости их влияния на вероятность заполнения пункта «Инфекция ЦНС» приведена в Приложении 4.

Таблица 5.1 – Параметры модели логистической регрессии

Параметр	Пояснение	Параметр	Пояснение
Концентрация Na в крови ( $X_1$ )	Минимальная концентрация натрия в крови в текущий день	Наличие роста как минимум в одной из ранее взятых проб ликвора ( $X_5$ )	
Количество лейкоцитов в крови ( $X_2$ )	Среднее содержание лейкоцитов в периферической крови в текущий день	ИВЛ ( $X_6$ )	Проведение искусственной вентиляции легких.
Соотношение концентраций глюкозы в ликворе к глюкозе в крови (коэффициент CSF/S <sub>Glu</sub> ) ( $X_3$ )	Отношение концентрации глюкозы в ликворе к средней концентрации глюкозы в крови	Наличие НВД* ( $X_7$ )	Использование наружного вентрикулярного дренажа.
Концентрация лактата в ликворе* ( $X_4$ )		Максимальная температура тела за сутки ( $X_8$ )	

\* - уровень статистической значимости не достиг 0,05.

Исходный набор данных содержал значения для 23 517 дней наблюдения за пациентами ОРИТ (2140 законченных случаев наблюдения, включая 186 случаев менингита). Для формирования и проверки качества модели использовались данные 1275 дней наблюдения, в которые для каждого пациента были известны значения всех включенных в модель предикторов. Расчет коэффициентов логистической регрессии выполнили для 957 (75%) дней наблюдения, выбранных случайным образом. Проверка чувствительности, специфичности и точности модели выполнили по данным оставшихся 318 (25%) дней.

Предложенная модель оценки вероятности развития НМ описывается следующей формулой (Формула 5.1):

$$P(Y) = \frac{1}{1 + e^{-(0,010 - 0,061 \cdot X_1 - 0,043 \cdot X_2 - 2,192 \cdot X_3 + 0,045 \cdot X_4 + 2,051 \cdot X_5 + 0,701 \cdot X_6 + 0,191 \cdot X_7 + 0,235 \cdot X_8)}} \quad (5.1)$$

где  $P(Y)$  – вероятность развития менингита,  $X_1$ - $X_8$  – факторы, определяющие эту вероятность.

Результаты тестирования диагностической эффективности модели продемонстрировали чувствительность 78,3%, специфичность 78,8%, точность 78,6%. Площадь под ROC-кривой – 0,76 (Рисунок 5.1).

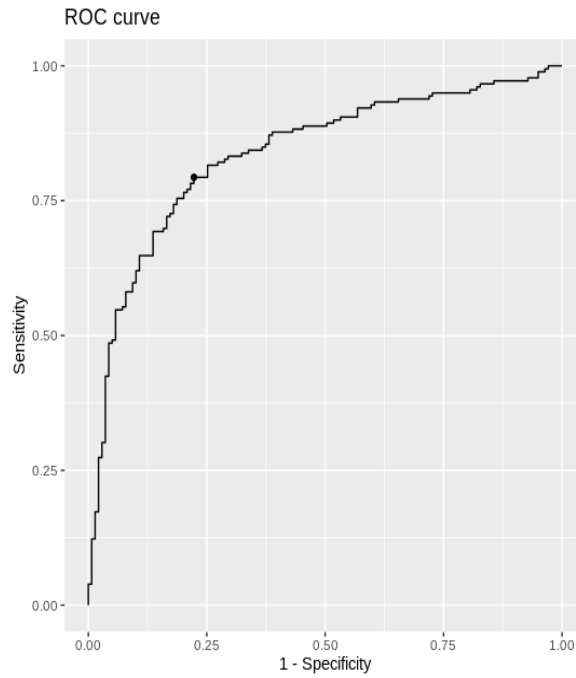


Рисунок 5.1 - ROC-кривая, отражающая соотношение чувствительности и специфичности модели логистической регрессии.

Таким образом, модель показала значимость выбранных предикторов для прогнозирования диагноза НМ в контексте построения систем поддержки принятия врачебных решений.



## **Глава 6 Профилактика нозокомиального менингита в ОРИТ**

Комплекс мер, предложенных для профилактики НМ, включал: общие меры профилактики нозокомиальных инфекций в отделении реанимации (изоляция пациентов, гигиена рук); и специальные меры, направленные на профилактику НМ (периоперационная и перипроцедуральная антибиотикопрофилактика, алгоритм работы с вентрикулярными и люмбальными дренажами, профилактика раневой ликвореи) у каждого пациента с факторами риска.

### **6.1 Периоперационная антибиотикопрофилактика**

ПАП является одной из основных мер профилактики инфекций в области хирургического вмешательства. Назначение нейрохирургическим пациентам антибиотиков с профилактической целью оправдано в тех случаях, когда имеется существенный риск развития инфекции в послеоперационном периоде. Целью ПАП является уменьшение микробной контаминации тканей путем достижения эффективной концентрации антибиотика в сыворотке крови и тканях, и поддержание ее терапевтического уровня во время выполнения оперативного вмешательства. В 2011 году в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России принята инструкция о порядке проведения периоперационной антимикробной профилактики, в которой все оперативные вмешательства классифицированы по степени риска на: «чистые» (минимальный риск развития инфекции), «условно-чистые» (с риском инфицирования: вскрытие пазух, операции в области рото/носоглотки), «загрязненные» или контаминированные (при которых микробная контаминация раны могла произойти до операции: острая ЧМТ, ликворея), «грязные» или инфицированные (санация гнойных очагов). Также были выделены факторы риска со стороны пациента: возраст (>65 лет), сахарный диабет, ожирение, сопутствующая инфекция, глюкокортикоидная терапия (>7 дней), химиотерапия до операции, длительность

дооперационной госпитализации >7 дней или перевод из другого стационара, ВИЧ-инфекция. Среди общих подходов к проведению ПАП следует выделить применение одной дозы антибиотика (при длительности операции <6 часов), и введение препарата внутривенно до начала операции, чтобы к моменту разреза кожи создать терапевтическую концентрацию в сыворотке крови. Исходя из перечисленных предикторов, разработан и утвержден алгоритм выбора препарата для антимикробной профилактики, включающий применение: цефазолина, ванкомицина или амоксициллина/клавуланата.

## **6.2 Профилактика дренаж-ассоциированного НМ**

Периоперационная (во избежание путаницы с пунктом 6.1, назовем ее перипроцедуральной АБ профилактикой), заключается в применении антибиотиков непосредственно перед установкой НВД, в виде однократной инъекции амоксициллина/клавуланата, как правило, за 30 мин. В экстренных ситуациях введение антимикробного препарата производят в момент манипуляции. Исключение составляют пациенты, которым дренирование осуществляется в операционной в качестве одного из этапов нейрохирургического вмешательства, поэтому эти пациенты предварительно получают плановую ПАП по утвержденному в клинике протоколу. А также пациенты ОРИТ, находящиеся на текущей АБ терапии по поводу верифицированных инфекций других локализаций. Пролонгированное назначение антибиотиков не рекомендуется современными протоколами [72, 241] и не поддерживается в нашей клинике. В 2015 году в институте был разработан и утвержден в 2016 году порядок работы с пациентами с наличием наружного вентрикулярного или люмбального дренажей (Приложение 5). Алгоритм ежедневного ухода за дренажами в ОРИТ включает: минимизацию доступа к НВД и системам для сбора ликвора, использование стерильных пеленок для изоляции коннекторов и кранов дренажных систем, а также прозрачных

наклеек с хлоргексидиновой губкой, применяемых на область входа дренажа (Рисунок 6.1).



Рисунок 6.1 - Ежедневный уход за дренажами в ОРИТ

Международные рекомендации поддерживают применение дренажей и шунтирующих систем, покрытых антимикробными препаратами, как часть комплексного протокола для снижения частоты дренаж-ассоциированных инфекций [72]. Это позволяет нам использовать антибактериальные системы в группе пациентов высокого риска, в частности, после неоднократных попыток шунтирующих операций, осложнившихся инфекцией, или после перенесенного тяжелого грамотрицательного менингита.

### 6.3 Профилактика ликвореи

Раневая ликворея относится к хирургическим факторам риска. Роль медицинского персонала ОРИТ заключается в своевременной диагностике развития ликвореи, фиксации факта ее развития на странице «Клинико-эпидемиологического наблюдения» и оповещении лечащих нейрохирургов. У

пациентов с переломом основания черепа и пролонгированной ликвореей (>7 дней) рекомендуется попытка пластики дефекта, при этом профилактическое применение антибиотиков не поддерживается [241]. Указанная ситуация в терапии является спорной, и в нашей клинике право назначать или не назначать антибиотики на фоне ликвореи остается за лечащим врачом, который принимает решение на основании клинического состояния пациента, температурной реакции и динамики воспалительных маркеров ликвора и крови.

#### **6.4 Изоляция**

С 2013 года в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России проводится изоляция пациентов групп риска, к которым относятся пациенты, поступившие в ОРИТ из других клиник, минуя приемное отделение, а также пациенты, выделяющие резистентные патогены. Правила изоляции: по возможности, отдельный сестринский пост, отдельный стол с набором средств для ухода за кожей и слизистыми, халаты при любом подходе к пациенту. Для остальной категории больных принята когортная изоляция по залам: при выделении MDR, XDR, PDR ГОБ пациенты перемещаются в отдельный зал, в который не допускается госпитализация больных сразу после «чистых» операций.

#### **6.5 Гигиена рук**

Гигиеническая обработка рук проводится для удаления загрязнений и снижения количества микроорганизмов на коже рук до безопасного уровня. Она может быть проведена двумя способами: гигиеническое мытье рук мылом и водой, или обработка рук кожным антисептиком. Последний способ считается более эффективным. Правила организации гигиенической обработки рук регламентированы соответствующими нормативными документами. Для повышения эффективности обработки рук дозаторы с антисептиком в нашей клинике размещаются в максимально удобных и доступных местах возле постели

больного (Рисунок 6.2). На регулярной основе проводятся занятия со средним медицинским персоналом, прежде всего, ОРИТ, операционного блока и перевязочных, направленных на обучение и поддержание необходимого уровня знаний для соблюдения правил гигиены рук.



Рисунок 6.2 - Приспособления для обеспечения гигиены рук

Таким образом, предложенные меры направлены на профилактику НМ у пациентов, имеющих факторы риска путем создания специальных алгоритмов работы с вентрикулярными и люмбальными дренажами, изоляцию пациентов групп риска и пациентов, выделяющих резистентные патогены, а также на выполнение медицинским персоналом правил асептики и антисептики.

## Глава 7 Дискуссия по проблеме НМ

Нозокомиальный менингит является серьезным осложнением у пациентов ОРИТ с нейрохирургической патологией. НМ характеризуется высокой летальностью, трудностями в диагностике, а также проблемами в терапии, связанными с наличием большого числа резистентных возбудителей. Все эти вопросы были освещены в обзоре литературы и представлены в главе 1 данной работы.

Представленное исследование основано на непрерывном клинико-эпидемиологическом мониторинговом наблюдении, проводившемся в течение 5 лет и включившем всех пациентов ОРИТ, госпитализированных на период более 48 часов. За указанный период было зарегистрировано 2140 случаев госпитализации пациентов, соответствующих обозначенным критериям, что соответствует ~16,2% от всех больных, поступивших в отделение нейрореанимации. НМ развился у 180 больных, что составило 8,4 (95% ДИ 6,8-10,0) на 100 пациентов. В группе больных с НМ умерло 52 человека (летальность 28,9%). У 6 пациентов диагноз НМ присутствовал на момент госпитализации в ОРИТ, такие случаи выделялись как «внешний» менингит. Показатели заболеваемости в представленном исследовании в целом соответствуют данным литературы [202]. По данным литературы частота развития НМ варьирует в широких пределах. Наиболее низкий показатель представлен в публикациях 70-90х годов: 0,34% [42] - 1,4% [20]. В последние годы количество случаев посткраниотомических менингитов повысилось до 4,8% [118] - 8,6% [49], с максимальным показателем заболеваемости НМ до 11% при открытом характере ЧМТ [44]. Среди основных причин отличий в показателях заболеваемости следует выделить: выполнение исследований в разных группах (когортах) больных, разброс критериев постановки диагноза НМ. Чаще всего в литературе приводились результаты обследования нейрохирургических пациентов клинических отделений

[49, 118]. Развитию менингита в группе осложненных реанимационных больных было посвящено значительно меньше исследований, хотя доказано, что заболеваемость нозокомиальными инфекциями существенно выше именно в этой популяции пациентов [29, 30, 171, 215, 255]. Некоторые авторы в качестве знаменателя использовали не число больных, а количество проведенных нейрохирургических процедур [157], или вычисляли заболеваемость в когортах краниотомий и шунтирующих операций отдельно [115].

Дизайн нашего исследования предполагал наличие двух основных включающих критериев для всех пациентов: госпитализация в отделение реанимации и осложненное течение заболевания, потребовавшее пребывания в ОРИТ более 48 часов. Нами не выделялись больные по принципу патологии, характеру или виду доступа, не исключались пациенты, требовавшие ограниченных вмешательств (шунтирующих, стереотаксических, эндоваскулярных операций, наложения НВД) или перенесших ЧМТ, что отличает данное исследование от большинства представленных работ [20, 42, 49, 118, 142, 245]. При выраженной гетерогенности популяции, все пациенты, находящиеся в реанимационном отделении, подвергались действию одних и тех же факторов риска.

Для диагностики НМ использовали стандартные определения случаев для специфических типов инфекций (CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections), разработанные Центрами по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control) [98]. В настоящий момент принято согласованное решение о замене термина «нозокомиальный» на общий термин «инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи» (healthcare-associated infection, HAI), в Российской Федерации официально применяется термин ИСМП («инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи»). Принципиально, что классификация CDC предназначена для проведения эпидемиологического наблюдения и контроля, в то время как клинические критерии диагностики

различных типов ИСМП, включая НМ, адекватно не разработаны. Из этого следуют основные минусы классификации CDC: стандарты не формулируют и не проводят различие между понятиями инфекции, колонизации и контаминации. Наличие роста ликвора, даже без изменения его качественного или количественного состава и появления воспалительных маркеров может считаться основанием для формулирования диагноза нозокомиального менингита [45]. Эта проблема обозначается в зарубежной литературе [29, 38, 132, 175, 205, 242], существует она и у нас. Есть попытки ее решить, комбинируя данные микробиологии с принятыми критериями диагностики ликвора и клиническим состоянием пациентов [87, 209, 222]. Актуальным диагностическим инструментом может быть выявление генетических маркеров бактериальных возбудителей НМ методом ПЦР.

Пациенты с подтвержденным НМ характеризовались длительным пребыванием в ОРИТ (средняя продолжительность ~41,5 дней), медиана выживаемости в нашей выборке равна 106 дням. В группе больных с НМ умерло 52 человека, таким образом, летальность составила 28,9%. Основные факторы, которые при стечении ряда обстоятельств могут стать предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с НМ: выделение возбудителя из ликвора, более длительная его персистенция в ликворе, воспалительные изменения ликвора: снижение глюкозы в ликворе и высокие значения цитоза. Умершие пациенты характеризовались исходно выраженными нарушениями сознания, однако указанные различия статистически не достоверны.

Этиология НМ у пациентов ОРИТ за исследуемый период установлена в 66,7% случаев: у 62,8% пациентов по результатам бактериологического посева получен рост патогенов из ликвора, в 3,9% случаев, при отсутствии роста патогена, в ликворе были обнаружены ДНК бактерий. По литературным данным частота выявления позитивной культуры ликвора варьирует от 10,4% [34, 49, 155, 269] до 96% [172]. Leib и соавторы приводят данные, что даже без применения



антибиотиков, до 70% пациентов с клинической картиной НМ имеют отрицательные микробиологические посевы [125]. Доминирующими возбудителями НМ в нашем исследовании являлись: коагулазонегативные стафилококки, *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*. Это согласуется с мировой тенденцией последних лет по неуклонному росту резистентных внутрибольничных штаммов, в первую очередь, грамотрицательных возбудителей, когда частота MDR штаммов *Acinetobacter* составляет 52,6% [27, 84, 95, 151, 177, 184, 193, 254]. По нашим данным, 75,76% штаммов *A. baumannii*, выделенных из ликвора, были резистентны к карбапенемам [5]. Впервые в проведенном нами исследовании установлена зависимость ряда клинико-лабораторных критериев 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, вызванных грамположительной флорой достоверно чаще встречалось наружное вентрикулярное дренирование. Величина цитоза в группах менингитов, вызванных грамотрицательными бактериями, была статистически выше, чем в группе НМ с *CoNS* этиологией. При сравнении пациентов с менингитами, вызванными *A. baumannii* и *K. pneumoniae* между собой, достоверных различий по максимальной величине цитоза ликвора не было. 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. Согласно нашему исследованию, нельзя исключить, что одним из источников проникновения грамотрицательных возбудителей в ликвор при развитии НМ у пациентов, находящихся на ИВЛ, является дыхательная система. Для получения более достоверных данных требуются дополнительные исследования.

Летальность в группе НМ, вызванных грамотрицательными возбудителями оказалась достоверно выше, чем в группе менингитов грамположительной этиологии. При оценке зависимости между показателем летальности пациентов с НМ и удельным весом в этиологической структуре менингитов *A. baumannii*, *K. pneumoniae* по годам наблюдения получить убедительную связь не удалось.

Известно, что инфекции, вызванные *A. baumannii* у пациентов ОРИТ, отличаются крайне высокой атрибутивной летальностью. При менингитах данной этиологии после нейрохирургических вмешательств смертность может достигать 71% [67, 243]. Мы получили показатель летальности 44% в группе пациентов с менингитами, вызванными *A. baumannii*, что соответствует данным литературы и существенно превышает показатель летальности в целом по группе пациентов с НМ (28,9%) [5, 6]. Доля *A. baumannii* среди всех возбудителей нозокомиального менингита по годам за 5-тилетний период составила в среднем 22,1%±6,6. Высокая доля *A. baumannii*, а также летальность, значительно превышающая показатель летальности в целом по группе пациентов с НМ, обуславливает особую клиническую значимость данного возбудителя.

