

## Нозокомиальные менингиты, вызванные *Acinetobacter baumannii*, у пациентов отделения нейрореанимации

© Н.В. КУРДЮМОВА<sup>1</sup>, И.А. САВИН<sup>1</sup>, О.Н. ЕРШОВА<sup>1</sup>, И.А. АЛЕКСАНДРОВА<sup>1</sup>, С.Ю. САЗЫКИНА<sup>1</sup>, О.А. ГАДЖИЕВА<sup>1</sup>, Г.В. ДАНИЛОВ<sup>1</sup>, М.А. ШИФРИН<sup>1</sup>, Н.К. ФУРСОВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, 125047, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 142279, Оболенск, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** — установить клинические особенности, факторы неблагоприятного исхода нозокомиального менингита (НМ), вызванного *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) (АБМ), и провести анализ тактики лечения пациентов с этой патологией.

**Материал и методы.** Приведены результаты проспективного наблюдения за развитием инфекций центральной нервной системы у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» за шестилетний период.

**Результаты.** Общая заболеваемость НМ составила 9,45% (95% ДИ от 8,25 до 10,65%) или 4,71 случая на 1000 койко-дней среди пациентов ОРИТ. У 33 больных с НМ по результатам бактериологического посева ликвора на питательные среды выделены *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*). Доля *A. baumannii* среди всех возбудителей НМ составила за период наблюдения в среднем 22,1%. Средняя продолжительность пребывания в ОРИТ — 48 сут. Летальность в группе пациентов с АБМ составила 48,4%. Развитие АБМ у пациентов ОРИТ проявлялось выраженными воспалительными изменениями в ликворе, лихорадкой, а также угнетением сознания. В лечебной тактике оправданной является стартовая терапия, включающая препараты из группы карбапенемов в максимальной дозе, которая в дальнейшем сохраняется в составе целенаправленной антибактериальной терапии. Лечение может быть дополнено введением антибиотиков в ликвор и должно продолжаться длительно.

**Заключение.** Нозокомиальные менингиты, вызванные *Acinetobacter baumannii*, являются причиной высокой атрибутивной летальности и длительного пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии. В диагностике нозокомиальных менингитов, вызванных *Acinetobacter baumannii*, имеют значение следующие симптомы: выраженные воспалительные изменения в ликворе, лихорадка, а также угнетение сознания. Лечение проводится карбапенемами в максимальной дозе в комбинации с введением антибиотиков в ликвор. Особенностью нозокомиальных менингитов, вызванных *Acinetobacter baumannii*, является высокая частота выявления резистентных к карбапенемам штаммов *Acinetobacter baumannii*.

**Ключевые слова:** нозокомиальный менингит, *Acinetobacter baumannii*, отделение реанимации и интенсивной терапии, 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>

Александрова И.А. — <https://orcid.org/0000-0001-5640-9743>

Сазыкина С.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-3074-0486>

Гаджиева О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9850-050X>

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

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

Фурсова Н.К. — <https://orcid.org/0000-0001-6053-2621>

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

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Курдюмова Н.В., Савин И.А., Ершова О.Н., Александрова И.А., Сазыкина С.Ю., Гаджиева О.А., Данилов Г.В., Шифрин М.А., Фурсова Н.К. Нозокомиальные менингиты, вызванные *Acinetobacter baumannii*, у пациентов отделения нейрореанимации. *Анестезиология и реаниматология*. 2019;4:43-49. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201904143>

## Nosocomial meningitis caused by *Acinetobacter baumannii* in ICU patients

© N.V. KURDYUMOVA<sup>1</sup>, I.A. SAVIN<sup>1</sup>, O.N. ERSHOVA<sup>1</sup>, I.A. ALEKSANDROVA<sup>1</sup>, S.YU. SAZYKINA<sup>1</sup>, O.A. GADJIEVA<sup>1</sup>, G.V. DANILOV<sup>1</sup>, M.A. SHIFRIN<sup>1</sup>, N.K. FURSOVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Autonomous Institution «N.N. Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (head — acad. of RAS A.A. Potapov), Moscow, Russia, 125047, Moscow, 4-th Tverskaya-Yamskaya str., 16, Russia

<sup>2</sup>State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Obolensk, Russia

**ABSTRACT**

**Aim** — to establish clinical features, predictors of unfavorable outcome, and analyze the treatment strategy for patients with nosocomial meningitis (NM) caused by *A.baumannii* (ABM) in ICU.

