

Нозокомиальные менингиты в нейрохирургии

© Н.В. КУРДЮМОВА, И.А. САВИН, О.Н. ЕРШОВА, М.А. ШИФРИН, Г.В. ДАНИЛОВ

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Нозокомиальный менингит (НМ) является тяжелым осложнением, нередко связанным с неблагоприятным исходом. Показатель заболеваемости НМ после краниотомии составляет от 0,34—1,4% до 5,6—23,2% у пациентов с дренаж-ассоциированным менингитом. Патоморфология и патофизиология менингитов связаны с миграцией лейкоцитов в субарахноидальное пространство, сопровождающейся высвобождением различных цитотоксических агентов, разрушением гематоэнцефалического барьера, развитием отека головного мозга и гибелью клеток. Этиология НМ свидетельствует о мозаичной картине преваширования микробных штаммов в клиниках различных стран с тенденцией к увеличению распространенности грамотрицательных патогенов. Среди факторов риска развития НМ выделяют краниотомию, наружное вентрикулярное дренирование, раневую ликворею, длительность нейрохирургической операции и ее повторный характер, а также ряд других факторов. Начало заболевания НМ обычно не имеет яркой клинической картины, многие схожие симптомы встречаются у пациентов после нейрохирургических вмешательств, особенно трудна диагностика НМ у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии на фоне проведения седации и искусственной вентиляции легких. Для диагностики и учета случаев НМ используются критерии Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC), которые, однако, не являются полноценным инструментом клинической диагностики, поэтому не отражают количественного изменения ряда важных параметров. Выделение культуры из ликвора считается «золотым стандартом» для диагностики НМ, позволяющим установить чувствительность возбудителя и оптимизировать антибактериальную терапию. Клеточный состав ликвора, концентрация глюкозы и лактата в ликворе являются дополнительными диагностическими маркерами. Лечение НМ следует начинать незамедлительно при первом подозрении на развитие заболевания. Специфические рекомендации по антибактериальной терапии НМ выделяют эмпирическую (стартовую) терапию и этиотропную антимикробную терапию, базирующуюся на информации о выделенных из ликвора патогенах и их чувствительности *in vitro*. Особенностью терапии НМ, вызванного резистентными бактериями, является дополнение системной внутривенной антибактериальной терапии введением препаратов в ликвор интравентрикулярно или интратекально. Длительность лечения зависит от этиологии менингита, тяжести заболевания и характера используемой антимикробной терапии.

Ключевые слова: нозокомиальный менингит, нейрохирургия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Курдюмова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9741-0692>; e-mail: nkurdumova@nsi.ru

Савин И.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2594-5441>

Ершова О.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-3175-2910>

Шифрин М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9606-5559>

Данилов Г.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1442-5993>

Автор, ответственный за переписку: Курдюмова Н.В. — e-mail: nkurdumova@nsi.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Курдюмова Н.В., Савин И.А., Ершова О.Н., Шифрин М.А., Данилов Г.В. Нозокомиальные менингиты в нейрохирургии.

Анестезиология и реаниматология. 2021;6:82–90. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202106182>

Nosocomial meningitis in neurosurgery

© N.V. KURDYUMOVA, I.A. SAVIN, O.N. ERSHOVA, M.A. SHIFRIN, G.V. DANILOV

Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Moscow, Russia

ABSTRACT

Nosocomial meningitis (NM) is a serious complication commonly associated with poor outcomes. The incidence of NM after craniotomy ranges from 0.34–1.4% to 5.6–23.2% in patients with drainage-associated meningitis. Pathology and pathophysiology of meningitis are associated with migration of leukocytes into subarachnoid space with release of various cytotoxic agents, destruction of brain-blood barrier, cerebral edema and cell death. Etiology of NM indicates a mosaic pattern of microbial strain prevalence in hospitals of different countries with high role of gram-negative pathogens. Risk factors of NM include craniotomy, external ventricular drainage, wound CSF leakage, surgery time, redo surgery and several other factors. Initial symptoms of NM are typically unclear. Many similar signs occur after neurosurgical interventions. Diagnosis of NM in ICU patients under sedation and mechanical ventilation is especially difficult. The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) criteria are used for surveillance of NM. However, these criteria are not a complete clinical diagnostic tool and do not consider quantitative changes in several important parameters. CSF microbial culture isolation is considered the gold standard for NM diagnosis enabling analysis of pathogen sensitivity to antimicrobials and optimizing antibiotic therapy. CSF cytosis, glucose and lactate are additional di-

agnostic markers. NM treatment should be initiated immediately after detection of the first signs. The guidelines for NM antibacterial therapy distinguish empirical (initial) therapy and susceptibility-based antimicrobial therapy. Additional treatment of NM caused by resistant bacteria is intraventricular or intrathecal drug administration. Duration of treatment depends on meningitis etiology, severity and antimicrobial therapy used.

Keywords: nosocomial meningitis, neurosurgery.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kurdyumova N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9741-0692>; e-mail: nkurdumova@nsi.ru

Savin I.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2594-5441>

Ershova O.N. — <https://orcid.org/0000-0003-3175-2910>

Shifrin M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9606-5559>

Danilov G.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1442-5993>

Corresponding author: Kurdyumova N.V. — e-mail: nkurdumova@nsi.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kurdyumova NV, Savin IA, Ershova ON, Shifrin MA, Danilov GV. Nosocomial meningitis in neurosurgery. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anestezjologiya i Reanimatologiya*. 2021;6:82–90. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202106182>

Введение

Нозокомиальный менингит (НМ) является тяжелым, жизнеугрожающим процессом, который нередко связан с неблагоприятным исходом [1–3]. Заболеваемость нозокомиальными инфекциями у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) существенно выше, чем у пациентов других отделений стационаров [4–6]. К основным причинам НМ относят более частую необходимость использования инвазивных устройств и методик; непосредственную тяжесть пациентов отделений реанимации и степень органических повреждений; нарушение иммунного статуса у больных в критических состояниях, применение глюкокортикостероидных гормонов [4–6]. Смертность при развитии НМ, в частности вызванных *Acinetobacter baumannii*, может достигать 71% [3].

Эпидемиология, патоморфология и патофизиология нозокомиальных менингитов

Показатель заболеваемости НМ после краниотомии составляет 0,34–4,8% [2, 7, 8], по некоторым данным, до 11% [9]. Инцидентность дренаж-ассоциированного менингита в целом выше, чем послеоперационного НМ, и составляет 5,6–23,2% [10, 11].