Основными проявлениями НМ являются: гипертермия  $\geq 38,0$ , головная боль, ригидность затылочных мышц и нарушение уровня сознания [40, 141, 146, 147, 157, 175, 198, 205, 242, 271]. В нашем исследовании манифестация НМ сопровождалась отрицательной динамикой неврологического статуса только у 47% пациентов. Наиболее часто она проявлялась угнетением сознания вплоть до развития коматозного состояния, а также менингеальными знаками. Подавляющая часть больных, у которых не удалось выявить отрицательных изменений неврологической картины, находились в состоянии нарушенного сознания или под влиянием медикаментозной седации. О трудностях в интерпретации симптомов при диагностике НМ у нейрохирургических больных сообщается в многочисленных работах [126, 142, 157, 160, 205]. Еще больше диагностика

усложняется у больных в ОРИТ, так как на фоне седации и проведения ИВЛ трудно оценивать динамику неврологического статуса [29, 35, 205]. В нашем исследовании эпизоды повышения температуры тела  $\geq 38,0$  °С встречались достоверно чаще у пациентов с подтверждённым менингитом, а также при сочетании НМ с инфекциями других систем. В литературе имеются сведения о развитии гипонатриемии при различных патологиях ЦНС: бактериальном внебольничном менингите туберкулезной этиологии [39, 48, 103, 162, 211], САК, ЧМТ, спинальной хирургии, хирургии диэнцефальной области и др. [14, 152]. Мы получили убедительные данные о преобладании эпизодов гипонатриемии в группе пациентов с НМ.

Оценка величин лейкоцитоза, концентраций СРБ и ПКТ в крови не показала их достоверного повышения в группе пациентов с НМ, по сравнению с группой без менингита. Повышение системных воспалительных маркеров встречалось у пациентов с инфекционными осложнениями других систем, независимо от наличия менингита, также не было выявлено достоверного их повышения при сравнении групп пациентов без инфекций вообще, и пациентов, у которых нозокомиальный менингит был единственным источником инфекции. Таким образом, увеличение числа лейкоцитов, концентраций СРБ и ПКТ в крови не могут служить критериями диагностики НМ. Появление у нейрохирургических пациентов эпизодов гипонатриемии и гипертермии  $\geq 38,0$  °С могут служить дополнительными диагностическими критериями НМ. Эти результаты согласуются с литературой, подтверждающей, что в большинстве случаев клинические маркеры уступают по значимости в диагностике стандартным методам исследования ликвора и не должны использоваться в качестве изолированных диагностических критериев при верификации НМ [35, 40, 242].

В нашем исследовании были анализированы: количество лейкоцитов в ликворе (цитоз ликвора), концентрация глюкозы в ликворе, соотношение

концентраций глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови (коэффициент  $CSF/S_{Glu}$ ), а также концентрация лактата в ликворе. По данным литературы вышеуказанные характеристики ликвора считаются большинством авторов наиболее показательными для диагностики НМ [56, 85, 141, 145, 146, 180, 200, 223, 239, 242, 271]. Нами было показано, что: цитоз ликвора, концентрации глюкозы и лактата в ликворе, а также коэффициент  $CSF/S_{Glu}$  могут служить надежными критериями диагностики НМ. Для всех представленных критериев на основании сравнения интегральных распределений нам удалось определить новые референсные значения показателей, которые оказались более полезны в диагностике НМ у пациентов ОПИТ. По нашим данным, в качестве референсных значений 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  $CSF/S_{Glu} < 0,45$ .

В нашем исследовании выполнен анализ факторов, повышающих риск развития НМ, среди них преобладали хирургические факторы: наружное вентрикулярное дренирование, раневая ликворея, реоперации, суммарная длительность пребывания в операционной  $\geq 8$  часам. Из указанных факторов риска лидирующими по значимости по данным литературы являются НВД и ликворея. В литературе была выделена группа дренаж-ассоциированного менингита, инцидентность которого варьирует в достаточно широких пределах, и превышает заболеваемость в целом по группе НМ: 5,6 - 23,2% [35, 96, 136, 146, 224], или 8,0-19,6‰ из расчёта на 1000 катетер-дней [186]. Полученная нами частота развития дренаж-ассоциированного менингита составила  $19,8\% \pm 1,8$  и  $18,3\% \pm 2,0$  на 1000 дней дренирования, что является довольно высоким показателем по сравнению с зарубежными исследованиями [7]. Относительный риск развития НМ на фоне наружного вентрикулярного дренирования составил 3,98. В представленном нами исследовании у большинства реанимационных больных (57,6%) дренаж-ассоциированный менингит развился на первой неделе дренирования (до 7 суток

включительно). Это согласуется с литературными данными, показавшими, что линейная зависимость между длительностью наружного дренирования и риском инфекции больше характерна для первой недели использования катетера [35, 72, 117, 146, 206].

В нашем исследовании под термином «ликвореи» в подавляющем большинстве случаев (95%) подразумевались раневые ликвореи, к которым относили: ликворею из области операционной раны, ликворею по каналу вентрикулярного дренажа, назальную ликворею в случае трансфеноидального доступа при эндоскопических операциях. Ликворея суммарно возникла у 6,7% пациентов, у 34,3% из которых развился НМ. Относительный риск развития НМ у пациентов с верифицированной ликвореей составил 5,2, что выше риска, связанного с использованием НВД.

Значимого влияния использования паренхиматозного датчика ВЧД на заболеваемость НМ в нашем исследовании получено не было. В литературе встречаются разные точки зрения в отношении влияния на риск развития менингита как датчика ВЧД, так и реоперации [34, 45, 73, 115, 132, 217, 233, 245]. Длительность хирургической операции является одним из основных факторов риска по данным национальной системы наблюдения за внутрибольничной инфекцией [52]. В нашей серии наблюдений частота развития НМ оказалась достоверно выше среди пациентов, суммарно находившихся в операционной  $\geq 8$  ч.

Среди экстракраниальных факторов риска развития НМ, как в нашем исследовании, так и в литературе, была доказана значимость показателей, отражающих общую тяжесть состояния больных (трахеостомии, ИВЛ, наличия инвазивных и неинвазивных устройств, инфекции других систем) [49, 116, 118, 148, 188, 245]. При отсутствии достоверной связи между характером нейрохирургической патологии и развитием НМ, отмечалось преобладание менингита в группе пациентов с ЧМТ, что соответствует ряду работ [20, 44, 245].

Не было получено убедительных данных за влияние на заболеваемость менингитами возраста, пола, индекса коморбидности Charlson.

Специфические рекомендации по антибактериальной терапии НМ выделяют: эмпирическую (стартовую) терапию, основанную на локальных эпидемиологических особенностях, возрасте пациента и присутствии специфических состояний или факторов риска. И этиотропную антимикробную терапию, базирующуюся на выделенных из ликвора патогенах и их чувствительности *in vitro* [40, 100, 241, 242, 247]. В нашем исследовании стартовая (эмпирическая) терапия начиналась незамедлительно в случае подтвержденного диагноза нозокомиального менингита или в случае вероятного менингита. Обоснованием для выбора схемы стартовой терапии являлись полученные данные об этиологической структуре НМ, где доминировали грамотрицательные патогены (53%). Длительность стартовой терапии составляла в среднем 3-4 суток, в 50% случаев она была представлена комбинацией карбапенемов (меропенема) и ванкомицина или линезолида. Начало терапии НМ с меропенема оправдано по причине появления грамотрицательных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью [247]. При отсутствии роста патогена в ликворе, терапия НМ в нашем исследовании продолжалась комбинацией меропенема с ванкомицином (линезолидом) на протяжении 7 (у 48,9% пациентов) - 14 дней (у 29,8%), в зависимости от клинических и лабораторных признаков регресса воспалительного процесса.

Лечение НМ, вызванного грамположительной флорой, осуществлялось в 16,3% случаев. Менингиты, вызванные грамположительными 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 КП грамположительных возбудителей. Это стало причиной использования у 60,6% пациентов в составе

целенаправленной терапии длительностью до 28 дней меропенема. 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.

Терапия менингитов, вызванных резистентными бактериями, представляет наибольшую проблему и несет максимальные риски. В литературе есть данные, что лечение менингитов, вызванных *Acinetobacter baumannii*, должно начинаться с меропенема, а при КПП штаммах рекомендована комбинация внутривенного и внутрижелудочкового колистиметата натрия или полимиксина В [40, 100, 241, 242, 247, 272]. В нашем исследовании у 148 больных с НМ из 186 (79,6%) антибиотики назначались только внутривенно. У 38 пациентов (20,4%) 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. До 2014 года интравентрикулярно применялся амикацин, резистентность к которому у грамотрицательных патогенов была высокой, с 2014 года - полимиксины.

Лечение MDR НМ с использованием внутрижелудочкового введения антимикробных средств имеет низкий уровень доказательности и небольшое количество клинических исследований [72, 257, 272]. Известно, что на сегодняшний день ни один из антибактериальных агентов не одобрен для интратекального использования FDA в США (Food and Drug Administration) [45, 72, 245, 271]. Однако в литературе представлены работы по фармакокинетике, безопасности и эффективности интратекального применения: ванкомицина, гентамицина, тобрамицина, амикацина и полимиксинов [45, 72, 168, 176, 192, 230, 257, 271, 273]. Также в литературе описаны случаи успешного применения интравентрикулярно даптомицина и тигециклина [61, 122]. Комбинированный подход (введение антибиотиков в ликвор + системная внутривенная АБ терапия) в

лечении дренаж-ассоциированных вентикулитов, вызванных грамотрицательными бактериями, поддерживается многими авторами [22, 84, 144, 168, 169, 230, 273]. В его основу легли наблюдения, показавшие, что комбинированное введение приводит к более высокой концентрации препарата в ликворе на протяжении всего режима дозирования, по сравнению с только внутривенным применением [22, 230, 273]. Это обеспечивает более высокий показатель эффективности лечения грамотрицательных постнейрохирургических менингитов, по сравнению с использованием у больных только внутривенных антибиотиков [230]. Также в лечении НМ существует опыт внутрижелудочкового (интратекального) применения антибиотиков в виде монотерапии, но даже она позволяла добиться эффективного результата [22, 169, 249].

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  $CSF/S_{Glu}$  или их парадоксальное изменение на фоне терапии по прошествии 2 недель свидетельствует об отсутствии эффекта лечения и резистентном течении инфекционного процесса. Мы не получили достоверных различий в распределении эпизодов гипертермии, а также проб ликвора по уровню цитоза, биохимических параметров ликвора между группами пациентов с интравентрикулярным введением антибиотиков и с системным. В нашей работе 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. По нашим данным, внутрижелудочковое введение антимикробных препаратов у 38 пациентов с подтвержденным НМ было безопасным.



Большинство существующих рекомендаций поддерживают относительно длительные сроки лечения НМ: грамположительного в течение 10-14 дней, в случае грамотрицательной этиологии воспаления лечение продолжается до 21 дня и дольше [38, 100, 135, 230, 242]. Безусловно, длительность терапии нуждается в индивидуальном подходе, основанном на клиническом ответе пациента и достижении стерильного посева ликвора [108, 242]. В нашем исследовании лечение НМ, вызванного грамположительной флорой, длилось в среднем 10 суток. Длительность антибактериальной терапии большей части менингитов, вызванных грамотрицательными патогенами (61,76% пациентов), составляла менее 4 недель. Лечение 38,24% больных продолжалось более 4 недель наблюдения.

Профилактика менингита в ОРИТ направлена, прежде всего, на профилактику факторов риска развития НМ, изоляцию пациентов группы риска и пациентов, выделяющих резистентные патогены, а также на выполнение медицинским персоналом правил асептики и антисептики. В качестве комплекса мер в «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России были разработаны протокол диагностики и лечения послеоперационного менингита (Приложение 6), формуляр выбора антибактериальных препаратов для лечения НМ (Приложение 7), предложен протокол работы с пациентами с наличием наружного вентрикулярного или люмбального дренажей (Приложение 5). Внедрение указанных мер позволило снизить заболеваемость НМ в 2,5 раза: с 15,8 на 100 пациентов ОРИТ в 2011 году, до 6,4 в 2015 году (минимальный показатель), со стабилизацией на уровне 8,0-8,5 в 2017-2018 годах. Также отмечалось снижение показателя летальности по годам в группе пациентов с подтвержденным НМ.

## Заключение

Представленная работа основана на данных, полученных в ходе клинического эпидемиологического исследования развития инфекционных осложнений у пациентов ОРИТ НМИЦ нейрохирургии. Исследование было построено в форме мониторингового наблюдения, включающего в себя всех пациентов, находившихся в ОРИТ 48 и более часов, за период с 01.10.2010 г по 31.10.2015 г (5 лет). Сбор данных был организован в рамках действующей в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России электронной медицинской карты, а также специально созданной страницы «Клинико-эпидемиологическое наблюдение», которая заполнялась ежедневно для всех пациентов, включённых в мониторинг. Для диагностики нозокомиального менингита (НМ) использовали стандартные определения случаев (*CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections*), разработанные Центрами по контролю и профилактике заболеваний (*Centers for Disease Control*) (2008-2011г).

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 развился у 180 больных, что составило 8,4 (95% ДИ 6,8-10,0) на 100 пациентов. В группе с НМ умерло 52 пациента, таким образом, летальность составила 28,9%.

Манифестация НМ сопровождалась отрицательной динамикой неврологического статуса у 47% пациентов. Наиболее часто она проявлялась угнетением сознания вплоть до развития коматозного состояния, а также менингеальными знаками. Подавляющая часть больных, у которых по данным историй болезни не удалось выявить отрицательных изменений неврологической картины, находились в состоянии нарушенного сознания или под влиянием медикаментозной седации. Умершие пациенты с НМ были исходно с более

выраженным нарушением сознания, однако указанные различия статистически не достоверны.

Этиология менингита у пациентов ОРИТ за исследуемый период суммарно установлена в 120 случаях (66,7%). Доминирующими возбудителями НМ являлись: коагулазонегативные стафилококки, *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*. Выявлена зависимость ряда клинико-лабораторных критериев 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. Согласно нашему исследованию, нельзя исключить, что одним из источников проникновения грамотрицательных возбудителей в ликвор при развитии НМ у пациентов, находящихся на ИВЛ, является дыхательная система. Для получения более достоверных данных требуются дополнительные исследования. Достоверно более высокий показатель летальности был получен в группе НМ, вызванных *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*.

Оценка распределений количества лейкоцитов, концентраций СРБ, ПКТ в крови не показала их достоверного повышения в группе пациентов с НМ, по сравнению с группой без НМ. Также не было выявлено достоверного их повышения при сравнении группы пациентов без инфекций вообще, и пациентов,

у которых нозокомиальный менингит был единственным источником инфекции. Установлено достоверное преобладание эпизодов гипонатриемии в группе пациентов с НМ, по сравнению с пациентами без менингита. При анализе гипертермии получено, что эпизоды повышения температуры тела  $\geq 38,0$  °С встречались у пациентов с менингитом достоверно чаще, чем у больных без менингита. Присоединение НМ в отсутствии других очагов инфекции характеризовалось достоверно более частым повышением температуры тела. Таким образом, увеличение количества лейкоцитов, концентраций СРБ и ПКТ в крови не могут служить критериями в диагностике НМ. Появление у нейрохирургических пациентов эпизодов гипонатриемии и гипертермии  $\geq 38,0$ °С могут служить дополнительными диагностическими критериями при подозрении на НМ.

При анализе основных параметров ликвора (цитоза ликвора, концентраций глюкозы в ликворе, лактата в ликворе, а также соотношения концентраций глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови) было показано, что все они могут служить достоверными критериями диагностики НМ. Для всех указанных выше критериев на основании сравнения интегральных распределений удалось определить новые референсные значения показателей: цитоз ликвора  $>65$  клеток в мкл, концентрация глюкозы в ликворе  $<2,6$  ммоль/л, концентрация лактата в ликворе  $>4,2$  ммоль/л, величина коэффициента  $CSF/S_{Glu} < 0,45$ .

Выявлены следующие факторы, достоверно повышающие риск развития НМ: наружное вентрикулярное дренирование, раневая ликворея, реоперации, суммарная длительность пребывания в операционной  $\geq 8$  часам. Значимого влияния использования паренхиматозного датчика ВЧД на заболеваемость НМ в нашем исследовании получено не было. 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. Обоснованием для выбора схемы стартовой терапии являлись полученные данные об этиологической структуре НМ, где доминировали грамотрицательные патогены (53%). Длительность стартовой терапии составляла в среднем 3-4 суток, в 50% случаев она была представлена комбинацией карбапенемов (меропенема) и ванкомицина или линезолида. При отсутствии роста патогена в ликворе, терапия НМ продолжалась комбинацией меропенема с ванкомицином (линезолидом) на протяжении 7 (у 48,9% пациентов) - 14 дней (у 29,8%), в зависимости от клинических и лабораторных признаков регресса воспалительного процесса.

Лечение НМ, вызванных грамположительной флорой, осуществлялось в 16,3% случаев. 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 КП грамотрицательных возбудителей. Это стало причиной использования у 60,6% пациентов в составе целенаправленной терапии длительностью до 28 дней меропенема. 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. У 148 больных с НМ из 186 (79,6%) антибиотики назначались только внутривенно. У 38

пациентов (20,4%) системная антибактериальная терапия сочеталась с введением антибиотиков в ликвор: интравентрикулярно или интратекально.

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. Отмена антибиотиков осуществлялась при нормализации воспалительных маркеров в ликворе и в крови. Лечение НМ, вызванных грамположительной флорой, осуществлялось в среднем 10 суток. Длительность антибактериальной терапии большей части НМ, вызванных грамотрицательными патогенами (61,76% пациентов), составляла менее 4 недель. Лечение 38,24% больных продолжалось более 4 недель наблюдения.

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.