**Materials and methods.** The results of CNS infections prospective surveillance in the intensive care unit (ICU) of the FSAI “NMRC for neurosurgery named after N.N. Burdenko” of the Ministry of Health of Russia during the 6-year period.

**Results.** The overall incidence of NM was 9.45% [95% CI 8.25%-10.65%] for severe patients. In 33 patients with NM *A. baumannii* was obtained from CSF by microbiological culturing. The average proportion of *A. baumannii* among all NM causative agents was 22.1%. The average length of stay in the ICU was 48 days. Mortality in the group of patients with ABM was 48.4%. ABM manifested by pronounced inflammatory changes in CSF, fever, and impairment of consciousness. First line therapy with the maximum carbapenem dose was reasonable. Treatment could be more effective when antibiotics were injected into CSF additionally.

**Conclusion.** Nosocomial meningitis caused by *A. baumannii* are associated with a high mortality rate and prolonged patient's stay in the ICU. Pronounced inflammatory changes in CSF, fever, as well as impairment of consciousness are crucial in the diagnostics of ABM. The treatment is effective with maximum dose of intravenous carbapenems in combination with administration of antibiotics in CSF directly. ABM was associated with the high rate of *A. baumannii* resistance to carbapenems.

**Keywords:** nosocomial meningitis, *Acinetobacter baumannii*, ICU, neurosurgery.

**Information about authors:**

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

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

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

Aleksandrova I.A. — <https://orcid.org/0000-0001-5640-9743>

Sazykina S.Ju. — <https://orcid.org/0000-0002-3074-0486>

Gadjieva O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9850-050X>

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

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

Fursova N.K. — <https://orcid.org/0000-0001-6053-2621>

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

**TO CITE THIS ARTICLE:**

Kurdyumova NV, Savin IA, Ershova ON, Aleksandrova IA, Sazykina SJu, Gadjieva OA, Danilov GV, Shifrin MA, Fursova NK. Nosocomial meningitis caused by *Acinetobacter baumannii* in ICU patients. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya I Reanimatologiya*. 2019;4:43-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201904143>

Бактерии *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) включены Всемирной организацией здравоохранения в перечень из 12 устойчивых к антибиотикам бактерий, представляющих наибольшую угрозу для здоровья человека [1]. Они входят в число 6 основных антибиотико-резистентных бактерий, занимающих лидирующее место в развитии нозокомиальных инфекций [2]. С *A. baumannii* связаны длительное пребывание пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и высокая летальность [3–7]. Клиническое значение возбудителя обусловлено наличием различных механизмов резистентности и способностью к выживанию в течение длительного времени в окружающей больной среде [7–9]. Инфекции центральной нервной системы (ЦНС), вызванные данным возбудителем, являются актуальной проблемой современных отделений нейрореанимации [4, 5, 7, 10–12].

Цель исследования — установить клинические особенности, факторы неблагоприятного исхода нозокомиального менингита (НМ), вызванного *A. baumannii* (АБМ), и провести анализ тактики лечения пациентов с этой патологией.