Самые ранние патоморфологические изменения в эксперименте на животных (уже спустя 2 ч после заражения) происходили в клетках мягкой мозговой оболочки. При электронной микроскопии замечена миграция лейкоцитов (многие из которых имели поглощенные бактерии) через сосудистую стенку (процесс активного микрофагоцитоза). В образцах ткани мозга, взятых на 2–3-й день после инфицирования, полиморфноядерных лейкоцитов было немного, а большинство клеток представлены мононуклеарными формами, также начиналась пролиферация клеток с характеристиками фибробластов [12].

В исследованиях, посвященных патофизиологии бактериальных менингитов, выяснено, что именно массовый приток активированных лейкоцитов в субарахноидальное пространство с высвобождением ими различных потенциально цитотоксических агентов приводит к разрушению гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), развитию отека головного мозга и гибели клеток [13]. Повышение уровня внутричерепного давления (ВЧД) в экспериментальной

модели бактериального менингита оказалось многофакторным процессом, в котором играли роль 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 [14].

Этиология нозокомиальных менингитов

Превалирующими возбудителями госпитальных менингитов в 70–80-х годах XX века являлись грамотрицательные бактерии: *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* [7, 15]. Этиология НМ последних лет свидетельствует о мозаичной картине превалирования микробных штаммов в клиниках различных стран. Грампозитивные возбудители (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*) являются общими причинными патогенами в случае дренаж-ассоциированных менингитов, они составляют до 70–80% в структуре этиологических факторов в клиниках Европы [1, 2] и Азии [16]. Большая часть авторов признают тенденцию к увеличению распространенности грамотрицательных патогенов, что, учитывая частоту выявления среди них мультирезистентных штаммов, является тревожным сигналом [17, 18].

Факторы риска развития нозокомиальных менингитов

Лидирующие позиции среди факторов риска развития НМ занимает краниотомия, поэтому ряд исследователей даже выделили группу посткраниотомических менингитов [2, 9]. В некоторых работах использовано понятие «нейрохирургические процедуры», что позволило включить в статистику различные виды шунтирующих операций, трансэпидуральные и трансфеноидальные доступы к интракраниальным структурам, мастоидэктомии [19]. Частота развития НМ при тяжелой травме составляет около 1,4% [8], открытый характер черепно-мозговой травмы (ЧМТ) повышает риск инфекций центральной нервной системы (ЦНС) до 11% [20, 21]. Закрытая травма черепа, осложненная переломом основания, вносит существенный вклад в статистику менингитов за счет развития ликвореи [8, 22]. Среди других факторов риска развития НМ выделяют интубацию трахеи, катетеризацию центральной вены, периоперационное применение глюкокортикостероидов [2], сахарный диабет [9], внутрижелудочковое кровоизлияние [22, 23], на-

личие датчика уровня ВЧД [24], развитие инфекционных осложнений другой локализации [22], длительность нейрохирургической операции и ее повторный характер (реоперация) [22, 23]. При всем многообразии факторов риска лидирующими по значению в развитии НМ являются наружный вентрикулярный дренаж и раневая ликворея.

Риск развития НМ на фоне вентрикулярного 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, наличия у него других очагов инфекции [10, 23, 25, 26]. Есть мнение, что наличие крови в желудочковой системе, в частности при разрыве аневризм или артериовенозной мальформации сосудов головного мозга, способствует развитию инфекции [25]. Описана положительная связь между длительностью проведения наружного дренирования и риском развития инфекции, более характерная для первой недели заболевания. Опубликованные данные о развитии инфекции в более поздние сроки противоречат друг другу в том, что риск может снижаться, возрастать или находиться на уровне плато [23, 25–27].

Под раневой ликвореей понимают ликворею из области послеоперационной раны, ликворею по штифт-каналу вентрикулярного дренажа, назальную ликворею в случае трансфеноидального доступа при эндоскопических операциях. Частота развития менингитов после трансназальных вмешательств варьирует в довольно широких пределах — от 0,6–0,8% [28] до 10–15% [23]. В литературе практически отсутствует целостная оценка изолированного влияния раневой ликвореи на заболеваемость НМ и летальность. Есть отдельные работы, указывающие на развитие на фоне ликвореи менингитов, вызванных преимущественно (до 50%) грамотрицательными бактериями [15].

Особенности клинического течения нозокомиальных менингитов у больных нейрохирургического профиля, находящихся в критическом состоянии

Оценивать клинические проявления НМ достаточно трудно, так как многие схожие симптомы встречаются у пациентов после нейрохирургических вмешательств [19, 29]. Больные, находящиеся в ОРИТ, часто нуждаются в проведении седации и ИВЛ [25, 29]. Поэтому считается, что начало заболевания НМ обычно не имеет яркой клинической картины [25, 30, 31]. В качестве классической триады симптомов наиболее часто называют гипертермию (38,0°C и выше), ригидность затылочных мышц и нарушение ментального статуса, однако она имеет довольно низкую чувствительность для диагностики бактериального менингита, так как встречается только примерно у 40% пациентов [32]. Коматозное состояние и судорожная активность в ряде работ названы независимыми предикторами летального исхода [32].

Диагностика нозокомиальных менингитов

Большинством исследователей признается правомерность критериев Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention — CDC, США), которые представлены в виде определений для случаев вероятного НМ с точки зрения учета и инфекционного контроля за развитием специфических типов нозокомиальных инфекций [33]. Критерии основаны на идентификации у пациента одного или нескольких видов микроорганизмов из ликвора с помощью культуральных или некультуральных

микробиологических методов, которые выполнены с целью клинической диагностики или лечения, а также на комбинации ряда клинических симптомов с изменениями показателей ликвора [33]. Определения CDC не являются полноценным инструментом клинической диагностики НМ, поскольку не отражают количественных изменений параметров ликвора, не рассматривают кратность этих изменений, что заставляет исследователей искать собственные отправные точки диагностики менингита, перенимать опыт коллег или не акцентироваться на цифровых значениях основных маркеров [1, 2]. Многие авторы перед выполнением люмбальной пункции рекомендуют проведение компьютерной томографии (КТ) [22, 32, 34]; если по какой-либо причине выполнить пункцию в кратчайшие сроки невозможно, антибактериальная терапия должна быть назначена при первых подозрениях на НМ [24, 34].