Профилактика менингита как составной части нозокомиальных инфекций в ОРИТ направлена, прежде всего, на профилактику факторов риска развития НМ,

изоляцию пациентов группы риска и пациентов, выделяющих резистентные патогены, а также на выполнение медицинским персоналом правил асептики и антисептики. В качестве комплекса профилактических мер в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России была принята инструкция о порядке проведения периоперационной антимикробной профилактики, разработан протокол диагностики и лечения послеоперационного менингита (Приложение 6), утвержден формуляр выбора антибактериальных препаратов для лечения НМ (Приложение 7), внедрен протокол работы с пациентами с наличием наружного вентрикулярного или люмбального дренажей (Приложение 5).

Представленное в работе 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 годах (Рисунок 8.1).

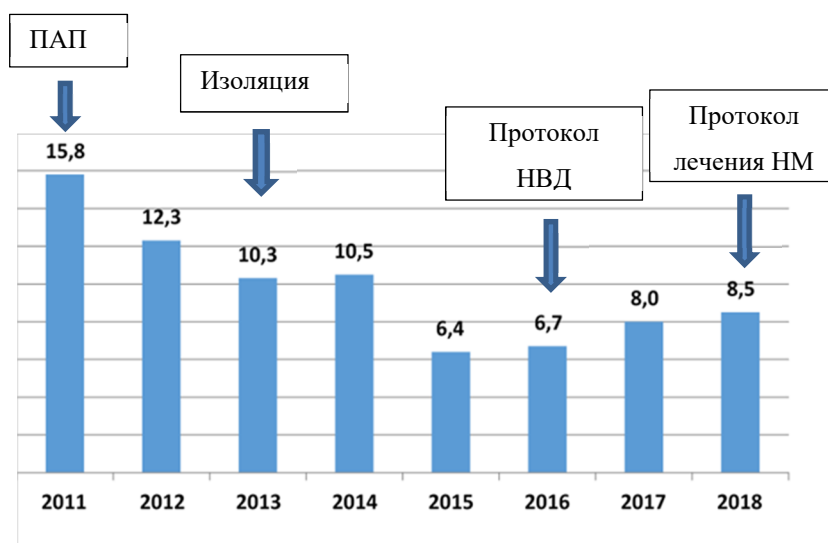


Рисунок 8.1 – Динамика показателя заболеваемости НМ (на 100 пациентов)

Вместе с тем, 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% (в этот показатель не вошла летальность за 2010 год), и также имела тенденцию к снижению за пятилетний период наблюдения (Таблица 8.1).

Таблица 8.1 - Динамика летальности пациентов в ОРИТ

Год	Летальность в ОРИТ, %	Летальность в группе пациентов ( $\geq 48$ 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

1. 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  $\geq 38,0$  °С. 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  $\geq 8$  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  $CSF/S_{Glu}$  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:
- $t \geq 38,0$  °С
  - На плазмы крови  $<135$  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:
- $t \geq 38,0$  °С
  - На плазмы крови  $<135$  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 сокращений

- АБ - антибактериальный
- АДГ - антидиуретический гормон
- ВЧД – внутричерепное давление
- ГОб - грамотрицательные бактерии
- ГЛБ - гематоликворный барьер
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ЗЧЯ – задняя черепная ямка
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИОХВ – инфекция области хирургического вмешательства
- ИСМП - инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
- КТ – компьютерная томография
- КП – карбапенемы
- КПР - карбапенемрезистентный
- МИК – минимальная ингибирующая концентрация
- МРТ магнитно-резонансная терапия
- НВД - наружный вентрикулярный дренаж
- НМ – нозокомиальный менингит
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПНУП - предсердный натрийуретический пептид
- ПОН – полиорганная недостаточность
- ПЦР - полимеразная цепная реакция
- РДС – респираторный дистресс-синдром
- САК – субарахноидальное кровоизлияние
- СМЖ - спинномозговая жидкость
- ТМО – твердая мозговая оболочка
- ЦНС – центральная нервная система

ЧМН – черепно-мозговые нервы

ЧМТ – черепно-мозговая травма

CDC - центры по контролю и профилактике заболеваний

СРБ – С-реактивный белок

CSF/S<sub>Glu</sub> – коэффициент соотношения концентрации глюкозы в ликворе к глюкозе в крови

CSW - церебральный сольтеряющий синдром

MDR - множественная лекарственная устойчивость

PDR - полная лекарственная резистентность

ПКТ – прокальцитонин

SIADH - синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

XDR - распространенная лекарственная устойчивость



### Список литературы

1. Бельский, Д. В. Нозокомиальный менингит / Д. В. Бельский, В. А. Руднов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 149-157.
2. Гаджиева, О. А. Клиническая неврология: в 3 т. / О. А. Гаджиева, А. С. Никифоров, А. Н. Коновалов, Е. И. Гусев. – Москва: Медицина, 2004 – 3 т. - с. 103.
3. Эпидемиологическое наблюдение: принципы организации и методы проведения: информационный бюллетень / Под ред. Л. П. Зуевой. - СПб, 2004. - 19 с.
4. Козлов, Р. С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль / Р. С. Козлов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – Т. 2, № 1. – с. 16-30.
5. Курдюмова, Н. В. 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.
6. Курдюмова, Н. В. 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.
7. Курдюмова, Н. В. 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. – Том 6, № 81. – с. 56-63.
8. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: российские национальные рекомендации / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд, С. В. Яковлев и др.; Под общ. ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда, С. В. Яковлева. – Москва, 2012. – 94 с.
  9. Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941-1945 гг. В 35 томах: Т. 4- Ч. 1: Хирургия. Раздел 2: Огнестрельные ранения и повреждения черепа и головного мозга / Под редакцией Смирнова Е.И. – Москва: Государственное издательство медицинской литературы, 1949. - 548 с.
  10. Фурсова, Н. К. Лекарственная устойчивость микроорганизмов: учебное пособие / Н. К. Фурсова. – МО, Щелково: Издатель Мархотин П. Ю., 2012. – 248 с.
  11. Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей: в 2 т. / В. П. Яковлев, С. В. Яковлев, И. А. Александрова и др.; Под общ. ред. В. П. Яковлева, С. В. Яковлева. – М.: Литтерра, 2003. – 1008 с.
  12. Aarabi, B. Central nervous system infections after Military missile head wounds / B. Aarabi, M. Taghipour, E. Alibaii, A. Kamgarpour // Neurosurgery. – 1998. – Vol. 42, № 3. – P. 500–509.
  13. Aarabi, B. Causes of infections in penetrating head wounds in the Iran-Iraq War / B. Aarabi // Neurosurgery. - 1989. – P. 923.
  14. Adrogué, H. J. Hyponatremia / H. J. Adrogué, N. E. Madias // N Engl J Med. – 2000. – Vol. 342, № 21. – P. 1581–1589.

15. Adrogué, H. J. The challenge of hyponatremia / H. J. Adrogué, N. E. Madias // *J Am Soc Nephrol.* – 2012. – Vol. 23. – P. 1140–1148.
16. Aller, S. G. Structure of P-Glycoprotein Reveals a Molecular Basis for Poly-Specific Drug Binding / S. G. Aller // *Biophysical Journal.* – 2010. – Vol. 98, № 3. – P. 755a.
17. Alleyne, C. H. The Efficacy and Cost of Prophylactic and Perioperative Antibiotics in Patients with External Ventricular Drains / C. H. Alleyne, M. Hassan, J. M. Zabramski // *Neurosurgery.* – 2000. – Vol. 47, № 5. – P. 1124–1129.
18. Almeida, S. M. Nosocomial meningitis caused by *Klebsiella pneumoniae* producing carbapenemase, with initial cerebrospinal fluid minimal inflammatory response / S. M. de Almeida, K. da S. Nogueira, J. K. Palmeiro, M. C. Scheffer, C. J. N. Stier, J. C. B. França, L. M. D. Costa // *Arquivos de Neuro-Psiquiatria.* – 2014. – Vol. 72, № 5. – P. 398–399.
19. Ambler R. P. The structure of  $\beta$ -lactamases / R. P. Ambler // *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences.* - 1980. – Vol. 289, № 1036. – P. 321–331.
20. Baltas, I. Posttraumatic Meningitis / I. Baltas, S. Tsoulfa, P. Sakellariou, V. Vogas, M. Fylaktakis, A. Kondodimou // *Neurosurgery.* – 1994. – Vol.35, № 3. – P. 422–427.
21. Banks, J. T. Polymerase chain reaction for the rapid detection of cerebrospinal fluid shunt or ventriculostomy infections / J. T. Banks, S. Bharara, R. S. Tubbs, C. L. Wolff, G. Y. Gillespie, J. M. Markert // *Neurosurgery.* – 2005. – Vol. 57. – P. 1237–1243.
22. Bargiacchi, O. Intrathecal/intraventricular colistin in external ventricular device-related infections by multi-drug resistant Gram negative bacteria: case reports and review / O. Bargiacchi, A. Rossati, P. Car, D. Brustia, R. Brondolo, F. Rosa, F. G. De Rosa // *Infection.* – 2014. – Vol. 42, № 5. – P. 801–809.

23. Barker, F. G. Efficacy of prophylactic antibiotics against meningitis after craniotomy: a meta-analysis / F. G. Barker // *Neurosurgery*. – 2007. – Vol. 60, № 5. – P. 887-894.
24. Barrett, G. S. Meningitis due to *Escherichia coli* / G. S. Barrett, C. H. Rammelkamp, J. Worcestor // *Am J Dis Child*. – 1942. – Vol. 63. – P. 41-59.
25. Barros, L. F. Glucose and lactate supply to the synapse / L. F. Barros, J. W. Deitmer // *Brain Research Reviews*. – 2010. – Vol. 63, № 1-2. – P. 149–159.
26. Başpınar, E. Ö. Comparison of culture and PCR methods in the diagnosis of bacterial meningitis / E. Ö. Başpınar, S. Dayan, M. Bekçibaşı, R. Tekin, C. Ayaz, Ö. Deveci // *Brazilian Journal of Microbiology*. – 2017. – Vol. 48, № 2. – P. 232–236.
27. Bassetti, M. New treatment options against gram-negative organisms / M. Bassetti, F. Ginocchio, M. Mikulska // *Critical Care*. – 2011. – Vol. 15, № 2. – P. 215-218.
28. Bauer, B. Tumor Necrosis Factor and Endothelin-1 Increase P-Glycoprotein Expression and Transport Activity at the Blood-Brain Barrier / B. Bauer, A. M. S. Hartz, D. S. Miller // *Molecular Pharmacology*. – 2006. – Vol. 71, № 3. – P. 667–675.
29. Beer, R. Nosocomial Ventriculitis and Meningitis in Neurocritical Care Patients / R. Beer, P. Lackner, B. Pfausler, E. Schmutzhard // *Journal of Neurology*. – 2008. – Vol. 255, № 11. – P. 1617–1624.
30. Beer, R. Infections intracranial complications in the neuro-ICU patient population / R. Beer, B. Pfausler, E. Schmutzhard // *Current Opinion in Critical Care*. – 2010. – Vol. 16. – P. 117-122.
31. Begovac, J. Lactate and glucose in cerebrospinal fluid heavily contaminated with blood / J. Begovac, A. Bace, I. Soldo, B. Lehpamer // *ActaMedCroatica*. – 1991. – Vol. 45. – P. 341-345.

32. Bergstrom, T. Studies of urinary tract infection in infancy and childhood / T. Bergstrom, H. Larson, K. Lincoln, J. Winberg // *J. Pediatr.* – 1972. – Vol. 80. – P. 858–866.
33. Berker, M. Complications of endoscopic surgery of the pituitary adenomas: analysis of 570 patients and review of the literature / M. Berker, D. B. Hazer, T. Yücel, A. Gürlek, A. Cila, M. Aldur, M. Önerci // *Pituitary.* – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 288–300.
34. Blomstedt, G. C. Infections in neurosurgery: A retrospective study of 1143 patients and 1517 operations / G. C. Blomstedt // *Acta Neurochirurgica.* – 1985. – Vol. 78, №3-4. – P. 81–90.
35. Bota, D. P. Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6-year experience / D. P. Bota, F. Lefranc, H. R. Vilallobos, S. Brimiouille, J.-L. Vincent // *Journal of Neurosurgery.* – 2005. – Vol. 103, № 3. – P. 468–472.
36. Brachman, P. S. Nosocomial Infection Control: An Overview / P. S. Brachman // *Clinical Infectious Diseases.* – 1981. – Vol. 3, № 4. – P. 640–648.
37. Bratzler D. W. Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery / D. W. Bratzler, E. P. Dellinger, K. M. Olsen, T. M. Perl, P. G. Auwaerter, M. K. Bolon // *Surgical Infections.* – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 73–156.
38. Briggs, S. Gram-negative Bacillary Meningitis after Cranial Surgery or Trauma in Adults / S. Briggs, R. Ellis-pegler, N. Raymond, M. Thomas, L. Wilkinson // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases.* – 2004. – Vol. 36, № 3. – P. 165-173.
39. Brouwer, M. C. Hyponatraemia in adults with community-acquired bacterial meningitis / M. C. Brouwer, D. van de Beek, S. G. B. Heckenberg, L. Spanjaard, J. de Gans // *QJM.* – 2006. – Vol. 100, № 1. – P. 37–40.

40. Brouwer, M. C. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis / M. C. Brouwer, A. R. Tunkel, D. van de Beek // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2010. – Vol. 23, № 3. – P. 467–492.
41. Brown, J. The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculitis / J. Brown, R. de Louvois, P. E. M. Bayston // *British Journal of Neurosurgery*. – 2000. – Vol. 14, № 1. – P. 7–12.
42. Buckwold F. J. Hospital-acquired bacterial meningitis in neurosurgical patients / F. J. Buckwold, R. Hand, R. R. Hansebout // *J Neurosurg*. – 1977. – Vol. 46, № 4. – P. 494-500.
43. Bulik, C. C. In Vivo Efficacy of Simulated Human Dosing Regimens of Prolonged-Infusion Doripenem against Carbapenemase- Producing *Klebsiella pneumoniae* / C. C. Bulik, D. P. Nicolau // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. American Society for Microbiology. – 2010. – Vol. 54, № 10. – P. 4112–4115.
44. Bullock, M. R. Surgical Management of Depressed Cranial Fractures / M. R. Bullock, R. Chesnut, J. Ghajar, D. Gordon, R. Hartl, D. W. Newell, J. Wilberger // *Neurosurgery*. – 2006. – Vol. 58 (Supplement). - S2–56–S2–60.
45. Busl, K. M. Bacterial Infections of the Central Nervous System / K. M. Busl, T. P. Bleck // *Curr Infect Dis Rep*. – 2013. – Vol. 15, №6. - P. 612–630.
46. Carmel, P. W. The Aseptic Meningitis Syndrome: A Complication of Posterior Fossa Surgery / P. W. Carmel, L. K. Greif // *Pediatr Neurosurg*. – 1993. – Vol. 19, № 5. – P. 276–280.
47. Centers for Disease Control and Prevention [Электронный ресурс]. – Meningitis. – 2020. - Режим доступа: <https://www.cdc.gov/meningitis/index.html>
48. Cheek, D. B. Total body chloride in tuberculous meningitis / D. B. Cheek // *Pediatrics*. - 1954. – Vol. 14. – P. 87-90.

49. Chen, C. The Incidence and Risk Factors of Meningitis after Major Craniotomy in China: A Retrospective Cohort Study / C. Chen, B. Zhang, S. Yu, F. Sun, Q. Ruan, W. Zhang, M. Shamji // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 7. – e101961.
50. Chernish, R. N. Approach to resistant gram-negative bacterial pulmonary infections in patients with cystic fibrosis / R. N. Chernish, S. D. Aaron // Current Opinion in Pulmonary Medicine. – 2003. – Vol. 9, № 6. – P. 509–515.
51. Cortese, I. The Blood–Brain and Blood–Cerebrospinal Fluid Barriers / I. Cortese // Cerebrospinal Fluid in Clinical Practice. – 2009. - P. 33 - 43.
52. Culver, D. H. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index / D. H. Culver, T. C. Horan, R. P. Gaynes, W. J. Martone, W. R. Jarvis, T. G. Emori, J. M. Hughes // The American Journal of Medicine. – 1991. – Vol. 91, № 3. –S152–S157.
53. Cushing, H. Tumors Arising from the Blood-Vessels of the Brain: Angiomatous Malformations and Hemangioblastomas / H. Cushing, P. Bailey // Springfield, Ill. - Charles C. Thomas. – 1928.
54. Cushing H.A. Study of a series of wounds involving the brain and its enveloping structures / H.A. Cushing // Br J Surg. – 1917. – Vol. 20. – P. 558-684.
55. Dacey, R. G. Effect of Probenecid on Cerebrospinal Fluid Concentrations of Penicillin and Cephalosporin Derivatives / R. G. Dacey, M. A. Sande // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1974. – Vol. 6, № 4. – P. 437–441.
56. Deisenhammer, F. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force / F. Deisenhammer, A. Bartos, R. Egg, N. E. Gilhus, G. Giovannoni, S. Rauer, F. Sellebjerg // European Journal of Neurology. – 2006. – Vol. 13, № 9. – P. 913–922.