**Материал и методы**

Выполнено проспективное наблюдательное (неинтервенционное) когортное исследование, оценивающее развитие инфекций ЦНС у пациентов в ОРИТ за период с 01.10.2010 по 31.06.2017 г. В специальную форму в электронной истории болезни ежедневно вносили данные обо

всех пациентах, находившихся в ОРИТ более 48 ч. Для диагностики 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) [13]. Бактериологическое исследование ликвора проводили в анализаторе Vactec FX («Vecton Dickinson», США). Идентификацию изолятов *A. baumannii* и определение их чувствительности к антибиотикам осуществляли при помощи анализатора Vitek 2 («Biomérieux», Франция). Анализ воспалительных изменений ликвора при развитии АБМ проводили по минимальной величине коэффициента глюкоза ликвора/глюкоза крови ( $Glu_{CSF}/Glu_{blood}$ ) и общему количеству лейкоцитов в ликворе (цитозу ликвора). Цитоз ликвора определяли путем подсчета (микроскопии) клеток в камере Фукс—Розенталя. Биохимический анализ ликвора с определением глюкозы и лактата выполняли на анализаторе ABL 800 FLEX («Radiometer», Дания). Для оценки системных воспалительных маркеров проводили анализ общего количества лейкоцитов в периферической крови, а также уровня С-реактивного белка (CRP) на анализаторах Mythic 22 AL («Orphee», Швейцария), XT-4000i («Systeme», Япония), Dimension Xpand Plus («Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH», Германия).

Статистический анализ данных проводили в среде для статистического программирования R ([www.r-project.org](http://www.r-project.org), версия языка 3.5.2). Для характеристики распределений непрерывных численных величин рассчитывали средние

значения и стандартные отклонения, а также медиану (Me) при невозможности принять гипотезу о нормальном распределении величин. Для отдельных величин оценивали 95% доверительный интервал (ДИ). Различия в непрерывных численных величинах для независимых выборок оценивали с помощью теста Манна—Уитни. Различия в распределениях категориальных переменных исследовали с помощью точного теста Фишера. Различия признавали статистически значимыми на уровне значимости  $p < 0,05$ . График функции выживания построен по методу Каплана—Майера.

## Результаты

За шестилетний период зарегистрировано 2286 случаев госпитализации в ОРИТ пациентов на срок более 48 ч, у 216 из которых установлен диагноз НМ. Общая заболеваемость НМ составила 9,45% (95% ДИ от 8,25 до 10,65%) или 4,71 случая на 1000 койко-дней для находящихся в ОРИТ пациентов с осложнениями основного заболевания. У 33 больных с НМ по результатам бактериологического посева ликвора на питательные среды выделен *A. baumannii*. Доля *A. baumannii* среди всех возбудителей НМ составила за период наблюдения в среднем 22,1%. У 23 пациентов *A. baumannii* был единственным возбудителем менингита. В 10 случаях обнаружена ассоциация *A. baumannii* с другими грамположительными или грамотрицательными возбудителями. Среди заболевших чаще встречались мужчины (60,6%). Средний возраст пациентов составлял 44,8 года; Me 46 (диапазон 1—88) лет. Все больные перенесли интракраниальные нейрохирургические вмешательства. По характеру нейрохирургической патологии в группе заболевших АБМ преобладали пациенты (75,8%) с опухолями головного мозга различной локализации. Средняя продолжительность пребывания в ОРИТ составила 48 сут; Me 44 (диапазон 6—110) сут. За период наблюдения умерли 16 (48,4%) пациентов. Это существенно превысило показатель летальности (29,2%) в целом по группе пациентов с НМ, полученный в нашем предыдущем исследовании [14]. При оценке выживаемости с использованием метода Каплана—Майера установлено, что Me выживаемости пациентов с АБМ в нашей выборке составляла 59 сут (см. рисунок).

У 21 (63,6%) пациента с АБМ из-за ликвороциркуляторных нарушений в послеоперационном периоде проведено наружное вентрикулярное дренирование (НВД). У 21 (63,6%) пациента развилась раневая ликворея. Датчик внутричерепного давления (ВЧД) интрапаренхиматозно установлен в 2 (6%) случаях. У 32 пациентов с АБМ проводили длительную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), Me 40 (диапазон 3—87) сут, 32 из 33 больных выполнили трахеостомию. Одновременно с развитием НМ регистрировали: инфекции дыхательной системы (ИДС) и инфекции системы кровотока (ИСК). ИДС выявлена у 20 (60,6%) из 33 пациентов, ИСК — у 2 (6%) больных.