Микробиологические методы исследования ликвора

Микробиологическое исследование ликвора включает бактериологический посев ликвора на питательные среды (культивирование возбудителя), идентификацию полученного вида микроорганизмов и определение его чувствительности к антибактериальным препаратам, а также окрашивание нативного мазка ликвора по Граму (метод бактериоскопии нативного мазка). При этом бактериологический посев ликвора является «золотым стандартом» в диагностике НМ [30], а визуализация микробов в ликворе при окраске по Граму рассматривается в качестве одного из дополнительных критериев по причине невысокой чувствительности метода [34]. Большинство исследователей придерживаются мнения о необходимости микробиологического подтверждения диагноза [29]. Основная критика в адрес определений CDC связана с тем, что они не формулируют и не проводят разграничения между понятиями инфекции и контаминации [24], но в литературе есть попытки разделения этих состояний. Большинство исследователей придерживаются критериев, предложенных A. Lozier и соавт., по мнению которых контаминация основывается на выделении единичной положительной культуры из ликвора в отсутствие изменений цитоза или биохимии ликвора [35].

Частота выявления позитивной культуры из ликвора при НМ различна: от 10,4–24,8% [9] до 96% [18]. Есть данные, что использование антимикробной терапии до забора образца ликвора снижает частоту обнаружения положительной культуры микроорганизмов до 40–50% [36].

Изменения показателей ликвора при развитии нозокомиального менингита

Основными компонентами диагностики ликвора являются: микроскопическое исследование (определение форменных элементов — цитоза) и биохимическое исследование (определение концентрации глюкозы, лактата, общего белка в ликворе и соотношения содержания глюкозы в ликворе и в крови).

Определение количества лейкоцитов. При стандартных исследованиях используются разные единицы измерения цитоза в ликворе: количество клеток в камере (Фукса—Розенталя, Горяева), в 1 мкл (или 1 мм³), в 1 л [37]. «Классическими» критериями при бактериальных инфекциях ЦНС являются: повышение количества лейкоцитов (плеоцитоз) [32] и увеличение числа полиморфноядерных нейтрофилов более 50%, вплоть до 80–95% [34, 38]. Нормальными считаются значения до 4–15 клеток в мкл (данные приведены для люмбального ликвора у взрослых), большие значе-

ния являются патологией [37]. Границы цитоза ликвора, характерные для НМ, четко не определены: предлагаются величины от 100 до 10 000 клеток в мкл [24, 34]. Есть данные о статистически значимой зависимости между наличием менингита и развитием плеоцитоза, однако на практике встречались случаи отсутствия плеоцитоза при подтвержденном положительном результате посева [39]. Обобщенно можно сказать, что появление плеоцитоза в ликворе наиболее вероятно отражает истинную инфекцию, однако его отсутствие достоверно не исключает диагноз НМ. Интересен факт, озвученный в работе J. Brown и соавт., что если образец ликвора получен в течение 12 ч после появления симптомов, то количество лейкоцитов в нем может быть низким или в пределах нормального диапазона. Повторное исследование через 24 ч, как правило, демонстрирует заметное увеличение цитоза в ликворе [40].

Исследование концентрации глюкозы в ликворе. Определение концентрации глюкозы в ликворе, коэффициента отношения концентрации глюкозы в ликворе к уровню глюкозы в крови (CSF/S_{Glu} , англ.) и концентрации лактата в ликворе дает возможность верифицировать анаэробный метаболизм глюкозы в ЦНС. Поскольку конечным продуктом этого метаболизма является лактат и существует обратная связь между содержанием лактата в ликворе и соотношением уровня глюкозы в ликворе и уровня глюкозы в крови, оба параметра могут использоваться для диагностических целей [41].

В течение довольно длительного периода времени причиной снижения уровня глюкозы в ликворе (гипогликоррагии) считали гликолитический эффект микроорганизмов [42]. Однако эксперименты как *in vitro*, так и *in vivo* показали, что не только микробы ответственны за снижение содержания глюкозы в ликворе и что в этот процесс активно вовлекаются лейкоциты [43], причем полиморфноядерные лейкоциты утилизируют глюкозу более быстрыми темпами, чем лимфоциты [42]. Гипогликоррагия является показателем НМ, подтверждающим его бактериальную этиологию, и без менингита в послеоперационном периоде встречается редко [19, 22, 34].

При определении соотношения концентрации глюкозы в ликворе и уровня глюкозы в крови (коэффициента CSF/S_{Glu}) образцы ликвора и крови берутся одновременно, так как концентрация глюкозы в ликворе зависит от ее концентрации в крови [41]. Указанный коэффициент должен быть не менее 0,4 [32, 34, 41] или не менее 0,5–0,6 [38]. При этом чувствительность определения соотношения уровня глюкозы в ликворе и уровня глюкозы в крови достигает 80% — по сравнению с 50–60% при ориентировании только на абсолютное содержание глюкозы в ликворе [32, 34].

Исследование концентрации лактата в ликворе. Лактат поступает в ликвор из ЦНС и крови. В головном мозге лактат вырабатывается глиальными клетками, главным образом астроцитами, и аэробно метаболизируется нейронами [41]. Небольшое количество лактата продуцируется эндотоксин-стимулированными лейкоцитами. Бактериальные патогены сами также могут продуцировать лактат, но его количество мало (примерно до 10% от общего объема лактата ликвора у пациентов с бактериальным менингитом) [44]. Минимальное количество лактата продуцируется лимфоцитами, максимальное — гранулоцитами, моноцитами и активированными макрофагами. Стабильность лактата в спинномозговой жидкости (СМЖ) зависит от содержания в ней лейкоцитов, эритроцитов и патогенов. Считается, что эритроциты в ликворе приводят к значительному увели-

чению концентрации лактата, особенно под воздействием воздуха [41]. Однако в литературе есть экспериментальные работы, в которых попадание крови в ликвор смоделировано путем ее добавления к образцам нормальной СМЖ, и содержание лактата в этих пробах статистически значимо не возрастало [31]. Что же касается содержания лейкоцитов и патогенов в ликворе, то их влияние на количество лактата также спорно: лактоацидоз найден и при низком цитозе ликвора, и в отсутствие патогена [45].