57. Dey, M. Bleeding and Infection With External Ventricular Drainage / M. Dey, A. Stadnik, F. Riad, L. Zhang, N. McBee, C. Kase, I. A. Awad // *Neurosurgery*. - 2015. – Vol. 76, № 3. – P. 291–301.
58. Di Paolo, A. Clinical pharmacokinetics of antibacterials in cerebrospinal fluid / A. Di Paolo, G. Gori, C. Tascini, R. Danesi, M. Del Tacca // *Clinical Pharmacokinetics*. – 2013. – Vol. 52, № 7. – P. 511–542.
59. Druel, B. Aseptic meningitis after neurosurgery: a demonstration of bacterial involvement / B. Druel, F. Vandenesch, T. Greenland, V. Verneau, J. Grando, F. Salord, J. Etienne // *Clinical Microbiology and Infection*. – 1996. – Vol. 1, № 4. – P. 230–234.
60. Eagle, H. Continuous vs. Discontinuous Therapy with Penicillin / H. Eagle, R. Fleischman, M. Levy // *New England Journal of Medicine*. – 1953. – Vol. 248, № 12. – P. 481–488.
61. Elvy, J. Treatment of external ventricular drain-associated ventriculitis caused by *Enterococcus faecalis* with intraventricular daptomycin / J. Elvy, D. Porter, E. Brown // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2007. – Vol. 61, № 2. – P. 461–462.
62. Emori, T. G. Techniques and uses of nosocomial infection surveillance in U.S. hospitals, 1976–1977 / T. G. Emori, R. W. Haley, J. S. Garner // *The American Journal of Medicine*. – 1981. – Vol. 70, № 4. – P. 933–940.
63. Erdem, I. Clinical features, laboratory data, management and the risk factors that affect the mortality in patients with postoperative meningitis / I. Erdem, T. Hakan, N. Ceran, F. Metin, S. Akcay, M. Kucukercan, P. Goktas // *Neurology India*, 2008. – Vol. 56, № 4. – P. 433.



64. Eross, J. Cerebrospinal fluid lactic acidosis in bacterial meningitis / J. Eross, M. Silink, D. Dorman // *Archives of Disease in Childhood*. – 1981. – Vol. 56, № 9. - P. 692–698.
65. Exo, J. Intracranial pressure-monitoring systems in children with traumatic brain injury: Combining therapeutic and diagnostic tools / J. Exo, P. M. Kochanek, P. D. Adelson, S. Greene, R. S. B. Clark, H. Bayir, M. J. Bell // *Pediatric Critical Care Medicine*. – 2011. – Vol. 12, № 5. – P. 560–565.
66. Falagas, M. E. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with Gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence / M. E. Falagas, I. A. Bliziotis, V. H. Tam // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2007. – Vol. 29, № 1. – P. 9–25.
67. Falagas, M. E. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies / M.E. Falagas, I.A. Bliziotis, I. I. Siempos // *Critical Care*. Springer Nature. – 2006. – Vol. 10, № 2. – P. 48.
68. Farquhar, M. G. Junctional Complexes in various epithelia / M. G. Farquhar // *The Journal of Cell Biology*. – 1963. – Vol. 17, № 2. – P. 375–412.
69. Felgenhauer, K. The Filtration Concept of the Blood-CSF-Barrier as Basis for the Differentiation of CSF Proteins / K. Felgenhauer // *New Concepts of a Blood - Brain Barrier*. – 1995. – P. 209–217.
70. Finlayson A. I. Acute postoperative aseptic leptomeningitis / A. I. Finlayson // *Archives of Neurology & Psychiatry*. – 1941. – Vol. 46, № 2. – P. 250-254.
71. Fridkin, S.K. Magnitude and prevention of nosocomial infections in the intensive care unit / S.K. Fridkin, S.F. Welbel, R.A. Weinstein // *Infectious Disease Clinics of North America*. – 1997. – Vol. 11, №2. – P. 479–496.

72. Fried, H. I. The Insertion and Management of External Ventricular Drains: An Evidence-Based Consensus Statement / H. I. Fried, B. R. Nathan, A. S. Rowe, J. M. Zabramski, N. Andaluz, A. Bhimraj // *Neurocrit Care*. – 2016. – Vol. 24, № 1. – P. 61–81.
73. Gaillard, T. Intra-operative antibiotic prophylaxis in neurosurgery. A prospective, randomized, controlled study on cefotiam / T. Gaillard, J. M. Gilsbach // *Acta Neurochirurgica*. – 1991. – Vol. 113, № 3-4. – P. 103–109.
74. Gantz, N.M. Nosocomial central nervous system infections, in Hospital epidemiology and infection control / N. M. Gantz, C. G. Mayhall (ed.) // Lippincott Williams and Wilkins, 2004, - P. 301-322
75. Geffers, C. Nosocomial infections and multidrug-resistant organisms in Germany-epidemiological data from KISS (The Hospital Infection Surveillance System) / C. Geffers, P. Gastmeier // *DtschArzteblInt*. – 2011. – Vol. 108, № 6. - 87–93.
76. Geiseler, P. J. Community-Acquired Purulent Meningitis: A Review of 1,316 Cases During the Antibiotic Era, 1954-1976 / P. J. Geiseler, K. E. Nelson, S. Levin, K. T. Reddi, V. K. Moses // *Clinical Infectious Diseases*. – 1980. – Vol. 2, № 5. – P. 725–745.
77. Gendrel, D. Measurement of Procalcitonin Levels in Children with Bacterial or Viral Meningitis / D. Gendrel, J. Raymond, M. Assicot, F. Moulin, J. Iniguez, P. Lebon // *Clin Infect Dis*. – 1997. – Vol. 24, № 6. – P. 1240–1242.
78. Gerdes, L. U. C-reactive protein and bacterial meningitis: a meta-analysis / L. U. Gerdes, P. E. Jorgenseny, E. Nexø, P. Wang // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. – 1998. – Vol. 58, № 5. – P. 383–394.
79. Goldring, S. Effect of Leucocytes and Bacteria on Glucose Content of the Cerebrospinal Fluid in Meningitis / S. Goldring, C. G. Harford // *Experimental Biology and Medicine*. – 1950. – Vol. 75, № 3. – P. 669–672.

80. Gordon, C. L. Evaluation of a multiplex polymerase chain reaction for early diagnosis of ventriculostomy-related infections / C. L. Gordon, R. Tokarz, T. Briese, W. I. Lipkin, K. Jain, S. Whittier // *Journal of Neurosurgery*. – 2015. – Vol. 123, № 6. – P. 1586–1592.
81. Gorman C. A. Bacterial meningitis: II. Infections caused by certain gram-negative enteric organisms / C. A. Gorman, W. E. Wellman, H. Eigler // *Mayo Clin Proc.* – 1962. - Vol. 37. - P. 703-12.
82. Gozal, Y. M. Ventriculostomy-Associated Infection: A New, Standardized Reporting Definition and Institutional Experience / Y. M. Gozal, C. W. Farley, D. J. Hanseman, D. Harwell, M. Magner, N. Andaluz, L. Shutter // *Neurocrit Care.* – 2013. – Vol. 21, № 1. – P. 147–151.
83. Grille, P. Value of cerebrospinal fluid lactate for the diagnosis of bacterial meningitis in postoperative neurosurgical patients / P. Grille, J. Torres, F. Porcires, H. Bagnulo // *Neurocirugía.* – 2012. – Vol. 23, № 4. – P. 131–135.
84. Guardado, R. A. Multidrug-resistant *Acinetobacter* meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments / R. A. Guardado, A. Blanco, V. Asensi, F. Perez, J. C. Rial, V. Pintado, J. A. Carton // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2008. – Vol. 61, № 4. – P. 908–913.
85. Guerra-Romero, L. Lactate and Glucose Concentrations in Brain Interstitial Fluid, Cerebrospinal Fluid, and Serum during Experimental Pneumococcal Meningitis / L. Guerra-Romero, M. G. Taauber, M. A. Fournier, J. H. Tureen // *Journal of Infectious Diseases.* – 1992. – Vol. 166, № 3. – P. 546–550.
86. Guyot, L. Cerebral Monitoring Devices: Analysis of Complications / L. Guyot, D. B. Michael, F. Diaz, C. Dowling // *Neurosurgery.* – 1997. – Vol. 41, № 3. – P. 754–755.

87. Hader, W. J. The Value of Routine Cultures of the Cerebrospinal Fluid in Patients with External Ventricular Drains / W. J. Hader, P. Steinbok // *Neurosurgery*. – 2000. – Vol. 46, № 5. – P. 1149–1155.
88. Hagan, R. E. Early complications following penetrating wounds of the brain / R. E. Hagan // *Journal of Neurosurgery*. – 1971. – Vol. 34, № 2. – P. 132–141.
89. Hagel, S. External Ventricular Drain Infections: Risk Factors and Outcome / S. Hagel, T. Bruns, M. W. Pletz, C. Engel, R. Kalff, C. Ewald // *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases*. – 2014. – P. 1–6.
90. Haines, S. J. Efficacy of antibiotic prophylaxis in neurological surgery / S. J. Haines // *Neurosurg*. – 1989. – Vol. 24. – P. 401-405.
91. Haley, R. W. The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals // R. W. Haley, D. H. Culver, J. W. White, W. M. Morgan, T. G. Emori, V. P. Munn, T. M. Hooton // *American Journal of Epidemiology*. – 1985. – Vol. 121, № 2. – P. 182-205.
92. Harter, D. H. A consideration of the pathogenesis of bacterial meningitis: review of experimental and clinical studies / D. H. Harter, R. G. Petersdorf // *Yale J Biol Med*. – 1960. – Vol. 32, № 4. – P. 280-309.
93. Hayashi, Y. Strategies for Reduction in Duration of Antibiotic Use in Hospitalized Patients / Y. Hayashi, D. L. Paterson // *Clinical Infectious Diseases*. Oxford University Press. – 2011. – Vol. 52, № 10. – P. 1232–1240.
94. Hegen, H. Serum glucose adjusted cut-off values for normal cerebrospinal fluid/serum glucose ratio: implications for clinical practice / H. Hegen, M. Auer, F. Deisenhammer // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2014. – Vol. 52, № 9. – P. 1335–1340.
95. Hirsch, E. B. Detection and treatment options for *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection / E. B.

- Hirsch, V. H. Tam // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2010. – Vol. 65, № 6. – P. 1119–1125.
96. Hoefnagel, D. Risk factors for infections related to external ventricular drainage / D Hoefnagel, R. Dammers, M. P. Ter Laak-Poort, C. J. J. Avezaat // *Acta Neurochirurgica*. – 2008. – Vol. 150, № 3. – P. 209–214.
97. Holloway, K. L. Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients / K. L. Holloway, T. Barnes, S. Choi, R. Bullock, L. F. Marshall, H. M. Eisenberg, A. Marmarou // *Journal of Neurosurgery*. – 1996. – Vol. 85, № 3. – P. 419–424.
98. Horan T.C., Andrus M., Dudeck M.A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting / T. C. Horan, M. Andrus, M. A. Dudeck // *American Journal of Infection Control*. – 2008. – Vol. 36, № 5. – P. 309–332.
99. Jacobi, C., Reiber, H., & Felgenhauer, K. (1986). The clinical relevance of locally produced carcinoembryonic antigen in cerebrospinal fluid / C. Jacobi, H. Reiber, K. Felgenhauer // *J Neurol*. – 1986. – Vol. 233, № 6. – P. 358–361.
100. JHH Guidelines for Antibiotic Use [Электронный ресурс]. - Department of Antimicrobial Stewardship. – 2017. – Режим доступа: <https://www.hopkinsmedicine.org/antimicrobial-stewardship/guidelines/> (дата обращения: 12.03.2020).
101. Johnson, A. J. Crystalline pancreatic desoxyribonuclease as an adjunct to the treatment of pneumococcal meningitis / A. J. Johnson, J. H. Ayvazian, W. S. Tillet // *New Engl. J. Med.* – 1959. – Vol. 260. – P. 893–900.
102. Kaiser, A. B. Aminoglycoside therapy of Gram-negative bacillary meningitis / A. B. Kaiser, Z. A. McGee // *New England Journal of Medicine*. – 1975. – Vol. 293. – P. 1215.

103. Kaplan, S. L. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in children with bacterial meningitis / S. L. Kaplan, R. D. Feigin // *The Journal of Pediatrics* . -1978. – Vol. 92, № 5. – P. 758–761.
104. Karaiskos, I. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review / I. Karaiskos, L. Galani, F. Baziaka, H. Giamarellou // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2013. – Vol. 41, № 6. – P. 499–508.
105. Keong, H. The SILVER (Silver Impregnated Line Versus EVD Randomized Trial / H. Keong, N. Chwee, D. O. Bulters, H. K. Richards, M. Farrington, O. C. Sparrow, J. D. Pickard, P. J. Hutchinson, P. J. Kirkpatrick // *Neurosurgery*. – 2012. – Vol. 71, № 2. - P. 394–404.
106. Khan, S. H. Comparison of Percutaneous Ventriculostomies and Intraparenchymal Monitor: A Retrospective Evaluation of 156 Patients / S. H. Khan, I. U. Kureshi, T. Mulgrew, S. Y. Ho, H. C. Onyiuke // *Intracranial Pressure and Neuromonitoring in Brain Injury*. – 1998. – P. 50–52.
107. Killian, J. A. Lactic Acid of Normal and Pathological Spinal Fluids / J. A. Killian // *Experimental Biology and Medicine*. – 1926. – Vol. 23, № 4. – P. 255–257.
108. Kim, B.-N. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species / B.-N. Kim, A. Y. Peleg, T. P. Lodise, J. Li. J. Lipman, R. Nation, D. L. Paterson // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2009. – Vol. 9, № 4. – P. 245–255.
109. Kim, B.-N. Nosocomial Meningitis: Moving beyond Description to Prevention / B.-N Kim // *Korean J Intern Med*. – 2012. – Vol. 27. – P. 154-155.
110. Kim, H-I. The Causes and Treatment Outcomes of 91 Patients with Adult Nosocomial Meningitis / H-I. Kim, S-W. Kim, G-Y. Park, E-G. Kwon, H-H. Kim,

- J-Y. Jeong, H-H. Chang, J-M. Lee, N-S. Kim // *The Korean Journal of Internal Medicine*. – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 171.
111. Kim, K. S. Neurological diseases: Pathogenesis of bacterial meningitis: from bacteraemia to neuronal injury / K. S. Kim // *Nat Rev Neurosci*. – 2003. – Vol. 4, № 5. – P. 376–385.
112. Klustersky, J. Post neurosurgery gram-negative bacillary meningitis / J. Klustersky, G. Mombelli, L. Coppens, D. Daneau, J. Brihaye // *Journal of Infection*. – 1981. – Vol. 3. – P. 45-51.
113. Kölmel, H. W. Correlation of lactic acid level, cell count and cytology in cerebrospinal fluid of patients with bacterial and non-bacterial meningitis / H. W. Kölmel, M. Maravic // *Acta Neurologica Scandinavica*. – 1988. – Vol. 78, № 1. – P. 6–9.
114. Korinek, A. M. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis / A.M. Korinek, T. Baugnon, J.-L Golmard, R. van Effenterre, P. Coriat, L. Puybasset // *Neurosurgery*. – 2006. – Vol. 59, № 1. – P. 126–133.
115. Korinek, A.-M. Risk Factors for Neurosurgical Site Infections after Craniotomy: A Prospective Multicenter Study of 2944 Patients / A.-M. Korinek // *Neurosurgery*. – 1997. – Vol. 41, № 5. – P. 1073–1081.
116. Korinek, A-M. Prevention of external ventricular drain - related ventriculitis / A-M. Korinek, M. Reina, A. L. Boch, A. O. Rivera, D. De Bels, L. Puybasset // *Acta Neurochirurgica*. – 2006. – Vol. 147, № 1. – P. 39–46.
117. Korinek, A.-M. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a critical reappraisal of antibiotic prophylaxis on 4578 patients / A.-M. Korinek, J.-L. Golmard, A. Elcheick, R. Bismuth, R. van Effenterre, P. Coriat, L. Puybasset // *British Journal of Neurosurgery*. – 2005. – Vol. 19, № 2. – P. 155–162.

118. Kourbeti, I. S. Infections in patients undergoing craniotomy: risk factors associated with post-craniotomy meningitis / I. S. Kourbeti, A. F. Vakis, P. Ziakas, D. Karabetsos, E. Potolidis, S. Christou, G. Samonis // *Journal of Neurosurgery*. – 2014. – Vol. 122, № 5. – P. 1113–1119.
119. La Scolea, L. J. Quantitation of Bacteria in Cerebrospinal Fluid and Blood of Children with Meningitis and Its Diagnostic Significance / L. J. La Scolea, D. Dryja // *Journal of Clinical Microbiology*. – 1984. – Vol. 19, № 2. – P. 187–190.
120. Laflamme, N. Toll-like receptor 4: the missing link of the central innate immune response triggered by circulating gram-negative bacterial cell wall components / N. Laflamme, S. Rivest // *FASEB J*. – 2001. – Vol. 15. - P. 155–63.
121. Lajcak, M. V. Infection Rates of External Ventricular Drains Are Reduced by the Use of Silver-Impregnated Catheters / M. Lajcak, V. Heidecke, K. H. Haude, N. G. Rainov // *Acta Neurochirurgica*. – 2013. – Vol. 155, № 5. – P. 875–881.
122. Lauretti, L. First reported case of intraventricular tigecycline for meningitis from extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* / L. Lauretti, Q. G. D'Alessandris, M. Fantoni, T. D'Inzeo, E. Fernandez, R. Pallini // *Journal of Neurosurgery*. – 2017. – Vol. 127, № 2. – P. 370–373.
123. Le, J. In Vitro Activity of Carbapenems Alone and in Combination With Amikacin Against KPC-Producing *Klebsiella Pneumoniae* / J. Le, B. McKee, W. Srisuphalarn // *Journal of Clinical Medicine Research*. – 2011. – Vol. 3, № 3. – P. 106-110.
124. Leen, W. G. Cerebrospinal Fluid Glucose and Lactate: Age-Specific Reference Values and Implications for Clinical Practice / W. G. Leen, M. A. Willemsen, R. A. Wevers, M. M. Verbeek // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7, № 8. – e42745.
125. Leib, S. L. Predictive Value of Cerebrospinal Fluid (CSF) Lactate Level Versus CSF/Blood Glucose Ratio for the Diagnosis of Bacterial Meningitis Following



- Neurosurgery / S. L. Leib, R. Boscacci, O. Gratzl, W. Zimmerli // *Clin Infect Dis.* – 1999. – Vol. 29, № 1. – P. 69–74.
126. Lessing, M. P. A. The value of cerebrospinal fluid enrichment culture in the diagnosis of acute bacterial meningitis / M. P. A. Lessing, I. C. J. Bowler // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* - 1996. – Vol. 15, № 1. – P. 79–82.
127. Levinson, A. The Hydrogen-Ion Concentration of Cerebrospinal Fluid. Studies in Meningitis / A. Levinson // *Journal of Infectious Diseases.* – 1917. – Vol. 21, № 6. – P. 556–570.
128. Li, Y. The diagnostic value of cerebrospinal fluids procalcitonin and lactate for the differential diagnosis of post-neurosurgical bacterial meningitis and aseptic meningitis / Y. Li, G. Zhang, R. Ma, Y. Du, L. Zhang, F. Li // *Clinical Biochemistry.* – 2015. – Vol. 48, № 1-2. – P. 50–54.
129. Liu, W. Antibiotic prophylaxis in craniotomy: a review / W. Liu, M. Ni, Y. Zhang, R. J. M. Groen // *Neurosurgical Review.* – 2014. – Vol. 37, № 3. – P. 407–414.
130. Lo, C. H. External ventricular drain infections are independent of drain duration: an argument against elective revision / C. H. Lo, D. Spelman, M Bailey, D. J. Cooper, J. V. Rosenfeld, J. E. Brecknell // *Journal of Neurosurgery.* – 2007. – Vol. 106, № 3. – P. 378–383.
131. Lodise, T. P. Pharmacodynamics of ceftazidime and meropenem in cerebrospinal fluid: results of population pharmacokinetic modelling and Monte Carlo simulation / T. P. Lodise, R. Nau, M. Kinzig, G. L. Drusano, R. N. Jones, F. Sorgel // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2007. – Vol. 60, № 5. – P. 1038–1044.
132. Lozier, A. P. Ventriculostomy-related Infections: A Critical Review of the Literature / A. P. Lozier, R. R. Sciacca, M. F. Romagnoli, E. S. Connolly // *Neurosurgery.* – 2002. – Vol. 51, № 1. – P. 170–182.