**Анализ воспалительных изменений ликвора.** У всех 33 пациентов, заболевших менингитом, коэффициент  $\text{Glu}_{\text{CSF}}/\text{Glu}_{\text{blood}}$  (учитывали минимальные значения для каждого больного) был существенно ниже референсных значений (0,4). В целом по группе он не превышал 0,36; Me 0,01 (табл. 1). У 15 (45%) больных зафиксированы эпизоды снижения концентрации глюкозы ликвора до 0 ммоль/л. У всех больных отмечено превалирование нейтрофильного цитоза ликвора (80—95%). Развитие АБМ сопровождалось

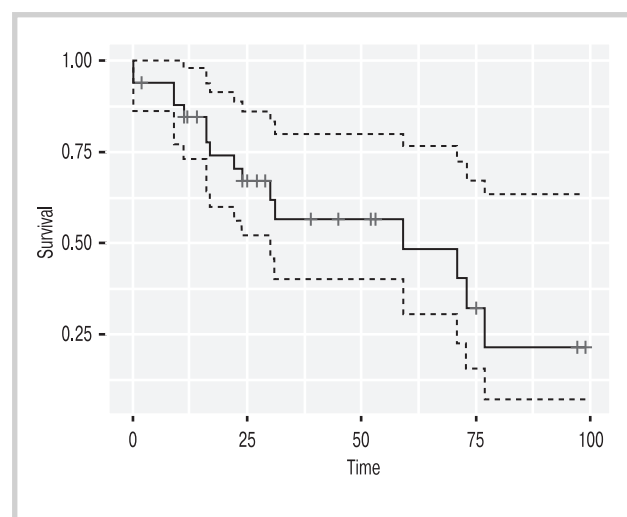
резким увеличением количества лейкоцитов в ликворе: Me 26 112 (54—102 400) клеток (см. табл. 1).

**Системные воспалительные маркеры.** Общий лейкоцитоз в периферической крови с превышением числа лейкоцитов выше референсных значений ( $10 \cdot 10^3/\text{мкл}$ ) наблюдался у 28 (85%) из 33 пациентов. В среднем по группе он составлял  $15,9$  (диапазон  $5,0—41,0$ )  $\cdot 10^3/\text{мкл}$ . CRP повышен (более 5 мг/л) у 32 (97%) из 33 больных, составив в среднем 167 мг/л (см. табл. 1). Во всех случаях манифестация менингита сопровождалась повышением температуры тела выше  $38,0^\circ\text{C}$ .

В качестве дополнительного диагностического критерия мы оценили частоту развития гипонатриемии: она встречалась в 51,5% наблюдений.

**Клиническая манифестация менингита.** Во всех случаях манифестация менингита сопровождалась повышением температуры тела выше  $38,0^\circ\text{C}$ . У 12 (36,4%) из 33 больных не было выраженной отрицательной динамики неврологического статуса, но эти пациенты характеризовались нарушением сознания до развития АБМ. У 19 (57,6%) больных развитие менингита сопровождалось появлением неврологической симптоматики: у 12 пациентов — угнетением сознания вплоть до оглушения и комы, у 4 — эпизодами психомоторного возбуждения, у 3 — развитием вегетативной реакции с генерализованным тремором. У одного пациента на фоне манифестации АБМ развились судороги. Появление изолированной менингеальной симптоматики выявлено у 2 (6%) больных.

**Сравнение показателей у пациентов с положительным и отрицательным исходом.** Для пациентов, у которых впоследствии наступил летальный исход, характерны следующие показатели: более выраженное снижение глюкозы ликвора, выраженное нарастание в крови уровня системных воспалительных маркеров (CRP, общего лейкоцитоза), больший неврологический дефицит до развития АБМ, однако данные различия статистически незначимы. В группе умерших от АБМ больных НВД применяли статистически значимо чаще ( $p < 0,01$ ) (см. табл. 1).