Повышение уровня лактата в ликворе не является высокоспецифичным критерием бактериальных инфекций ЦНС и наблюдается при различных неврологических заболеваниях: метаболических энцефалопатиях, эпилептических приступах, аутоиммунных энцефалитах и вирусных инфекциях. Злокачественные опухоли головного мозга (глиобластомы) и метастазы в головной мозг также могут вызывать умеренное (2,7–3,5 ммоль/л) или даже значительное (более 4,0 ммоль/л) повышение уровня лактата ликвора [41]. В большинстве работ отмечено, что верхней границей нормы уровня лактата ликвора считается 3,5 ммоль/л.

Исследование концентрации белка в ликворе при диагностике нозокомиальных менингитов. Определение концентрации общего белка ликвора не является достоверным инструментом в экстренной диагностике НМ [46]. Считается, что уровень общего белка повышен примерно у 80% пациентов с лептоменингеальными метастазами. Кроме того, на показатель влияет загрязнение пробы ликвора кровью или гемолиз, что необходимо учитывать при интерпретации результатов [47]. Установлено, что концентрация общего белка в ликворе увеличивается по направлению от желудочков головного мозга к люмбальному пространству, это соотношение составляет около 1:2,5 [46]. Существует значительный разброс данных о концентрации белка, приводимых в литературе: нормальный уровень составляет от 150–450 мг/л до 500–600 мг/л, при гнойном менингите происходит значительное увеличение уровня общего белка — выше 1000 мг/л [34, 46].

Системные воспалительные маркеры крови при развитии нозокомиального менингита

Диагностика интракраниальных инфекционных осложнений у пациентов ОРИТ является вдвойне трудной задачей, так как пациенты нейрохирургического профиля имеют высокий риск развития инфекций из других источников. Кроме этого, сама патология (тяжелая ЧМТ, субарахноидальное кровоизлияние) или ряд неотложных состояний (операция, острый респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность, кардиогенный шок и др.) влияют на уровень воспалительных маркеров в крови [5]. По данным литературы, из воспалительных изменений крови при менингитах чаще всего наблюдается повышение количества лейкоцитов, уровней С-реактивного протеина и прокальцитонина [34]. В последнее время появились работы, посвященные исследованию концентрации прокальцитонина в ликворе в качестве нового маркера в верификации постнейрохирургических бактериальных менингитов [48].

Таким образом, для верификации диагноза НМ обязательным условием является оценка ликвора. Выделение культуры из СМЖ считается «золотым стандартом» для диагностики, позволяющим определить чувствительность возбудителя и оптимизировать антибактериальную терапию. Клеточный состав ликвора, содержание глюкозы и лактата в ликворе являются дополнительными диагностиче-

скими маркерами, позволяющими помочь в установлении диагноза менингита [49].

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. В контексте диагностики бактериального менингита данный метод доступен в течение последних двух десятилетий, в основном при определении внебольничных менингитов [50—52]. Метод ПЦР ликвора обладает рядом преимуществ: микроскопия может быть отрицательной, а для получения культуры возбудителя, как правило, требуется более 48 ч [51]. Результаты ПЦР обычно доступны в течение 24—36 ч [50, 51]. ПЦР способна обнаруживать даже малое количество микробной ДНК, независимо от темпа роста возбудителя и проводимой антибактериальной терапии [50]. Однако и ПЦР, и стандартный культуральный метод дают ложноположительные результаты при наличии бактериального загрязнения ликвора. Кроме того, панель ПЦР-тестов должна быть оптимизирована с учетом ожидаемого спектра возбудителей НМ в условиях конкретного клинического стационара. С 2017 г. методы ПЦР ликвора являются одними из основных диагностических критериев НМ и вентикулитов наряду со стандартными культуральными методами по версии центров CDC [49].

Гипонатриемия как критерий диагностики нозокомиальных менингитов

Исследования, которые проведены в популяции взрослых пациентов с внебольничными менингитами, указывают на достаточно высокую частоту развития гипонатриемии — около 30% [52]. Ответственными за снижение уровня натрия в крови на фоне развития НМ считают несколько синдромов. Концепция синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion — SIADH) состоит в том, что содержание в плазме антидиуретического гормона (АДГ) становится неадекватно большим. Причина развития этого процесса остается неясной [53]. Высказано предположение, что при бактериальном менингите высвобождение АДГ связано с воспалительными изменениями, вовлекающими супраоптическое и паравентрикулярное ядра гипоталамуса или гипофизарного тракта. Альтернативой SIADH в контексте развития гипонатриемии при менингите является церебральный сольтеряющий синдром (cerebral salt wasting syndrome — CSW). Патогенез развития CSW при менингитах также до конца не выяснен. Повышенные уровни предсердного натрийуретического пептида (ПНУП) и мозгового натрийуретического пептида обнаружены у пациентов с туберкулезным менингитом, однако в свете бактериальных менингитов нетуберкулезной этиологии значение ПНУП в генезе электролитных нарушений еще необходимо выяснить [53]. Среди причин снижения уровня натрия на фоне НМ также упоминаются агрессивная инфузионная терапия и применение диуретиков [52].

Проблема антибиотикорезистентности при нозокомиальных менингитах

В последние годы отмечается неуклонный рост количества резистентных внутрибольничных штаммов по всему миру [6, 17, 54]. В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала список устойчивых к анти-

биотикам «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 *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, продуцирующие бета-лактамазу расширенного спектра [55].

Присоединение резистентных возбудителей при нозокомиальных инфекциях ЦНС существенно ухудшает исход заболевания и сужает выбор антибактериальной терапии [56]. Особенностью терапии НМ, вызванного резистентными бактериями, является дополнение системной внутривенной антибактериальной терапии введением препаратов в ликвор интравентрикулярно или интратекально [17, 32, 56].

Принципы антибактериальной терапии

1. Системное применение антибактериальных препаратов.

Отсроченная или неадекватная начальная антибактериальная терапия связана с высокой смертностью для многих инфекционных заболеваний, в том числе для инфекций ЦНС [5, 32]. Специфические рекомендации (guidelines) по антибактериальной терапии НМ выделяют следующие виды антибактериальной терапии:

а) эмпирическая (стартовая) терапия, основанная на локальных эпидемиологических особенностях, возрасте пациента и наличии специфических состояний или факторов риска. Предлагается для следующих состояний: ЧМТ (проникающая травма), постнейрохирургический период, шунт-инфекция. Представлена комбинацией: ванкомицин + 3-я или 4-я генерация цефалоспоринов (ванкомицин + цефепим, ванкомицин+цефтазидим) или комбинация ванкомицина с меропенемом [30, 32, 34, 57].