133. Lundberg, N. Continuous Recording of the Ventricular-Fluid Pressure in Patients with Severe Acute Traumatic Brain Injury / N. Lundberg, H. Troupp, H. Lorin // *Journal of Neurosurgery*. – 1965. – Vol. 22, № 6. – P. 581–590.
134. Lussky, H. O. Water retention in pneumonia / H. O. Lussky, H. Friedstein // *Am JDis Child*. – 1920. – Vol. 19. – P. 337-343.
135. Luyt C-E, Bréchet N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit / Luyt C-E, Bréchet N, Trouillet J-L, Chastre J. // *Critical Care*. – 2014. – Vol. 18, № 5. – P. 480-492.
136. Lyke, K. E. Ventriculitis Complicating Use of Intraventricular Catheters in Adult Neurosurgical Patients / K. E. Lyke, O. O. Obasanjo, M. A. Williams, M. O'Brien, R. Chotani, T. M. Perl // *Clin Infect Dis*. – 2001. – Vol. 33, № 12. – P. 2028–2033.
137. Magiorakos, A-P. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance / A-P. Magiorakos, A. Srinivasan, R. B. Carey, Y. Carmeli, M. E. Falagas, C. G. Giske // *Clinical Microbiology and Infection* . – 2012. – Vol. 18, № 3. – P. 268–281.
138. Makoo, Z. B. Diagnostic Value of Serum and Serum and Cerebrospinal Fluid Procalcitonin in Differentiation Bacterial from Aseptic Meningitis / Z. B. Makoo // *American Journal of Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 6, № 4. – P. 93–97.
139. Makoo, Z. B. Cerebrospinal Fluid Ferritin for Differentiation of Aseptic and Bacterial Meningitis in Adults / Z. B. Makoo // *American Journal of Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 6, № 4. – P. 98–102.
140. Malis, L. I. Prevention of Neurosurgical Infection by Intraoperative Antibiotics / L. I. Malis // *Neurosurgery*. – 1979. – Vol. 5, № 3. – P. 339-343.

141. Mancebo, J. Post-Neurosurgical and Spontaneous Gram-Negative Bacillary Meningitis in Adults / J. Mancebo, P. Doming, L. Blanch, P. Coll, A. Net, J. Nolla // *Scand J Infect Dis.* – 1986. – Vol. 18, № 6. – P. 533–538.
142. Mangi R.J. Gram-negative bacillary meningitis / R.J. Mangi, R. Quhtliani, V.T. Andriole // *The American Journal of Medicine.* – 1975. – Vol. 59, № 6. – P. 59.
143. Mangi, R.J. Treatment of Gram-negative bacillary meningitis with intrathecal gentamicin / R.J. Mangi, L.L. Holstein, V.T. Andriole // *Yale Journal of Biology and Medicine.* – 1977. – Vol. 50. – P. 31.
144. Markantonis, S. L. Penetration of Colistin into Cerebrospinal Fluid / S. L. Markantonis, N. Markou, M. Fousteri, N. Sakellaridis, S. Karatzas, I. Alamanos, E. Dimopoulou, G. Baltopoulos // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2009. – Vol. 53, № 11. – P. 4907–4910.
145. Maskin, L. P. Cerebrospinal fluid lactate in post-neurosurgical bacterial meningitis diagnosis / L. P. Maskin, F. Capparelli, A. Mora, A. Hlavnicka, N. Orellana, M. F. Díaz, M. Del Castillo // *Clinical Neurology and Neurosurgery.* – 2013. – Vol. 115, № 9. – P. 1820–1825.
146. Mayhall, C. G. Ventriculostomy-Related Infections / C. G. Mayhall, N. H. Archer, V. A. Lamb, A. C. Spadora, J. W. Baggett, J. D. Ward, R. K. Narayan // *N Engl J Med.* – 1984. – Vol. 310, № 9. – P. 553–559.
147. McClellan, N. Adjunctive Intraventricular Antibiotic Therapy for Bacterial Central Nervous System Infections in Critically Ill Patients With Traumatic Brain Injury / N. McClellan, J. M. Swanson, L. J. Magnotti, T. W. Griffith, G. C. Wood, M. A. Croce // *Annals of Pharmacotherapy.* – 2015. – Vol. 49, № 5. – P. 515–522.
148. McClelland, S. Postoperative Central Nervous System infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures / S. McClelland, W. A. Hall // *Clinical Infectious Diseases.* – 2007. – Vol. 45, № 1. – P. 55–59.

149. Mendelson, A. A. Intracranial Pressure Monitors in Traumatic Brain Injury: A Systematic Review / A. A. Mendelson, C. Gillis, W. R. Henderson, J. J. Ronco, V. Dhingra, D. E. G. Griesdale // *The Canadian Journal of Neurological Sciences*. – 2012. – Vol. 39, № 5. – P. 571–576.
150. Meredith, F. T. Clinical utility of broth cultures of cerebrospinal fluid from patients at risk for shunt infections / F. T. Meredith, H. K. Phillips, L. B. Reller // *J Clin Microbiol*. – 1997. – Vol. 35. – P. 3109–3111.
151. Michalopoulos, A. Treatment of Acinetobacter infections / A. Michalopoulos, M. E. Falagas // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2010. – Vol.11, № 5. – P. 779–788.
152. Møller, K. The Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone and Fluid Restriction in Meningitis? How Strong is the Evidence? / K. Møller, F. S. Larsen // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. – 2001. – Vol. 33, № 1. – P. 13–26.
153. Mollman, H. D. Risk factors for postoperative neurosurgical wound infection / H. D. Mollman, S. J. Haines // *Journal of Neurosurgery*. – 1986. – Vol. 64, № 6. – P. 902–906.
154. Moor, P. Nosocomial infections in the critically ill / P. Moor, S. Ferguson // *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. - 2006. – Vol. 7, № 5. – P. 148-151.
155. Moorthy, R. K. Conservative Antibiotic Policy in Patients Undergoing Non-Trauma Cranial Surgery Does Not Result in Higher Rates of Postoperative Meningitis: An Audit of Nine Years of Narrow-Spectrum Prophylaxis / R. K. Moorthy, H. Sarkar, V. Rajshekhar // *British Journal of Neurosurgery*. – 2013. – Vol. 27, № 4. – P. 497–502.

156. Morrill, H. J. Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections / H. J. Morrill, J. M. Pogue, K. S. Kaye, K. L. LaPlante // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 2, № 2. P. – 1-15.
157. Morris A. Nosocomial bacterial meningitis, including central nervous system shunt infections / A. Morris, D. E. Low // *Infect Dis Clin North Am*. – 1999. – Vol. 13. – P. 735–750.
158. Mourvillier, B. Induced Hypothermia in Severe Bacterial Meningitis / B. Mourvillier, F. Tubach, D. van de Beek, D. Garot, N. Pichon, H. Georges // *JAMA. American Medical Association (AMA)*. – 2013. – Vol. 310, № 20. – P. 2174-2178.
159. Muttaiyah, S. Efficacy of antibiotic-impregnated external ventricular drain catheters / S. Muttaiyah, S. Ritchie, S. John, E. Mee, S. Roberts // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2010. – Vol. 17, № 3. – P. 296–298.
160. Muttaiyah, S. Clinical parameters do not predict infection in patients with external ventricular drains: a retrospective observational study of daily cerebrospinal fluid analysis / S. Muttaiyah, S. Ritchie, A. Upton, S. Roberts // *Journal of Medical Microbiology. Microbiology Society*. – 2008. – Vol. 57, № 2. – P. 207–209.
161. Nalda-Molina, R. Pharmacokinetics of Doripenem in CSF of Patients with Non-Inflamed Meninges / R. Nalda-Molina, A. Dokoumetzidis, G. Charkoftaki, E. Dimaraki, K. Margetis, H. Archontaki, S. Markantonis // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2012. – Vol. 67, № 7. – P. 1722–1729.
162. Narotam, P. K. Hyponatremic Natriuretic Syndrome in Tuberculous Meningitis / P. K. Narotam, M. Kemp, R. Buck, E. Gouws, J. R. van Dellen, K. D. Bhoola // *Neurosurgery*. – 1994. – Vol. 34, № 6. – P. 982–988.
163. Nathan, B. R. The potential roles of C-reactive protein and procalcitonin concentrations in the serum and cerebrospinal fluid in the diagnosis of bacterial

- meningitis. In: J. S. Remington, M. N. Swartz, eds / B. R. Nathan, W. M. Scheld // Current clinical topics in infectious diseases. – 2002. – Vol. 22. – P. 155–165.
164. Nau, R. Netilmicin cerebrospinal fluid concentrations after an intravenous infusion of 400 mg in patients without meningeal inflammation / R. Nau, P. Scholz, S. Sharifi, S. Rohde, H. Kolenda, H. Prange // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 1993. – Vol. 32, № 6. – P. 893–896.
165. Nau, R. Penetration of Drugs through the Blood-Cerebrospinal Fluid/Blood-Brain Barrier for Treatment of Central Nervous System Infections / R. Nau, F. Sorgel, H. Eiffert // Clinical Microbiology Reviews. – 2010. – Vol. 23, № 4. – P. 858–883.
166. Nau, R. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antibiotics in Central Nervous System Infections / R. Nau, J. Seele, M. Djukic, H. Eiffert // Current Opinion in Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 31, № 1. – P. 57–68.
167. Nelson, E. An Electron-microscopic study of bacterial meningitis / E. Nelson // Archives of Neurology. – 1962. – Vol. 6, № 5. - P. 390.
168. Nevrekar, S. Dual Intraventricular Plus Systemic Antibiotic Therapy for the Treatment of Klebsiella pneumoniae Carbapenemase–Producing Klebsiella pneumoniae Ventriculitis / S. Nevrekar, K. C. Cunningham, K. M. Greathouse, N. G. Panos // Annals of Pharmacotherapy. – 2013. – Vol. 48, № 2. – P. 274–278.
169. Ng, J. Cure of multiresistant Acinetobacter baumannii central nervous system infections with intraventricular or intrathecal colistin: case series and literature review / J. Ng, I. B. Gosbell, J. A. Kelly, M. J. Boyle, J. K. Ferguson // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2006. – Vol. 58, № 5. – P. 1078–1081.
170. Norrby, S. R. Role of cephalosporins in the treatment of bacterial meningitis in adults / S. R. Norrby // The American Journal of Medicine. – 1985. – Vol. 79, № 2. – P. 56–61.

171. Ortiz, R. Nosocomial infections in neurocritical care / R. Ortiz, K. Lee // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2006. – Vol. 6, № 6. – P. 525–530.
172. Palabiyikoglu, I. Nosocomial meningitis in a university hospital between 1993 and 2002 / I. Palabiyikoglu, E. Tekeli, F. Cokca, O. Akan, N. Unal, I. Erberktas, S. Lale, S. Kiraz // *Journal of Hospital Infection.* – 2006. – Vol. 62, № 1. – P. 94–97.
173. Pardridge, W. M. CSF, blood-brain barrier, and brain drug delivery / W. M. Pardridge // *Expert Opinion on Drug Delivery.* – 2016. – P. 1–13.
174. Pardridge, W. M. Transport of Propranolol and Lidocaine through the Rat Blood-Brain Barrier. Primary Role of Globulin-bound Drug / W. M. Pardridge, R. Sakiyama, G. Fierer // *J. Clin. Invest.* – 1983. – Vol. 71, № 4. – P. 900–908.
175. Parodi, S. Nosocomial Enterobacter Meningitis: Risk Factors, Management, and Treatment Outcomes / S. Parodi, A. Lechner, R. Osih, P. Vespa, D. Pegues // *Clinical Infectious Diseases.* – 2003. – Vol. 37, № 2. – P. 159–166.
176. Patel, J. A. Prolonged triple therapy for persistent multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis / J. A. Patel, S. M. Pacheco, M. Postelnick, S. Sutton // *American Journal of Health-System Pharmacy.* – 2011. – Vol. 68, № 16. – P. 1527–1531.
177. Paterson, D. L. Resistance in Gram-Negative Bacteria: Enterobacteriaceae / D. L. Paterson // *The American Journal of Medicine.* – 2006. – Vol. 119, № 6. – S20–S28.
178. Patir, R. Risk factors in postoperative neurosurgical infection / R. Patir, A. K. Mahapatra, A. K. Banerji // *Acta Neurochirurgica.* – 1992. – Vol. 119 (1-4). – P. 80–84.
179. Persky, M. S. Perioperative Complications of Transseptosphenoïdal Excision for Pituitary Adenomas / M. S. Persky, E. Brunner, P. R. Cooper, N. L. Cohen // *Skull Base.* – 1996. – Vol. 6, № 4. – P. 231–235.

180. Petersdorf, R. G. The Fall in Cerebrospinal Fluid Sugar in Meningitis / R. G. Petersdorf // *Archives of Neurology*. – 1961. – Vol. 4, № 1. – P. 21-28.
181. Pfausler, B. Cell Index? A New Parameter for the Early Diagnosis of Ventriculostomy (external Ventricular Drainage)-Related Ventriculitis in Patients with Intraventricular Hemorrhage? / B. Pfausler, K. Engelhardt, G. Kemmler, I. Mohsenipour, E. Schmutzhard, R. Beer // *Acta Neurochirurgica*. – 2004. – Vol. 146, № 5. – P. 477–481.
182. Pople, I. Comparison of Infection Rate With the Use of Antibiotic-Impregnated vs Standard Extraventricular Drainage Devices / I. Pople, W. Poon, R. Assaker, D. Mathieu, M. Iantosca, E. Wang, T. Meling // *Neurosurgery*. – 2012. – Vol. 71, № 1. – P. 6–13.
183. Powers, J. H. Antimicrobial drug development – the past, the present, and the future / J. H. Powers // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2004. – Vol. 10. – P. 23–31.
184. Prashanth, K. Nosocomial infections due to Acinetobacter species: Clinical findings, risk and prognostic factors / K. Prashanth, S. Badrinath // *Indian Journal of Medical Microbiology*. – 2006. – Vol. 24, № 1. P. – 39-43.
185. Rahal, J. Treatment of gram-negative bacillary meningitis in adults / J. Rahal // *Ann Intern Med* 77. – 1972. - № 2. – P. 295.
186. Ramanan, M. A meta-analysis of ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infections / M. Ramanan, J. Lipman, A. Shorr, A. Shankar // *BMC Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 15, № 1. - P. 1-12.
187. Rath, P.-M. Value of multiplex PCR using cerebrospinal fluid for the diagnosis of ventriculostomy-related meningitis in neurosurgery patients / P.-M Rath, B. Schoch, M. Adamzik, E. Steinmann, J. Buer, J. Steinmann // *Infection*. – 2014. – Vol. 42, № 4. – P. 621–627.



188. Rebeck, J. A. Infection related to intracranial pressure monitors in adults: analysis of risk factors and antibiotic prophylaxis / J. A. Rebeck // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2000. – Vol. 69, № 3. – P. 381–384.
189. Redzic, Z. Molecular biology of the blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: similarities and differences / Z. Redzic // *Fluids and Barriers of the CNS*. – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 3 - 23.
190. Reese, T. S. Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase / T. S. Reese // *The Journal of Cell Biology*. – 1967. – Vol. 34, № 1. – P. 207–217.
191. Reiber, H. Quality Assurance for Cerebrospinal Fluid Protein Analysis: International Consensus by an Internet-Based Group Discussion / H. Reiber, E. J. Thompson, G. Grimsley, G. Bernardi, P. Adam, S. M. de Almeida // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2003. - Vol. 41, № 3.
192. Remes, F. Intraventricular and lumbar intrathecal administration of antibiotics in postneurosurgical patients with meningitis and/or ventriculitis in a serious clinical state / F. Remes, R. Tomáš, V. Jindrák, V. Vanis, M. Setlik // *J Neurosurg*. – 2013. – Vol. 16. – P. 1-7.
193. Rice, L. B. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria / L. B. Rice // *American Journal of Infection Control*. – 2006. – Vol. 34, № 5. – S11–S19.
194. Rivero-Garvía, M. Reduction in External Ventricular Drain Infection Rate. Impact of a Minimal Handling Protocol and Antibiotic-Impregnated Catheters / M. Rivero-Garvía, J. Márquez-Rivas, M. E. Jiménez-Mejías, O. Neth, A. B. Rueda-Torres // *Acta Neurochirurgica*. – 2010. – Vol. 153, № 3. – P. 647–651.
195. Roberts, D. J. A critical overview of the influence of inflammation and infection on P-glycoprotein expression and activity in the brain / D. J. Roberts, K. B. Goralski // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*. – 2008. – Vol. 4, № 10. – P. 1245–1264.