б) этиотропная антимикробная терапия, базирующаяся на информации о выделенных из ликвора патогенах и их чувствительности *in vitro* [49] (табл. 1). Появление в качестве возбудителей НМ грамотрицательных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью вынудило в ряде случаев начинать лечение сразу с карбапенемов (меропенема) [57] в виде пролонгированной инфузии (каждая доза в течение 3 ч) [49]. В качестве альтернативы при наличии карбапенем-резистентных штаммов предлагаются колистиметат натрия или полимиксин В, причем может потребоваться их интратекальное (интравентрикулярное) применение [30, 57].

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

- антибактериальная терапия должна начинаться как можно раньше при установлении диагноза бактериального менингита или при подозрении на него;
- допустимо не дожидаться проведения КТ или результатов люмбальной пункции;
- для лечения инфекций ЦНС используются высокие дозы антибиотиков широкого спектра, как правило их комбинации;
- терапия менингитов, вызванных резистентными бактериями, представляет наибольшую проблему и обуславливает максимальный риск развития осложнений.

2. Интратекальное и интравентрикулярное применение антибактериальных препаратов при нозокомиальных менингитах.

Таблица 1. Рекомендованная антимикробная терапия нозокомиального менингита, основанная на характере выделенного патогена и его чувствительности *in vitro***Table 1. *In vitro* susceptibility-based antimicrobial therapy for nosocomial meningitis**

Микроорганизмы, чувствительность к антибактериальным препаратам	Стандартная терапия	Альтернативная терапия
<i>Staphylococcus</i> Метициллин S Метициллин R	Оксациллин Ванкомицин	Ванкомицин Даптомицин, линезолид, ко-тримоксазол (бисептол)
<i>Propionibacterium acnes</i>	Бензилпенициллин	Цефалоспорины III, ванкомицин, даптомицин, линезолид
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Пенициллин МИК <0,06 мкг/мл Пенициллин МИК ≥0,12 мкг/мл Цефотаксим или цефтриаксон МИК <1,0 мкг/мл Цефотаксим или цефтриаксон МИК ≥1,0 мкг/мл	Бензилпенициллин Цефалоспорины III Ванкомицин+цефалоспорины III	Цефалоспорины III Цефепим или меропенем Моксифлоксацин
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Цефепим, цефтазидим или меропенем	Азтреонам или ципрофлоксацин
<i>Haemophilus influenzae</i> β-лактамазы– β-лактамазы+	Ампициллин Цефалоспорины III	Цефалоспорины III, цефепим, фторхинолоны Цефепим, азтреонам, фторхинолоны
Продуцирующие бета-лактамазу расширенного спектра	Меропенем	Цефепим или фторхинолоны
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Меропенем	Колистиметат натрия или полимиксин В

Примечание. МИК — минимальная ингибирующая концентрация.

Для системного лечения НМ используются антибиотики, концентрация которых в сосудистом русле при необходимости может быть повышена до максимальных терапевтических значений без возрастания при этом риска развития побочных действий [58]. Однако выбор таких антибиотиков с учетом увеличивающейся микробной резистентности ограничен, что вынудило использовать альтернативные пути терапии: интратекальное (эндолумбальное) и интравентрикулярное (внутрижелудочковое) введение препаратов. Оно позволяет достичь наибольшей концентрации антибиотиков в ликворе, минимизируя их побочные эффекты, что существенно в случае отсутствия реакции на внутривенную терапию или если антибактериальный препарат характеризуется высокой минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) к возбудителю [57, 59]. Такая ситуация, как правило, складывается при инфицировании бактериями с множественной лекарственной устойчивостью [26]. В таких случаях лечение нозокомиальных инфекций ЦНС с использованием внутрижелудочкового введения антимикробных средств является сложным вмешательством. Следует отметить, что практически отсутствует научное обоснование этого метода [26, 59]. Наибольший опыт эффективного внутрижелудочкового введения антибиотиков в ликвор представлен по ванкомицину, гентамицину, тобрамицину, амикацину и полимиксинам [24, 26, 32, 59]. Описаны случаи успешного применения даптомицина в терапии дренаж-ассоциированного вентрикулита, вызванного *Enterococcus faecalis* [60], и тигециклина в терапии НМ, вызванного резистентным штаммом *Acinetobacter baumannii* [61]. Важно, что формы препаратов, использующихся интравентрикулярно, не должны содержать консервантов [32].

Нет конкретных данных, которые позволяли бы определить точную дозу антимикробного агента для введения в ликвор. Рекомендованные дозы подобраны эмпирически [49], на основании способности антибиотика достигать адекватной ликворной концентрации (табл. 2).

Дренаж после введения препарата прекращается на 15–60 мин [49]. Некоторые авторы предлагают корриги-

Таблица 2. Рекомендованные дозы антимикробных препаратов для внутривентрикулярного введения**Table 2. Doses of antimicrobial drugs for intraventricular administration**

Антимикробный агент	Доза для внутривентрикулярного введения, в сут
Амикацин	5–50 мг (обычно 30 мг)
Амфотерицин В	0,01–0,5 мг
Колистиметат натрия	10 мг
Даптомицин	2–5 мг
Гентамицин	1–8 мг
Полимиксин В	5 мг
Тобрамицин	5–20 мг
Ванкомицин	5–20 мг (обычно 10–20 мг)

ровать дозу антибиотика в зависимости от размера желудочковой системы и объема дренирующегося ликвора [40], что нашло поддержку в последних рекомендациях по ведению пациентов с НМ [9]. В качестве основных побочных эффектов интравентрикулярного или интратекального введения антибиотиков названы 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 [59, 62]. Считается, что токсический эффект является дозозависимым и обратимым [62].

Длительность антибактериальной терапии нозокомиальных менингитов и критерии ее прекращения

Для наступления терапевтического эффекта и предотвращения рецидива инфекции при лечении НМ необходимо определенное время. Длительность лечения зависит от этиологии менингита, тяжести заболевания и характера используемой антимикробной терапии [57]. Большин-

ство существующих рекомендаций поддерживают длительные сроки лечения менингитов или не указывают их точно [63]. При этом данные рекомендации основаны чаще на опыте конкретной клиники, а не на доказательной базе [34, 64]. 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 [34, 49, 65]. Подчеркивается, что данные принципы не стандартизированы и длительность терапии определяется индивидуально, на основании клинического ответа пациента [34]. Естественно, что применение антибиотиков должно продолжаться, пока не будет достигнута стерильность ликвора [64]. Однако оптимальное число негативных культур, означающее успешную эрадикацию (ликвидацию) инфекции из ликвора, не определено. При лечении менингитов, вызванных грамотрицательной карбапенем-резистентной *Acinetobacter*, рекомендовано продолжать внутрижелудочковое введение антибиотиков до получения трех последовательных отрицательных результатов посевов образцов ликвора, взятых в разные дни. Используемая одновременно с этим внутривенная антимикробная терапия должна быть продолжена и после завершения внутрижелудочкового применения препаратов [64]. В отсутствие у пациента наружного вентрикулярного дренажа 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 микроорганизмов после посева ликвора продолжается, следует рассмотреть вопрос смены терапии [64]. Некоторые авторы настаивают на более продолжительном лечении после достижения стерильности ликвора — как минимум в течение 1 нед [8] или 2 нед [20]. Помимо отрицательного результата посева ликвора важным признаком эффективности лечения является разре-

шение клинических и лабораторных проявлений менингита [20, 49].

В качестве дополнительного вида лечения (в основном внебольничных менингитов) указывается применение гиперосмолярных агентов для снижения уровня ВЧД на фоне соответствующего мониторинга при прогрессирующей отеке головного мозга, хотя прогноз у этих пациентов, как правило, неблагоприятный [57]. В современной литературе нет рекомендаций касательно специфической терапии НМ дексаметазоном в дополнение к антибиотикам [49].

Заключение

Таким образом, к настоящему моменту проведена большая исследовательская работа по определению частоты развития нозокомиальных менингитов у больных нейрохирургического профиля, установлены основные факторы риска, преобладающая этиология, клинические особенности, диагностические и лечебные подходы. Существенные различия в показателях заболеваемости нозокомиальными менингитами, имеющие место в литературе, связаны, как правило, с различными популяциями больных, а также с критериями установления диагноза. Проблема развития нозокомиальных менингитов у пациентов отделений нейрореанимации освещена недостаточно, в частности не ясны особенности клинических проявлений нозокомиального менингита у пациентов, находящихся в критическом состоянии, специфика основных факторов риска развития менингитов, зависимость клинического течения и факторов риска от вида патогена — возбудителя нозокомиальных менингитов. Приоритетными направлениями последних лет являются: изучение механизмов лекарственной резистентности, поиск новых антибактериальных препаратов, оптимизация режимов и путей введения антибиотиков, разработка мер профилактики менингитов.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gantz NM, Mayhall CG, eds. *Nosocomial central nervous system infections*. In: Hospital epidemiology and infection control. Lippincott Williams and Wilkins; 2004:301-322.
- Kourbeti IS, Vakis AF, Ziakas P, Karabetsos D, Potolidis E, Christou S, Samonis G. Infections in patients undergoing craniotomy: risk factors associated with post-craniotomy meningitis. *Journal of Neurosurgery*. 2015; 122(5):1113-1119. <https://doi.org/10.3171/2014.8.jns132557>
- Tuon FF, Penteadó-Filho SR, Amarante D, Andrade MA, Borba LA. Mortality rate in patients with nosocomial *Acinetobacter* meningitis from a Brazilian hospital. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2010; 14(5):437-440. <https://doi.org/10.1590/s1413-86702010000500003>
- Ortiz R, Lee K. Nosocomial infections in neurocritical care. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2006;6(6):525-530. <https://doi.org/10.1007/s11910-006-0056-1>
- Beer R, Pfäusler B, Schmutzhard E. Infectious intracranial complications in the neuro-ICU patient population. *Current Opinion in Critical Care*. 2010; 16(2):117-122. <https://doi.org/10.1097/mcc.0b013e328338cb5f>
- Vincent J-L. Nosocomial infections in adult intensive-care units. *The Lancet*. 2003;361(9374):2068-2077. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)13644-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)13644-6)
- Buckwold FJ, Hand R, Hansebout RR. Hospital-acquired bacterial meningitis in neurosurgical patients. *Journal of Neurosurgery*. 1977;46(4):494-500. <https://doi.org/10.3171/jns.1977.46.4.0494>
- Baltas I, Tsoulfa S, Sakellariou P, Vogas V, Fylaktakis M, Kondodimou A. Posttraumatic Meningitis. *Neurosurgery*. 1994;35(3):422-427. <https://doi.org/10.1227/00006123-199409000-00009>
- Chen C, Zhang B, Yu S, Sun F, Ruan Q, Zhang W, Shao L, Chen S. The Incidence and Risk Factors of Meningitis after Major Craniotomy in China: A Retrospective Cohort Study. *PLoS One*. 2014;9(7):e101961. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101961>
- Hoefnagel D, Dammers R, Ter Laak-Poort MP, Avezaat CJJ. Risk factors for infections related to external ventricular drainage. *Acta Neurochirurgica*. 2008;150(3):209-214. <https://doi.org/10.1007/s00701-007-1458-9>
- Strojnik T, Golc J, Zakelšek J. Infections of external ventricular drainages. *Open Medicine*. 2013;8(2):250-256. <https://doi.org/10.2478/s11536-012-0115-8>
- Nelson E, Blinzinger K, Hager H. An Electron-Microscopic Study of Bacterial Meningitis: I. Experimental Alterations in the Leptomeninges and Subarachnoid Space. *Archives of Neurology*. 1962;6(5):390-403. <https://doi.org/10.1001/archneur.1962.00450230052007>