196. Robinson, F. Escherichia Coli Meningitis in Adults: Neurosurgical and Neuropathological Considerations / F. Robinson, J. B. Lamarche, G. B. Solitare // Journal of Neurosurgery. - 1968. - Vol. 28, № 5. – P. 452–458.
197. Rodríguez-Baño, J. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae / J. Rodríguez-Baño, B. Gutiérrez-Gutiérrez, I. Machuca, A. Pascual // Clinical Microbiology Reviews. American Society for Microbiology. – 2018. – Vol. 31, № 2. – P. 1-42.
198. Ross, D. Differentiation of aseptic and bacterial meningitis in postoperative neurosurgical patients / D. Ross, H. Rosegay, V. Pons // Journal of Neurosurgery. – 1988. – Vol. 69, № 5. – P. 669–674.
199. Saga T. History of Antimicrobial Agents and Resistant Bacteria / T. Saga, K. Yamaguchi // JMAJ. – 2009. – Vol. 52, № 2. – P. 103–108.
200. Sakushima, K. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: A meta-analysis / K. Sakushima, Y. Hayashino, T. Kawaguchi, J. L. Jackson, S. Fukuhara // Journal of Infection. – 2011. – Vol. 62, № 4. – P. 255–262.
201. Salord, F. Méningites aseptiques. Mise en évidence dans le LCR d'ADN bactérien par amplification génique / F. Salord, B. Druel, J. Grando, V. Verneau, C. Perret, F. Vandenesch, J. Etienne, R. Chacornac // Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. – 1995. – Vol. 14, № 4. – P. 320-325.
202. Savin, I. 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.

203. Savitz, M. H. Rationale for prophylactic antibiotics and neurosurgery / M. H. Savitz, S. S. Katz // *Neurosurgery*. – 1981. – Vol. 9, № 2. – P. 142-144.
204. Savitz, S. I. The ethics of prophylactic antibiotics for neurosurgical procedures / Savitz, S. I. // *Journal of Medical Ethics. BMJ*. – 2002. – Vol. 28, № 6. – P. 358–363.
205. Schade, R. P. Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage–related bacterial meningitis / R. P. Schade, J. Schinkel, F. W. C. Roelandse, R. B. Geskus, L. G. Visser, M. C. van Dijk, E. J. Kuijper // *Journal of Neurosurgery*. – 2006. – Vol. 104, № 1. – P. 101–108.
206. Scheithauer, S. Prospective Surveillance of Drain Associated Meningitis/ventriculitis in a Neurosurgery and Neurological Intensive Care Unit / S. Scheithauer, U. Burgel, Y-M. Ryang, G. Haase, J. Schiefer, S. Koch, H. Hafner, S. Lemmen // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2009. - Vol. 80, № 12. – P. 1381–1385.
207. Scheld, W. M. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury / W. M. Scheld, U. Koedel, B. Nathan, H. Pfister // *J Infect dis*, - 2002. – Vol. 186 (s2). – P. 225-233.
208. Schmutzhard, E. Acute Infectious Diseases.” / E. Schmutzhard, B. Pfausler // *Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology*. – 2015. – P. 175–209.
209. Schultz, M. Bacterial Ventriculitis and Duration of Ventriculostomy Catheter Insertion / M. Schultz, K. Moore, A. W. Foote // *Journal of Neuroscience Nursing*. – 1993. – Vol. 25, № 3. – P. 158–164.
210. Schwartz W. B. A syndrome of renal sodium loss and hyponatraemia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone / W. B. Schwartz, W. Bennett, S. Curelop, F. C. Bartter // *Am J Med*. – 1957. – Vol. 23. – P. 529 –542.

211. Shann, F. Hyponatraemia associated with pneumonia or bacterial meningitis / F. Shann, S. Germer // *Archives of Disease in Childhood*. – 1985. – Vol. 60, № 10. – P. 963–966.
212. Shapiro, W. R. Methotrexate: Distribution in Cerebrospinal Fluid after Intravenous, Ventricular and Lumbar Injections / W. R. Shapiro, D. F. Young, B. M. Mehta // *N Engl J Med*. – 1975. – Vol. 293, № 4. – P. 161–166.
213. Shiley, S. G. Incidence, Etiology, and Management of Cerebrospinal Fluid Leaks Following Trans-Sphenoidal Surgery / S. G. Shiley, F. Limonadi, J. B. Delashaw, S. L. Barnwell, P. E. Andersen, P. H. Hwang, M. K. Wax // *The Laryngoscope*. – 2003. – Vol. 113, № 8. – P. 1283–1288.
214. Shofty, B. Intrathecal or intraventricular therapy for post-neurosurgical Gram-negative meningitis: matched cohort study / B. Shofty, A. Neuberger, M. E. Naffaa, T. Binawi, T. Babitch, Z. H. Rappaport // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2016. – Vol. 22, № 1. – P. 66–70.
215. Shulman, L. Managing infection in the critical care unit: how can infection control make the ICU safe / L. Shulman, D. Ost // *Critical Care Clinics*. – 2005. – Vol. 21, №1. – P. 111–128.
216. Smith, M. Monitoring Intracranial Pressure in Traumatic Brain Injury / M. Smith // *Anesthesia & Analgesia*. – 2008. – Vol. 106, № 1. – P. 240–248.
217. Sonabend, A. M. Prevention of Ventriculostomy-related infections with prophylactic antibiotics and antibiotic-coated external ventricular drains: a systematic review / A. M. Sonabend, Y. Korenfeld, C. Crisman, N. Badjatia, S. A. Mayer, E. S. Connolly // *Neurosurgery*. – 2011 – Vol. 68. – P. 996–1005.
218. Sormunen, P. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children / P. Sormunen, M. J. T. Kallio,

- T. Kilpi, H. Peltola // *The Journal of Pediatrics*. – 1999. – Vol. 134, № 6. – P. 725–729.
219. Spector, R. Nature and consequences of mammalian brain and CSF efflux transporters: four decades of progress / R. Spector // *Journal of Neurochemistry*. – 2010. – Vol. 112, № 1. – P. 13–23.
220. Srinivas, D. The incidence of postoperative meningitis in neurosurgery: An institutional experience / D. Srinivas, V. H. Kumari, S. Somanna, I. Bhagavatula, C. Anandappa // *Neurology India*. – 2011. – Vol. 59, № 2. – P. 195-201.
221. Steiner, I. EFNS-ENS guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system / I. Steiner, E. Schmutzhard, J. Sellner, A. Chaudhuri, P. G. E. Kennedy // *European Journal of Neurology*. – 2012. – Vol. 19, № 10. – P. 1278–1291.
222. Stenager, E. Ventriculostomy-related infections: an epidemiological study / E. Stenager, P. Gerner-Smidt, C. Kock-Jensen // *Acta Neurochirurgica*. – 1986. – Vol. 83, № 1-2. – P. 20–23.
223. Strik, H. Cell Count and Staining / H. Strik, I. Nagel // *Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology*. – 2015. – P. 81–100.
224. Strojnik, T. Infections of external ventricular drainages / T. Strojnik, J. Golc, J. Zakešek // *Open Medicine*. – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. 250-256.
225. Sundbarg, G. Complications due to Prolonged Ventricular fluid Pressure Recording / G. Sundbarg, C.-H. Nordstrom, S. Soderstrom // *Br J Neurosurg*. – 1988. – Vol. 2, № 4. – P. 485–495.
226. Syrogiannopoulos, G. A. Sterile cerebrospinal fluid pleocytosis in young infants with urinary tract infection / G. A. Syrogiannopoulos // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2001. – Vol. 20. – P. 927–930.

227. Taha, J. M. Intracranial Infection after Missile Injuries to the Brain: Report of 30 Cases from the Lebanese Conflict / J. M. Taha, F. S. Haddad, J. A. Brown // *Neurosurgery*. – 1991. – Vol. 29, № 6. – P. 864–868.
228. Tamasauskas, A. Management of cerebrospinal fluid leak after surgical removal of pituitary adenomas / A. Tamasauskas, K. Sinkunas, W. Draf, V. Deltuva, A. Matukevicius, D. Rastenyte, S. Vaitkus // *Medicina (Kaunas)*. – 2008. – Vol. 44, № 4. – P. 302–307
229. Tang L-M. Acute bacterial meningitis in adults: a hospital-based epidemiological study / L-M. Tang // *QJM, Oxford University Press*. – 1999. – Vol. 92, № 12. – P. 719–725.
230. Tangden, T. Neurosurgical gram-negative bacillary ventriculitis and meningitis: a retrospective study evaluating the efficacy of intraventricular gentamicin therapy in 31 consecutive cases / T. Tangden, P. Enblad, M. Ullberg, J. Sjölin // *Clin Infect Dis*. – 2011. – Vol. 52, № 11. – P. 1310-1316.
231. Tavares, W. M. CSF Markers for Diagnosis of Bacterial Meningitis in Neurosurgical Postoperative Patients / W. M. Tavares, A. G. Machado, H. Matushita, J. P. P // *Plese Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. – 2006. – Vol. 64, № 3. – P. 592–595.
232. Taylor, W. H. Metabolic and nutritional disease. In: *British encyclopedia of medical practice and medical progress* / W. H. Taylor, Ed. Lord Cohen of Birkenhead // *Butterworth, London*. – 1963. – P. 264-277.
233. Tenney, J. H. Wide variation in risk of wound infection following clean neurosurgery / J. H. Tenney, D. Vlahov, M. Salcman, T. B. Ducker // *Journal of Neurosurgery*. – 1985. – Vol. 62, № 2. – P. 243–247.
234. Tenover, F. C. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Bacteria / F. C. Tenover // *The American Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 119, № 6. - S3–S10.

235. Tessier, J. M. Bacterial infections of the Central nervous system / J. M. Tessier, W. M. Scheld // *Molecular Medical Microbiology*. – 2015. – P. 1693-1707.
236. Textoris, J. Overview of antimicrobial therapy in intensive care units. *Expert Review of Anti-infective Therapy* / J. Textoris, S. Wiramus, C. Martin, M. Leone // Informa UK Limited. – 2011. – Vol. 9, № 1. – P. 97–109.
237. Tian, R. The characteristics of post-neurosurgical bacterial meningitis in elective neurosurgery in 2012: A single institute study / R. Tian, S. Hao, Z. Hou, Z. Gao, B. Liu // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2015. – Vol. 139. – P. 41–45.
238. Tsuji, B. T. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). *Pharmacotherapy* / B. T. Tsuji, J. M. Pogue, A. P. Zavascki, M. Paul, G. L. Daikos, A. Forrest // *The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. – 2019. – Vol. 39, № 1. – P. 10–39.
239. Tumani, H. Glucose and Lactate / H. Tumani, H. Hegen // *Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology*. - Springer Science, Business Media. – 2015. – P. 101–106.
240. Tumani, H. CSF Total Protein / H. Tumani, H. Hegen // *Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology*. - Springer Science, Business Media. – 2015. – P. 107–109.
241. Tunkel, A. R. Infectious Diseases Society of America’s Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis / A. R. Tunkel, R. Hasbun, A. Bhimraj, K. Byers, S. L. Kaplan, W. M. Scheld // *Clinical Infectious Diseases*. – 2017. – Vol. 64, № 6. - e34–e65.
242. Tunkel, A. R. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis / A. R. Tunkel, B. J. Hartman, S. L. Kaplan, B. A. Kaufman, K. L. Roos, W. M. Scheld,

- R. J. Whitley // *Clinical Infectious Diseases*. – 2004. – Vol. 39, № 9. – P. 1267–1284.
243. Tuon, F. F. Mortality rate in patients with nosocomial *Acinetobacter* meningitis from a Brazilian hospital / F. F. Tuon, S. R. Penteado-Filho, D. Amarante, M. A. Andrade, L. A. Borba // *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 14, № 5. – P. 437-440.
244. Tzouvelekis, L. S. Treating infections caused by carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* / L. S. Tzouvelekis, A. Markogiannakis, E. Piperaki, M. Souli, G. L. Daikos // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2014. – Vol. 20, № 9. – P. 862–872.
245. Van de Beek, D. Nosocomial bacterial meningitis / D. Van de Beek, J. M. Drake, A. R. Tunkel // *N Engl J Med*. – 2010. – Vol. 362, № 2. – P. 146-154.
246. Van de Beek, D. Clinical Features and Prognostic Factors in Adults with Bacterial Meningitis / D. Van de Beek, J. de Gans, L. Spanjaard, M. Weisfelt, J. B. Reitsma, M. Vermeulen // *New England Journal of Medicine*. – 2004. – Vol. 351, № 18. – P. 1849–1859.
247. Van de Beek, D. Advances in treatment of bacterial meningitis / D. Van de Beek, M. C. Brouwer, G. E. Thwaites, A. R. Tunkel // *The Lancet*. Elsevier BV. – 2012. – Vol. 380, № 9854. - P. 1693–1702.
248. Vardakas, K. Z. Intravenous colistin combination antimicrobial treatment vs. monotherapy: a systematic review and meta-analysis / K. Z. Vardakas, A. D. Mavroudis, M. Georgiou, M. E. Falagas // *International Journal of Antimicrobial Agents*. - 2018. – Vol. 51, № 4. – P. 535–547.
249. Vasen, W. Intrathecal Use of Colistin / W. Vasen, P. Desmery, S. Ilutovich, I. S. Mitre, A. Di Martino // *Journal of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology. – 2000. – Vol. 38, № 9. – P. 3523–3525.



250. Venkatesh, B. Changes in serum procalcitonin and C-reactive protein following antimicrobial therapy as a guide to antibiotic duration in the critically ill: a prospective evaluation / B. Venkatesh, P. Kennedy, P. S. Kruger, D. Looke, M. Jones, J. Hall, G. R. Barruel // *Anaesth Intensive Care*. – 2009. – Vol. 37, № 1. – P. 20-26.
251. Viaggi, B. Linezolid in the central nervous system: Comparison between cerebrospinal fluid and plasma pharmacokinetics / B. Viaggi, A. Di Paolo, R. Danesi, M. Polillo, L. Ciofi, M. Del Tacca, P. Malacarne // *Scand J Infect Dis*. – 2011. – P. 1–7.
252. Viallon, A. High sensitivity and specificity of serum procalcitonin levels in adults with bacterial meningitis / A. Viallon, F. Zeni, C. Lambert, B. Pozzetto, B. Tardy, C. Venet, J. Bertrand // *Clin Infect Dis*. – 1999. – Vol. 28. – P. 1313-1316.
253. Vincent, J.-L. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units / J.-L. Vincent // *JAMA*. – 2009. – Vol. 302, № 21. - P. 2323.
254. Vincent, J.-L. Nosocomial infections in adult intensive-care units / J.-L Vincent // *The Lancet*. – 2003. – Vol. 361. – P. 2068–2077.
255. Vincent, J.-L. The Prevalence of Nosocomial Infection in Intensive Care Units in Europe / J.-L. Vincent // *JAMA*. – 1995. – Vol. 274, № 8. – P. 639-644.
256. Vladić, A. Homeostatic role of the active transport in elimination of [3H]benzylpenicillin out of the cerebrospinal fluid system / A. Vladić, N. Strikić, D. Jurčić, M. Zmajević, M. Klarica, M. Bulat // *Life Sciences*. – 2000. – Vol. 67, № 19. – P. 2375–2385.
257. Wang, J-H. Intraventricular antimicrobial therapy in postneurosurgical Gram-negative bacillary meningitis or ventriculitis: A hospital-based retrospective study / J-H. Wang, P-C. Lin, C-H. Chou, C-M. Ho, K-H. Lin, C-T. Tsai // *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. – 2014. – Vol. 47, № 3. – P. 204–210.