13. Kim KS. Neurological diseases: Pathogenesis of bacterial meningitis: from bacteraemia to neuronal injury. *Nature Reviews. Neuroscience*. 2003;4(5):376-385. <https://doi.org/10.1038/nrn1103>
14. Scheld WM, Koedel U, Nathan B, Pfister H. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury. *The Journal of Infectious Diseases*. 2002;186(s2):225-233. <https://doi.org/10.1086/344939>
15. Klasterky J, Mombelli G, Coppens L, Daneau D, Brihaye J. Post neurosurgery gram-negative bacillary meningitis. *The Journal of Infection*. 1981;3(1 Suppl):45-51. [https://doi.org/10.1016/s0163-4453\(81\)80008-4](https://doi.org/10.1016/s0163-4453(81)80008-4)
16. Tian R, Hao S, Hou Z, Gao Z, Liu B. The characteristics of post-neurosurgical bacterial meningitis in elective neurosurgery in 2012: A single institute study. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2015;139:41-45. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2015.09.002>
17. Guardado RA, Blanco A, Asensi V, Perez F, Rial JC, Pintado V, Carton JA. Multidrug-resistant Acinetobacter meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008;61(4):908-913. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn018>
18. Palabiyikoglu I, Tekeli E, Cokca F, Akan O, Unal N, Erberktas I, Lale S, Kiraz S. Nosocomial meningitis in a university hospital between 1993 and 2002. *Journal of Hospital Infection*. 2006;62(1):94-97. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2005.06.010>
19. Mangi RJ, Quhtliani R, Andriole VT. Gram-negative bacillary meningitis. *The American Journal of Medicine*. 1975;59(6):59. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(75\)90487-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(75)90487-8)
20. Briggs SR, Ellis-pepler R, Raymond N, Thomas M, Wilkinson L. Gram-negative Bacillary Meningitis after Cranial Surgery or Trauma in Adults. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2004;36(3):165-173. <https://doi.org/10.1080/00365540410027193>
21. Bullock MR, Chesnut R, Ghajar J, Gordon D, Hartl R, Newell DW, Servadei F, Walters BC, Wilberger J; Surgical Management of Traumatic Brain Injury Author Group. Surgical management of depressed cranial fractures. *Neurosurgery*. 2006;58(3 Suppl):S56-iv. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000210367.14043.0e>
22. Van de Beek D, Drake JM, Tunkel AR. Nosocomial bacterial meningitis. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(2):146-154. <https://doi.org/10.1056/nejma0804573>
23. Korinek A-M, Golmard J-L, Elcheick A, Bismuth R, van Effenterre R, Coriat P, Puybasset L. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a critical reappraisal of antibiotic prophylaxis on 4578 patients. *British Journal of Neurosurgery*. 2005;19(2):155-162. <https://doi.org/10.1080/02688690500145639>
24. Busi KM, Bleck TP. Bacterial Infections of the Central Nervous System. *Current Infectious Disease Reports*. 2013;15(6):612-630. <https://doi.org/10.1007/s11908-013-0384-7>
25. Bota DP, Lefranc F, Vilallobos HR, Brimiouille S, Vincent J-L. Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6-year experience. *Journal of Neurosurgery*. 2005;103(3):468-472. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.103.3.0468>
26. Fried HI, Nathan BR, Rowe AS, Zabramski JM, Andaluz N, Bhimraj A, Guanci MM, Seder DB, Singh JM. The Insertion and Management of External Ventricular Drains: An Evidence-Based Consensus Statement. *Neurocritical Care*. 2016;24(1):61-81. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0224-8>
27. Scheithauer S, Burgel U, Ryang Y-M, Haase G, Schiefer J, Koch S, Hafner H, Lemmen S. Prospective Surveillance of Drain Associated Meningitis/ventriculitis in a Neurosurgery and Neurological Intensive Care Unit. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2009;80(12):1381-1385. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.165357>
28. Tamasauskas A, Sinkunas K, Draf W, Deltuva V, Matukevicius A, Rastenyte D, Vaitkus S. Management of cerebrospinal fluid leak after surgical removal of pituitary adenomas. *Medicina*. 2008;44(4):302-307. <https://doi.org/10.3390/medicina44040039>
29. Schade RP, Schinkel J, Roelandse FWC, Geskus RB, Visser LG, van Dijk MC, Kuijper EJ. Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. *Journal of Neurosurgery*. 2006;104(1):101-108. <https://doi.org/10.3171/jns.2006.104.1.101>
30. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, Diagnosis, and Antimicrobial Treatment of Acute Bacterial Meningitis. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010;23(3):467-492. <https://doi.org/10.1128/cmr.00070-09>
31. Tessier JM, Scheld WM. *Bacterial infections of the Central nervous system*. In: Molecular Medical Microbiology. Academic Press; 2015:1693-1707. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-397169-2.00096-2>
32. Ziai WC, Lewin JJ. Update in the Diagnosis and Management of Central Nervous System Infections. *Neurologic Clinics*. 2008;26(2):427-468. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.03.013>
33. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American Journal of Infection Control*. 2008;36(5):309-332. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>
34. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, Whitley RJ. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(9):1267-1284. <https://doi.org/10.1086/425368>
35. Lozier AP, Sciacca RR, Romagnoli MF, Connolly ES. Ventriculostomy-related Infections: A Critical Review of the Literature. *Neurosurgery*. 2002;51(1):170-182. <https://doi.org/10.1097/00006123-200207000-00024>
36. Schmutzhard E, Pfausler B. *Acute Infectious Diseases*. In: Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology. Deisenhammer F, Sellebjerg F, eds. Springer; 2015:175-209. https://doi.org/10.1007/978-3-319-01225-4_14
37. Strik H, Nagel I. *Cell Count and Staining*. In: Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology. Deisenhammer F, Sellebjerg F, eds. Springer; 2015:81-100. https://doi.org/10.1007/978-3-319-01225-4_6
38. Parodi S, Lechner A, Osih R, Vespa P, Pegues D. Nosocomial Enterobacter Meningitis: Risk Factors, Management, and Treatment Outcomes. *Clinical Infectious Diseases*. 2003;37(2):159-166. <https://doi.org/10.1086/375596>
39. Monteiro de Almeida S, da Silva Nogueira K, Palmeiro JK, Scheffer MC, Stier CJN, Beenke França JC, Dalla Costa LM. Nosocomial meningitis caused by *Klebsiella pneumoniae* producing carbapenemase, with initial cerebrospinal fluid minimal inflammatory response. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2014;72(5):398-399. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20140030>
40. Brown J, de Louvois R, Bayston P, Lees P, Pople I. The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculitis. *British Journal of Neurosurgery*. 2000;14(1):7-12. <https://doi.org/10.1080/02688690042834>
41. Tumani H, Hegen H. Glucose and Lactate. In: *Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology*. Deisenhammer F, Sellebjerg F, eds. Springer; 2015:101-106. https://doi.org/10.1007/978-3-319-01225-4_7
42. Petersdorf RG, Harter DH. The Fall in Cerebrospinal Fluid Sugar in Meningitis. *Archives of Neurology*. 1961;4:21-28. <https://doi.org/10.1001/archneur.1961.00450070023003>
43. Guerra-Romero L, Taauber MG, Fournier MA, Tureen JH. Lactate and Glucose Concentrations in Brain Interstitial Fluid, Cerebrospinal Fluid, and Serum during Experimental Pneumococcal Meningitis. *Journal of Infectious Diseases*. 1992;166(3):546-550. <https://doi.org/10.1093/infdis/166.3.546>
44. Leib SL, Boscacci R, Gratzl O, Zimmerli W. Predictive Value of Cerebrospinal Fluid (CSF) Lactate Level Versus CSF/Blood Glucose Ratio for the Diagnosis of Bacterial Meningitis Following Neurosurgery. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;29(1):69-74. <https://doi.org/10.1086/520184>
45. Begovac J, Bace A, Soldo I, Lephamer B. Lactate and glucose in cerebrospinal fluid heavily contaminated with blood. *Acta Medica Croatica*. 1991;45(4-5):341-345. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1818-2>
46. Tumani H, Hegen H. *CSF Total Protein*. In: Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology. Deisenhammer F, Sellebjerg F, eds. Springer; 2015:107-109. https://doi.org/10.1007/978-3-319-01225-4_8
47. Reiber H, Thompson EJ, Grimsley G, Bernardi G, Adam P, Monteiro de Almeida S, Fredman P, Keir G, Lammers M, Liblau R, Menna-Barreto M, Sá MJ, Seres E, Sindic CJ, Teelken A, Trendelenburg C, Trojano M, van Antwerpen MP, Verbeek MM. Quality assurance for cerebrospinal fluid protein analysis: international consensus by an Internet-based group discussion. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2003;41(3):331-337. <https://doi.org/10.1515/cclm.2003.053>
48. Li Y, Zhang G, Ma R, Du Y, Zhang L, Li F, Fang F, Lv H, Wang Q, Zhang Y, Kang X. The diagnostic value of cerebrospinal fluids procalcitonin and lactate for the differential diagnosis of post-neurosurgical bacterial meningitis and aseptic meningitis. *Clinical Biochemistry*. 2015;48(1-2):50-54. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.10.007>
49. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, Byers K, Kaplan SL, Scheld WM, van de Beek D, Bleck TP, Garton HJL, Zunt JR. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;64(6):701-706. <https://doi.org/10.1093/cid/cix152>

50. Başpınar EÖ, Dayan S, Bekçibaşı M, Tekin R, Ayaz C, Devenci Ö, Hoşoğlu S. Comparison of culture and PCR methods in the diagnosis of bacterial meningitis. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2017;48(2):232-236. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.06.014>
51. Steiner I, Schmutzhard E, Sellner J, Chaudhuri A, Kennedy PG; European Federation of Neurological Sciences; European Neurologic Society. EFNS-ENS guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system. *European Journal of Neurology*. 2012;19(10):1278-1291. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03808.x>
52. Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SGB, Spanjaard L, de Gans J. Hyponatraemia in adults with community-acquired bacterial meningitis. *QJM*. 2007;100(1):37-40. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl131>
53. Møller K, Larsen FS, Bie P, Skinhøj P. The Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone and Fluid Restriction in Meningitis? How Strong is the Evidence? *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2001;33(1):13-26. <https://doi.org/10.1080/003655401750064022>
54. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*. *Clinical Microbiology Reviews*. 2018;31(2):1-42. <https://doi.org/10.1128/CMR.00079-17>
55. World Health Organization. *List of antibiotic-resistant "priority pathogens"*. 2020. Accessed May 25, 2021. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
56. Shofty B, Neuberger A, Naffaa ME, Binawi T, Babitch T, Rappaport ZH, Zaaroor M, Svirid G, Paul M. Intrathecal or intraventricular therapy for post-neurosurgical Gram-negative meningitis: matched cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22(1):66-70. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.09.023>
57. Van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR. Advances in treatment of bacterial meningitis. *The Lancet*. 2012;380(9854):1693-1702. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61186-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61186-6)
58. Nau R, Sorgel F, Eiffert H. Penetration of Drugs through the Blood-Cerebrospinal Fluid/Blood-Brain Barrier for Treatment of Central Nervous System Infections. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010;23(4):858-883. <https://doi.org/10.1128/cmr.00007-10>
59. Wang JH, Lin PC, Chou CH, Ho CM, Lin KH, Tsai CT, Wang JH, Chi CY, Ho MW. Intraventricular antimicrobial therapy in postneurosurgical Gram-negative bacillary meningitis or ventriculitis: A hospital-based retrospective study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2014;47(3):204-210. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2012.08.028>
60. Elvy J, Porter D, Brown E. Treatment of external ventricular drain-associated ventriculitis caused by *Enterococcus faecalis* with intraventricular daptomycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;61(2):461-462. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm501>
61. Lauretti L, D'Alessandris QG, Fantoni M, D'Inzeo T, Fernandez E, Pallini R, Scoppettuolo G. First reported case of intraventricular tigecycline for meningitis from extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Neurosurgery*. 2017;127(2):370-373. <https://doi.org/10.3171/2016.6.JNS16352>
62. Falagas ME, Bliziotis IA, Tam VH. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with Gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2007;29(1):9-25. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.08.024>
63. Luyt CE, Bréchet N, Trouillet JL, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Critical Care*. 2014;18(5):480. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0480-6>
64. Kim B-N, Peleg AY, Lodise TP, Lipman J, Li J, Nation R, Paterson DL. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *The Lancet Infectious Diseases*. 2009;9(4):245-255. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(09\)70055-6](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(09)70055-6)
65. *JHH Guidelines for Antibiotic Use*. Department of Antimicrobial Stewardship; 2017. Accessed May 25, 2021. <https://www.hopkinsmedicine.org/antimicrobial-stewardship/guidelines>

Поступила 29.04.2021

Received 29.04.2021

Принята к печати 25.05.2021

Accepted 25.05.2021