258. Wang, X. Clinical review: Efficacy of antimicrobial-impregnated catheters in external ventricular drainage - a systematic review and meta-analysis / X. Wang, Y. Dong, X.-Q. Qi, Y.-M. Li, C.-G. Huang, L.-J. Hou // *Crit Care*. – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. – 234-245.
259. Welinder-Olsson, C. Comparison of broad-range bacterial PCR and culture of cerebrospinal fluid for diagnosis of community-acquired bacterial meningitis / C. Welinder-Olsson, L. Dotevall, H. Hogevik, R. Jungnelius, B. Trollfors, M. Wahl // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2007. – Vol. 13, № 9. – P. 879–886.
260. Williamson, R. A. Predictors of Extraventricular Drain-associated Bacterial Ventriculitis / R. A. Williamson, B. G. Phillips-Bute, D. L. McDonagh, M. C. Gray, A. R. Zomorodi, D. M. Olson, G. W. Britz, D. T. Laskowitz, M. L. James // *Journal of Critical Care*. – 2014. – Vol. 29, № 1. – P. 77–82.
261. Winkler, K. M. L. Antibiotic-Impregnated Versus Silver-Bearing External Ventricular Drainage Catheters: Preliminary Results in a Randomized Controlled Trial / K. M. L. Winkler, C. M. Woernle, M. Seule, U. Held, R. L. Bernays, E. Keller // *Neurocrit Care*. – 2013. – Vol. 18, № 2. P - 161–165.
262. Wong G.C.K. Failure of regular external drain exchange to reduce cerebrospinal fluid infection: result of a randomised controlled trial / G. C. K. Wong, W. S. Poon, S. Wai, L. M. Yu, D. Lyon, J. M. K. Lam // *J. Neurosurg. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 73. – P. 759-761.
263. Wong, D. Clinical and Pathophysiological Overview of Acinetobacter Infections: a Century of Challenges / D. Wong, T. B. Nielsen, R. A. Bonomo, P. Pantapalangkoor, B. Luna, B. Spellberg // *Clinical Microbiology Reviews*. American Society for Microbiology. – 2017. – Vol. 30, № 1. – P. 409–447.
264. World Health Organization [Электронный ресурс]. - List of antibiotic-resistant «priority pathogens». – 2020. – Режим доступа:

<https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>

265. Wright R. L. A survey of possible etiologic agents in postoperative craniotomy infections / R. L. Wright // *J Neurosurg.* – 1966. – Vol. 25, № 2. – P. 125-132.
266. Xuzhi, H. Diagnosis and treatment of postoperative aseptic meningitis / H. Xuzhi, W. Xuhui, X. Minhui, L. Hong, X. Lunshan // *Scientific Research and Essays. Academic Journals.* – 2011. – Vol. 31, № 6. – P. 2221–2224.
267. Zabramski, J. M. Efficacy of antimicrobial-impregnated external ventricular drain catheters: a prospective, randomized, controlled trial / J. M. Zabramski, D. Whiting, R. O. Darouiche, T. G. Horner, J. Olson, C. Robertson, A. Hamilton // *J Journal of Neurosurgery.* – 2003. – Vol. 98, № 4. – P. 725–730.
268. Zarrouk, V. Evaluation of the Management of Postoperative Aseptic Meningitis / V. Zarrouk, I. Vassor, F. Bert, D. Bouccara, M. Kalamarides, N. Bendersky, B. Fantin // *Clinical Infectious Diseases.* – 2007. – Vol. 44, № 12. - 1555–1559.
269. Zhan, R. Post-Operative Central Nervous System Infections after Cranial Surgery in China: Incidence, Causative Agents, and Risk Factors in 1,470 Patients / R. Zhan, Y. Zhu, Y. Shen, J. Shen, Y. Tong, H. Yu, L. Wen // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* – 2013. – Vol. 33, № 5. – P. 861–866.
270. Zhang L. Analysis of factors causing intracranial infection after endoscopic resection of pituitary tumors by transnasal-sphenoidal approach // L. Zhang, M. Chen // *Biomedical Research.* – 2014. – Vol. 25, № 4. – P. 437-440.
271. Ziai, W. C. Update in the Diagnosis and Management of Central Nervous System Infections / W. C. Ziai, J. J. Lewin // *Neurologic Clinics.* – 2008. – Vol. 26, № 2. – P. 427–468.

272. Ziai, W. C. Improving the role of intraventricular antimicrobial agents in the management of meningitis / W. C. Ziai, J. J. Lewin // *Current Opinion in Neurology*. – 2009. – Vol. 22, № 3. – P. 277–282.
273. Ziaka, M. Combined Intravenous and Intraventricular Administration of Colistin Methanesulfonate in Critically Ill Patients with Central Nervous System Infection / M. Ziaka, S. L. Markantonis, M. Fousteri, P. Zygoulis, D. Panidis, M. Karvouniaris, D. Makris, E. Zakynthinos // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2013. – Vol. 57, № 4. – P. 1938–1940.

### Приложение 1 Оценка проникновения антибиотиков в ликвор

Класс АБ препаратов	Проникновение в ликвор (ликвор:плазма) в отсутствии воспаления*	Проникновение в ликвор (ликвор:плазма) в отсутствии воспаления*	Комментарии по применению различных классов АБ препаратов в лечении НМ
<b>β лактамы</b>			Плохое проникновение в ликвор, но высокие системные дозы хорошо переносятся и достигают концентраций, которые значительно превышают МИК восприимчивых бактерий
Бензилпенициллин	0,02	0,1	
Амоксициллин/ампициллин	0,01	0,05	
Цефотаксим	0,1	0,2	
Цефтриаксон	0,007	0,1	
Меропенем	0,1	0,3	
<b>Аминогликозиды</b>			Плохое проникновение в ликвор, увеличение системных доз ограничивается токсичностью. Возможно рассмотреть введение в ликвор
Гентамицин	0,01	0,1	
Амикацин	нет данных	0,1	
<b>Гликопептиды</b>			Плохое проникновение в ликвор, увеличение системных доз ограничивается токсичностью. Продолжительная инфузия может улучшить бактерицидный эффект
Ванкомицин	0,01	0,2	
Тейкопланин	0,01	0,1	

Класс АБ препаратов	Проникновение в ликвор (ликвор:плазма) в отсутствии воспаления*	Проникновение в ликвор (ликвор:плазма) в отсутствии воспаления*	Комментарии по применению различных классов АБ препаратов в лечении НМ
Фторхинолоны			Хорошее проникновение в ликвор
Ципрофлоксацин	0,3	0,4	
Моксифлоксацин	0,5	0,8	
Левифлоксацин	0,7	0,8	
Другие			
Хлорамфеникол	0,6	0,7	Отличное проникновение в ликвор, но токсичность ограничивает применение
Рифампицин	0,2	0,3	
Цефепим	0,1	0,2	Эффективен против пенициллинрезистентного пневмококкового менингита
Линезолид	0,5	0,7	Эффективен при пневмококковом, стафилококковом и энтерококковом менингитах
Даптомицин	нет данных	0,05	Плохое проникновение, но концентрация в ликворе превышает МИК чувствительных бактерий. Эффективен при стафилококковом и энтерококковом менингитах

Класс АБ препаратов	Проникновение в ликвор (ликвор:плазма) в отсутствии воспаления*	Проникновение в ликвор (ликвор:плазма) в отсутствии воспаления*	Комментарии по применению различных классов АБ препаратов в лечении НМ
Тигециклин	нет данных	0,5	Хорошее проникновение, но концентрации в ликворе при стандартных дозах может быть недостаточно для бактерицидного эффекта

\* Данные основаны на расчетной площади под кривой  $AUC_{\text{ликвор}}/AUC_{\text{плазма}}$  в тех случаях, когда возможно. Но для большинства антибиотиков данные ограничены и AUC не может быть рассчитана на основании единичных измерений ликвора. В этих условиях проникновение препарата в ликвор оценивается по измерениям в парных пробах плазма и ликвор.

**Приложение 2 Сравнение пациентов с НМ в зависимости от исхода**

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 <sup>1</sup>
Пол, мужчины Женщины, n (%)	74 (57,8%) 54 (42,2%)	28 (53,8%) 24 (46,2%)	0,748 <sup>2</sup>
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 <sup>1</sup>
Характер нейрохирургической патологии, n (%):			0,187 <sup>3</sup>
Опухоли	75 (58,6%)	37 (71,2%)	
ЧМТ	19 (14,8%)	4 (7,7%)	
Сосудистая патология	21 (16,4%)	4 (7,7%)	
Прочие	13 (10,2%)	7 (13,5%)	
НВД, n (%)	94 (73,4%)	43 (82,7%)	0,260 <sup>2</sup>
Длительность НВД дни, среднее $\pm$ СО, (диапазон)	19,6 $\pm$ 23,7 1 - 125	25,3 $\pm$ 23,6 1 - 81	0,191 <sup>1</sup>
Паренхиматозный датчик ВЧД, n (%)	29 (22,7%)	10 (19,2%)	0,760 <sup>1</sup>



Характеристика пациентов	Выжившие, n=128	Умершие, n=52	p
Длительность ВЧД, дни среднее $\pm$ СО	7,2 $\pm$ 5,5	6,70 $\pm$ 4,4	0,795 <sup>1</sup>
Раневая ликворея, n (%)	33 (25,8%)	16 (30,8%)	0,619 <sup>2</sup>
ЦВК, n (%)	128 (100,0%)	52 (100,0%)	-
ИВЛ, n (%)	124 (96,9%)	52 (100,0%)	0,465 <sup>2</sup>
Длительность ИВЛ дни, среднее $\pm$ СО	44,0 $\pm$ 54,8	42,0 $\pm$ 42,3	0,812 <sup>1</sup>
Инвазивный мониторинг АД, n (%)	57 (44,5%)	26 (50,0%)	0,616 <sup>2</sup>
Инвазивный мониторинг АД длительность дни, (среднее $\pm$ СО)	9,3 $\pm$ 7,8	1 3,1 $\pm$ 18,1	0,176 <sup>1</sup>
Применение вазопрессоров, n (%)	65 (50,8%)	33 (63,5%)	0,167 <sup>2</sup>
Исходно тяжелое состояние (сопор/кома, вегетативное состояние), n (%)	32 (25%)	19 (36,5%)	0,120 <sup>2</sup>
Цитоз ликвора (клеток в мкл) (среднее $\pm$ СО)	9235,3 $\pm$ 14802,2	15240,8 $\pm$ 20838,3	0,032 <sup>1</sup>

Характеристика пациентов	Выжившие, n=128	Умершие, n=52	p
Максимальный цитоз ликвора (клеток в мкл) (среднее $\pm$ СО)	11454,1 $\pm$ 17437,1	15610,9 $\pm$ 20590,4	0,116 <sup>1</sup>
Минимальная концентрация глюкозы в ликворе, ммоль/л, среднее $\pm$ СО	1,6 $\pm$ 1,5	0,9 $\pm$ 1,36	0,0005 <sup>1</sup>
Гипонатриемия, n (%)	72 (56,3%)	29 (55,8%)	1,000 <sup>2</sup>
Максимальное количество лейкоцитов в крови, $\times 10^9$ /л, среднее $\pm$ СО	17,1 $\pm$ 6,2	17,3 $\pm$ 7,6	0,923 <sup>1</sup>
Концентрация СРБ максимальная, мг/л, среднее $\pm$ СО	98,9 $\pm$ 74,5	169,8 $\pm$ 114,8	0,00009 <sup>1</sup>
Наличие возбудителя в ликворе, n (%)	78 (60,9%)	42 (80,8%)	0,017 <sup>2</sup>

1 – расчет проводился по U-критерию Манна-Уитни;

2 - расчет проводился по критерию Фишера;

3 – расчет проводился по критерию  $\chi^2$ ;

СО – стандартное отклонение.

### Приложение 3 Описание страницы «Клинико-эпидемиологическое наблюдение» электронной медицинской карты e-Med

Ввод данных клинико-эпидемиологического наблюдения в базу данных осуществлялся на странице «Клинико-эпидемиологическое наблюдение» электронной медицинской карты e-Med.

Ввод данных осуществлялся ежедневно утром кроме выходных и праздничных дней в отделении реанимации и интенсивной терапии. Вводимые данные относятся либо к моменту наблюдения (большинство полей), либо характеризуют ситуацию за прошедшие сутки (например, число санаций ТБД или суточная доза антибиотика).

Общий вид карты представлен на рисунках, в таблице приведен список полей этой страницы и правила ввода в них. Также представлены различные шкалы, использованные в карте.

The screenshot shows a web-based form for clinical-epidemiological observation. The title bar reads 'Клинико-эпидемиологическое наблюдение'. The form content is as follows:

**Первое наблюдение в текущем эпизоде пребывания в реанимации.**  
 Абубакаров А.А. Д. [redacted] 12.2019 Сутки в р. [redacted]

ИВЛ  Число санаций ТБД  ЦВК  Назогастральный зонд  Инвазивный датчик АД  Вид интубации  O<sub>2</sub> (%)  PEEP

Трахеостомическая трубка  Наружный вентрикулярный дренаж  Датчик внутричерепного давления  Мочевой катетер

Ликворея  раневая

Гипотермия  Гемодиализ

**Соматический статус**

Тотальное парентеральное питание  Температура тела  .

Гнойная мокрота  Инфильтрация на R-грамме  Плевральный дренаж  Кишечная дисфункция  Жидкий стул  Сброс по зонду

CHARLSON  Справка  Вазопрессоры

**Неврологический статус**

Судороги

Медикаментозная седация  Анксиолитики  RASS

При отсутствии седации: Уровень сознания  Глубина комы  Афазия

При отсутствии седации    Уровень сознания     Глубина комы     Афазия

Мутизм     Вегетативный статус     PESS     [Отправка](#)

---

**Лечение инфекционных осложнений**

Интракратальное введение антибиотика

Антибиотик 1  сут. доза (г)

Антибиотик 2  сут. доза (г)

Антибиотик 3  сут. доза (г)

Антибиотик 4  сут. доза (г)

**Инфекционные осложнения - оценка врача**

ЦНС     Дыхательная система     Система кровообращения     Мочевыделительная система     ИОХВ     Другие системы

Комментарий

Врач:

Рисунок - Страница «Клинико-эпидемиологическое наблюдение»


Таблица - Поля формы ввода данных  
клинико-эпидемиологического наблюдения

Название поля	Тип ввода	Значения/Комментарии
ИВЛ	Флаг	
Число санаций ТБД	Число	Число санаций трахеобронхиального тракта
ЦВК	Флаг	Установлен центральный венозный катетер
Назогастральный зонд	Флаг	
Инвазивный датчик АД	Флаг	
Вид интубации	Выбор из меню	оральная/назальная
O <sub>2</sub> (%)	Число	Содержание O <sub>2</sub> в воздушной смеси
PEEP	Число	Значение положительного давления конца выдоха, см. вод. столба.

Название поля	Тип ввода	Значения/Комментарии
Ликворея	Флаг	Наличие ликвореи любого характера
раневая	Флаг	Раневой характер ликвореи
Гипотермия	Флаг	Использование гипотермии
Гемодиализ	Флаг	Использование гемодиализа
«Соматический статус»		
Тотальное парентеральное питание	Флаг	
Температура тела	Число	Целое число градусов и десятые доли вводятся в отдельные окна
Гнойная мокрота	Флаг	Наличие гнойной мокроты
Инфильтрация на R-грамме		
Плевральный дренаж	Флаг	
Кишечная дисфункция	Вычисляемое поле	Устанавливается при сохранении данных, если присутствует хотя бы один из двух следующих
Жидкий стул	Флаг	
Сброс по зонду	Флаг	
Charlson	Число	Индекс тяжести сопутствующих заболеваний, определяется по таблице, представленной на рисунке 3
«Неврологический статус»		
Судороги	Флаг	
Медикаментозная седация	Флаг	
Анксиолитики	Флаг	
RASS	Выбор из меню	Оценка по шкале возбуждения-седации Ричмонда (см. рисунок 4)

Название поля	Тип ввода	Значения/Комментарии
Уровень сознания	Выбор из меню	Эти поля заполняются только при отсутствии седации. Используемые градации приведены на рисунке ниже
Глубина комы	Выбор из меню	
Афазия	Флаг	
Мутизм	Флаг	
Вегетативный статус	Флаг	
PBSS		Оценка стволовых рефлексов по шкале Pittsburgh brainstem score
«Лечение инфекционных осложнений»		
Инtrateкальное введение антибиотика	Флаг	Отмечается при инtrateкальном (интравентрикулярном) введении хотя бы одного антибиотика
Антибиотик /сут. доза (г)	Выбор из меню/Число	Название антибиотика выбирается из актуализируемого списка, содержащего все применяемые на практике антибиотики. Каждый день вводятся данные не более чем для 4-х препаратов.
Инфекционные осложнения - оценка врача		
ЦНС	Флаг	
Дыхательная система	Флаг	
Система кровообращения		Флаг
Мочевыделительная система		Флаг
ИОХВ		Флаг
Другие системы		Флаг
Комментарий	Текст	Произвольный комментарий врача.
Врач	Выбор из меню	Актуализируемый список врачей, участвующих в клинико-эпидемиологическом наблюдении.

Диалоговое окно веб-страницы

 Подсчет индекса по шкале Charlson

Индекс Charlson - оценка тяжести сопутствующих заболеваний	
1 балл	2 балла
Инфаркт миокарда	Гемиплегия
Застойная сердечная недостаточность	Тяжелая или средней тяжести болезнь почек
Болезнь периферических сосудов	Диабет, закончившийся повреждением органа
Цереброваскулярные заболевания	Любая опухоль (в течение 5 лет)
Деменция	Лейкемия
Хроническая болезнь легких	Лимфома
Болезнь соединительных тканей	
Язва	
Заболевания печени	
Диабет	
3 балла	6 баллов
Тяжелая или средней тяжести болезнь печени	Метастатическая твердая опухоль
	ВИЧ/СПИД
Дополнительные баллы за возраст: 50-59 лет - 1, 60-69 лет - 2, 70-79 лет - 3, 80 лет и более - 4	
Значение индекса получается суммированием баллов по всем имеющимся заболеваниям	
<input type="button" value="Заккрыть"/>	

Рисунок - Шкала Charlson

+4 - Агрессивный
+3 - Очень возбужденный
+2 - Возбужденный
+1 - Тревожный/беспокойный
0 - Спокойный и контактный
-1 - Сонный
-2 - Поверхностная седация
-3 - Умеренная седация
-4 - Глубокая седация
-5 - Неразбудимость

Рисунок - Шкала RASS

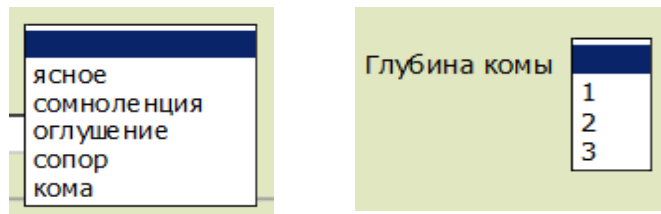



Рисунок - Уровень сознания и глубины комы

Диалоговое окно веб-страницы

 *Подсчет индекса по шкале RBSS*

Стволовый рефлекс	Наблюдается хотя бы на одной стороне	Отсутствует на обеих сторонах
lash reflex	2	1
corneal reflex	2	1
doll's eye and/or ice water calories	2	1
	<b>Наблюдается</b>	<b>Отсутствует</b>
right pupil reaction to light	2	1
left pupil reaction to light	2	1
gag and/or cough reflex	2	1
Значение индекса получается суммированием баллов по всем рефлексам (min = 6, max = 12)		
<input type="button" value="Закрыть"/>		

Рисунок - Индекс стволовых рефлексов



#### Приложение 4 Коэффициенты модели логистической регрессии

Параметр	Коэффициент	Стандартная ошибка	Статистика z	P
Константа	0,009724	3,790267	0,003	0,99795
Концентрация Na в крови (X <sub>1</sub> )	-0,060980	0,012910	-4,724	2,32*10 <sup>-6</sup>
Количество лейкоцитов в крови (X <sub>2</sub> )	-0,043127	0,016237	-2,656	0,00791
Соотношение концентраций глюкозы в ликворе к глюкозе в крови (коэффициент CSF/S <sub>Glu</sub> ) (X <sub>3</sub> )	-2,191779	0,554175	-3,955	7,65*10 <sup>-5</sup>
Концентрация лактата в ликворе* (X <sub>4</sub> )	0,044779	0,039926	1,122	0,26206
Наличие роста как минимум в одной из ранее взятых проб ликвора (X <sub>5</sub> )	2,050480	0,204442	10,030	< 2*10 <sup>-16</sup>
ИВЛ (X <sub>6</sub> )	0,701092	0,225721	3,106	0,00190
Наличие НВД* (X <sub>7</sub> )	0,190510	0,162266	1,174	0,24037

Параметр	Коэффициент	Стандартная ошибка	Статистика z	P
Максимальная температура тела за сутки ( $X_8$ )	0,234622	0,094215	2,490	0,01276

\* - уровень статистической значимости не достиг 0,05.

*Концентрация Na в крови* - минимальная концентрация натрия в крови в текущий день


*Количество лейкоцитов в крови* - среднее содержание лейкоцитов в периферической крови в текущий день

*Соотношение концентраций глюкозы в ликворе к концентрации глюкозы в крови (коэффициент  $CSF/S_{Glu}$ )* - отношение концентрации глюкозы в ликворе к средней концентрации глюкозы в крови

*ИВЛ* - проведение искусственной вентиляции легких

*НВД* - использование наружного вентрикулярного дренажа

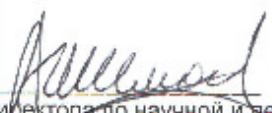

## Приложение 5 Порядок работы с пациентами с наличием наружного вентрикулярного (люмбального) дренажа

Утверждаю   
 Заместитель директора по лечебной работе  
 Главный врач ФГБУ «НИИ нейрохирургии  
 им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России  
 Л.Ю. Глазман  
 « 8 » сентября 2016 года

### Порядок работы с пациентами с наличием наружного вентрикулярного (люмбального) дренажа

1. Наружный вентрикулярный (люмбальный) дренаж (НВД/НЛД) устанавливают в операционной, в перевязочной или палате отделения, а также в отделении реанимации и интенсивной терапии в зависимости от клинической ситуации.
2. Антибиотикопрофилактику инфекции при установке НВД проводят по схеме: 1 доза амоксициллина/клавуланата - 1,2 г. за 30 минут до манипуляции, кроме пациентов, кто уже получает антибиотики. В экстренных случаях введение антимикробного препарата проводят в момент манипуляции. Длительное назначение антибиотиков пациентам с НВД не показано.
3. Постановку НВД/НЛД выполняет нейрохирург, которому помогает ассистент - медицинская сестра или другой нейрохирург.
4. Перед постановкой НВД/НЛД проводят хирургическую обработку рук, так же как это выполняется в операционной перед операцией.
5. Нейрохирург работает в стерильных перчатках, стерильном одноразовом халате, маске, защитных очках и шапочке, обеспечивая соблюдение режима стерильности и минимизируя риск травматизации тканей при манипуляции. Ассистент размещает на стерильном столе необходимые инструменты, материалы и изделия медицинского назначения и контролирует соблюдение стерильности.
6. Обработку хирургического поля проводят дважды: спиртосодержащим антисептиком для обработки кожи в месте хирургического вмешательства.
7. Отбор образцов СМЖ осуществляют по клиническим показаниям. Все манипуляции с НВД/НЛД проводят с соблюдением принципов асептической техники, в том числе работа с ассистентом, использование стерильного стола, дезинфекция коннекторов спиртосодержащим антисептиком до и после манипуляции. Нейрохирург надевает одноразовый халат или передник, проводит дезинфекцию рук спиртосодержащим антисептиком и надевает стерильные перчатки.
8. Замену ликворприемника проводят по мере его наполнения. Нет необходимости ежедневной замены мешка для сбора ликвора.
9. Обработку кожных покровов пациентов проводят не менее 4-х раз в сутки антисептиками на водной основе (действующие вещества - феноксиэтанол или хлоргексидин) и/или спиртосодержащими средствами для кожи.

## Приложение 6 Протокол лечения послеоперационного менингита

Утверждаю   
 Заместитель директора по научной и лечебной  
 работе ФГАУ «НИИЦ нейрохирургии им. академика  
 Н.Н. Бурденко» Минздрава России  
 Проф., д.м.н. В.Н. Шиманский  
 « 8 »  2018 года

### Протокол лечения послеоперационного менингита

**Факторы риска развития менингита, после нейрохирургического вмешательства:**

1. Продолжительность операции более 6 часов
2. Ликворея
3. Использование дренажа (НВД/ЛД)
4. Операции с трансназальным и трансоральным доступом

Для своевременной диагностики послеоперационного менингита, у пациентов с факторами риска, проводится контроль клинических и биохимических параметров СМЖ, контроль системных маркеров воспаления (СРБ). Наличие факторов риска развития послеоперационного менингита не является основанием для назначения антибиотиков.

**Критерии диагностики**

**Неврологические симптомы:**

Менингеальные симптомы, угнетение уровня бодрствования, судороги.

**Признаки системного воспалительного ответа:**

1. Лихорадка > 38,0 град С
2. Общий лейкоцитоз в периферической крови >  $9,0 \cdot 10^9$
3. Повышение CRP, PCT

**Воспалительные изменения ликвора:**

1. Нейтрофильный плеоцитоз  $\geq (500/3)$  в камере Фукса-Розенталя
2. Снижение глюкозы ликвора < 2,2 ммоль/л,
3. Соотношения глюкоза ликвора/глюкоза крови (коэфф. CSF/SGlu) < 0,4
4. Повышение лактата ликвора  $\geq 4$  ммоль/л
5. Повышение белка ликвора > 0,3 г/л

Для диагностики послеоперационного менингита приведенные выше критерии менингита, в том числе неврологические симптомы, признаки системного воспалительного ответа, содержание белка СМЖ, лейкоцитов и доля

нейтрофилов, снижение глюкозы, по отдельности не валидны. Все симптомы оценивают в совокупности и динамически. Сочетание нескольких признаков менингита и отрицательная динамика основных лабораторных показателей СМЖ являются основанием для диагноза послеоперационного менингита и начала эмпирической антимикробной терапии.

Только в 60-70% послеоперационных менингитов удается выявить возбудителя в СМЖ при микробиологическом исследовании.

**Критерии менингита при специфических методах исследования ликвора:**

1. Визуализация микробов при окраске по Граму (микроскопия мазка нативного ликвора).
2. Выделение микроба из ликвора при посеве и/или ДНК микробной клетки при ПЦР ликвора.

Выявление патогенов в СМЖ, в том числе и при отсутствии клинических и лабораторных признаков менингита, является основанием для начала эмпирической антимикробной терапии.

**Сроки начала антимикробной терапии**

Больные с менингитом требуют незамедлительного назначения эмпирической антибактериальной терапии. Каждый час задержки системного введения антибиотика после постановки диагноза ухудшает прогноз жизни пациента.

**Стартовая (эмпирическая) антибактериальная терапия**

Карбапенемы: меропенем 6,0 гр в сутки в виде пролонгированной инфузии (2,0 гр. за 3 часа 3 раза в день) или дорипенем 3,0 г/сут, (1,0 гр. за 4 часа 3 раза в день) + ванкомицин 2,0 гр. в сутки в/в или линезолид 1,2 гр. в сутки в/в по 0,6 г. 2 раза в день.

Коррекция антимикробной терапии проводится с учетом антибиотикочувствительности выделенного патогена. При отсутствии идентификации патогена в ликворе лечение продолжается эмпирически.

При неэффективности эмпирической антимикробной терапии необходимо исключить не бактериальную, в том числе вирусную этиологию инфекционного процесса. Для это проводится ПЦР СМЖ на ДНК HSV I, II типов – герпес, ДНК EBV, - Эпштейн-Бара, ДНК CMV – цитомегаловирус, ДНК *Cryptococcus neoformans*, ДНК *Listeria monocytogenes*, ДНК *Toxoplasma gondii*, РНК энтеровирусов, ДНК аденовирусов.



**Схема лечения менингита, в зависимости от патогена**

		Внутривенное введение	Инtrateкальное/внутрижелудочковое	Длительность терапии
1	Эмпирическая АМТ	Меропенем 6,0 г/сут или Дорипенем 3,0 г/сут + Ванкомицин 2,0 г/сут	нет	До верификации возбудителя
2	Стафилококки (цефокситин – R)	Ванкомицин 2,0 /Линезолид 1,2	Ванкомицин – 20 мг	10 – 14 дней
3	Стафилококки Цефокситин – R Ванкомицин МПК 2 мг/л и больше	Линезолид 1,2	Ванкомицин – 20 мг	14 дней
4	Энтеробактерии	Меропенем 6,0 г/сут или Дорипенем 3,0 г/сут.	Амикацин – 50 мг	14 - 21 день
5	Acinetobacter spp.	Меропенем 6,0 г/сут или Дорипенем 3,0 г/сут.	Полимиксин В – 5 мг	21 день
4	Pseudomonas aeruginosa	Меропенем 6,0 г/сут или Дорипенем 3,0 г/сут.	Полимиксин В – 5 мг	21 день

**Интравентрикулярное (инtrateкальное) введение антибиотиков**

Антибиотик	Доза
Амикацин	5 – 50 мг
Колистин (колистимитат)	10 мг
Полимиксин В	5 мг
Ванкомицин	5 -20 мг

**Длительность терапии**

Зависит от динамики регресса патологических изменений ликвора и снижения маркеров системной воспалительной реакции.

При высеве из ликвора Грам (+) патогена, лечение продолжают 10 -14 дней .

При высеве из ликвора Грам (-) патогена, лечение продолжают 14 - 21 день

### Алгоритм диагностики и лечения менингита



*Handwritten signature and stamp*

## Приложение 7 Формуляр антибиотиков для лечения менингита после нейрохирургического вмешательства

Утвержден приказом директора от 07.11.2018 №208  
«О Формуляре антимикробных препаратов»

### Формуляр антибиотиков для лечения менингита после нейрохирургического вмешательства

№	Этиология менингита – (патоген выделен из ликвора)	Внутривенное введение – основной препарат разовая доза / кратность введения	Внутривенное введение - альтернативный препарат	Инtrateкальное/ Внутривентрикулярное введение	Длительность терапии
1	Стафилококк <sup>1</sup> (цефоситин – S)	Цефтриаксон (Лендацин) 2,0 каждые 12 часов	Моксифлоксацин (Авелокс) 0,4 каждые 24 часа	Ванкомицин (Эджицин) – 20 мг каждые 24 часа	10 - 14 дней
2	Стафилококки <sup>1</sup> (цефоситин – R; оксациллин – R) МПК ванкомицин < 2 мг/л Обнаружение гена метициллинрезистентности mecA в ПЦР	Ванкомицин (Эджицин) 1,0 каждые 12 часов с терапевтическим лекарственным мониторингом	Линезолид (Зивокс) 0,6 каждые 12 часов	Ванкомицин (Эджицин) – 20 мг каждые 24 часа	10 – 14 дней
3	Стафилококки <sup>1</sup> Цефоситин – R Ванкомицин МПК ≥ 2 мг/л	Линезолид (Зивокс) 0,6 каждые 12 часов	Ко – тримоксазол (Сульфаметоксазол 80 мг +Триметоприм 16 мг (Бисептол) 2,5 – 5 мг на кг каждые 6 часов	Ванкомицин (Эджицин) – 20 мг каждые 24 часа	14 дней



4	Энтерококки	Ванкомицин (Эдидин) 1,0 каждые 12 часов с терапевтическим лекарственным мониторингом	Ванкомицин (Эдидин) — 20 мг каждые 24 часа	14 дней
5	Энтерококк резистентный к ванкомицину МПК >4 мг/л	Линезолид (Зивокс) 0,6 каждые 12 часов		14 дней
6	Энтеробактерии: <i>Klebsiella spp.</i> <i>Escherichia coli</i> чувствительные к ЦС II и III поколения и карбапенемам	Цефтриаксон (Лендацин) 2,0 каждые 12 часов или Цефотаксим (Клафоран) 2,0 каждые 4 часа	Амикацин — 50 мг каждые 24 часа	14 – 21 день
7	Энтеробактерии: <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Serratia spp.</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus spp.</i> чувствительные к карбапенемам Учитывая риск селекции резистентности (ampC), ЦС III не применимы даже при наличии формально чувствительных штаммов <i>in vitro</i>	Цефепим (Максипим) 2,0 каждые 8 часов или Меропенем <sup>2</sup> (Меронем, Пенемера) 2,0 в виде продленной 3-часовой инфузии каждые 8 часов	Амикацин — 50 мг каждые 24 часа	14-21 день
8	Энтеробактерии резистентные к ЦС II - III - IV Цефотаксим МПК $\geq 2$ мг/л	Меропенем <sup>2</sup> (Меронем, Пенемера) 2,0 в виде продленной 3-часовой	Амикацин — 50 мг каждые 24 часа	14 – 21 день

	<p>Цефтриаксон МПК <math>\geq 2</math> мг/л          Цефтазидим МПК <math>\geq 4</math> мг/л          Цефепим МПК <math>\geq 4</math> мг/л          и чувствительные к карбапенемам.          Учитывая высокую вероятность наличия ESBL - ЦС для терапии инфекций не применимы, в том числе и в комбинации с АБ других классов</p>	инфузии каждые 8 часов			
9	<p><b>Энтеробактерии</b>          резистентные к карбапенемам          Дорипишем МПК <math>&gt; 1</math> мг/л          Эртапенем МПК <math>&gt; 0,5</math> мг/л          Имипенем МПК <math>&gt; 2</math> мг/л          Меропенем МПК <math>&gt; 2</math> мг/л</p> <p>Выявление продукции карбапенемаз (OXA, NDM, KPC) является рекомендуемым для всех изолятов с МПК меропенема <math>&gt; 0,125</math> мг/л</p>	<p>Комбинированная терапия Меропенем<sup>2</sup> (Меронем, Пенемера) 2,0 в виде продленной 3-часовой инфузии каждые 8 часов<sup>3</sup>          +          Тигциклин (Тигацил) 0,2 г нагрузочная доза, далее по 0,1 каждые 12 часов          или          Колистимитат<sup>4</sup> (колистин) 3 МЕ (0,24) каждые 8 часов с нагрузочной дозой до 9 МЕ (0,72)</p>	<p>Цефтазидим-авибактам (Завицефта) 2,0 + 0,5 каждые 6 часов</p>	<p>Амикацин – 50 мг          или          Колистимитат<sup>5</sup> (Колистин) – 10 мг каждые 24 часа</p>	<p>21 день и больше до нормализации клинико-биохимических показателей ликвора</p>
10	<p><b><i>Acinetobacter spp.</i></b>          чувствительный к карбапенемам</p>	<p>Меропенем<sup>2</sup> (Меронем, Пенемера) 2,0 в виде продленной 3-часовой инфузии каждые 8 часов</p>	<p>Ко – тримоксазол (Сульфаметоксазол 80 мг +Триметоприм 16 мг) (Бисептол) 2,5 – 5 мг на кг каждые 6 часов</p>	<p>Колистимитат<sup>6</sup> (колистин) – 10 мг каждые 24 часа</p>	<p>21 день и больше</p>

11	<p><b><i>Acinetobacter spp.</i></b> резистентный к карбапенемам</p> <p>Имипенем МПК &gt;2 мг/л Меропенем МПК &gt;2 мг/л</p>	<p>Комбинированная терапия Меропенем<sup>2</sup> (Меронем, Пенемера) 2,0 в виде продленной 3-часовой инфузии каждые 8 часов<sup>3</sup> + Колистин<sup>4</sup> 3 МЕ (0,24) каждые 8 часов с нагрузочной дозой до 9 МЕ (0,72) или Тайгециллин (Тигацил) 0,2 нагрузочная доза далее по 0,1 каждые 12 часов</p>		<p>Коллистимитат<sup>6</sup> (колистин) – 10 мг (до 40 мг) каждые 24 часа при резистентности к колистину Тайгециллин (Тигацил) – 10 мг каждые 24 часа</p>	21 день
12	<p><b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b> чувствительная к ЦС и карбапенемам</p> <p>цефтазидим МПК ≤ 8 мг/л цефепим МПК ≤ 8 мг/л дорипенем МПК ≤ 1 мг/л имипенем МПК ≤ 4 мг/л меропенем МПК ≤ 2 мг/л</p>	<p>Цефепим (Максим) 2,0 каждые 8 часов Цефтазидим (Фортум) 2,0 каждые 8 часов</p>		<p>Амикацин 50 мг каждые 24 часа Коллистимитат<sup>6</sup> (колистин) – 10 мг каждые 24 часа</p>	21 день
11	<p><b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b> резистентная к карбапенемам</p> <p>дорипенем МПК &gt; 1 мг/л имипенем МПК &gt; 4 мг/л меропенем МПК &gt; 2 мг/л</p>	<p>Комбинированная терапия Меропенем<sup>2</sup> (Меронем, Пенемера) 2,0 в виде продленной 3-часовой инфузии каждые 8 часов<sup>3</sup> + колистин<sup>4</sup> 3 МЕ (0,24) каждые 8 часов с</p>	<p>Цефтолозам + тазобактам (Зербакс) 1,5 г каждые 8 часов в виде продленной инфузии в течение 1 часа Азтреонам 2,0 каждые 6 часов</p>	<p>Амикацин 50 мг или Коллистимитат<sup>6</sup> (колистин) – 10 мг (до 40 мг) каждые 24 часа</p>	21 день