Оценка функции выживаемости (кривая Каплана—Майера) у пациентов с нозокомиальными менингитами, вызванными *A. baumannii*. Пунктирной линией показаны границы доверительного интервала для функции выживаемости. Kaplan—Meier survival estimator for patients with meningitis caused by *A. baumannii*.

**Таблица 1. Основные демографические и клинические показатели у пациентов с менингитами, вызванными *A. baumannii*, в зависимости от исхода заболевания****Table 1. Main demographic and clinical data in patients with *A. baumannii*-associated meningitis depending on the outcomes of disease**

Показатель	Выжившие (n = 17)	Умершие (n = 16)	Всего (n = 33)	p
Возраст, годы				
Среднее значение	40 (26,4)	50 (14,8)	45 (21,8)	0,183 <sup>1</sup>
Медиана (диапазон)	35 (1–88)	49 (26–75)	46 (1–88)	
Пол (мужчины/женщины)	13/4	7/9	20/13	0,008 <sup>2</sup>
Длительность госпитализации в ОРИТ, сут, Me (диапазон)	47 (6–110)	42 (7–108)	44 (6–110)	0,801 <sup>1</sup>
Характер нейрохирургической патологии, n (%):				
опухоли	12 (70,6)	13 (81,3)	25 (75,8)	0,840 <sup>2</sup>
ЧМТ	3 (17,6)	1 (6,2)	4 (12,1)	
сосудистая патология	2 (11,8)	2 (12,5)	4 (12,1)	
НВД, n (%)	7 (41,2)	14 (87,5)	21 (63,6)	0,010 <sup>2</sup>
Паренхиматозный датчик ВЧД, n (%)	1 (5,9)	1 (6,3)	2 (6,1)	1 <sup>2</sup>
Раневая ликворея, n (%)	12 (70,6)	9 (56,3)	21 (63,6)	0,481 <sup>2</sup>
ЦВК, n (%)	17 (100)	16 (100)	33 (100)	—
ИВЛ, сут, Me (диапазон)	36 (3–87)	41 (7–86)	40 (3–87)	0,986 <sup>1</sup>
Исходно тяжелое состояние (сопор/кома, вегетативное состояние), n (%)	3 (17,6)	7 (43,8)	10 (30,3)	0,103 <sup>2</sup>
Максимальный цитоз ликвора (клеток в камере), Me (диапазон)	27 904 (54–102400)	21 760 (200–102 400)	26 112 (54–102 400)	0,368 <sup>1</sup>
Минимальный коэффициент глюкоза ликвора/ глюкоза крови, Me	0,02	0,0	0,01	0,144 <sup>1</sup>
Гипонатриемия, n (%)	9 (52,9)	8 (50)	17 (51,5)	1 <sup>2</sup>
Максимальное количество лейкоцитов в крови в первые 3 сут АБМ, ·10 <sup>3</sup> /мкл, Me	13,0	18,4	15,9	0,066 <sup>1</sup>
Максимальное CRP, мг/л, Me	164	182	167	0,349 <sup>1</sup>
<i>A. baumannii</i> , резистентный к карбапенемам, n (%)	13 (76,5)	12 (75)	25 (75,8)	0,922 <sup>2</sup>
Ассоциация <i>A. baumannii</i> в ликворе, n (%)	5 (29,4)	5 (31,3)	10 (30,3)	0,909 <sup>2</sup>

Примечание. <sup>1</sup> — расчет проведен по U-критерию Манна—Уитни; <sup>2</sup> — по критерию Фишера. ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; ЧМТ — черепно-мозговая травма; НВД — наружный вентрикулярный дренаж; ВЧД — внутричерепное давление; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; АБМ — нозокомиальный менингит, вызванный *Acinetobacter baumannii*; CRP — С-реактивный белок.

**Характеристика штаммов *A. baumannii*, выделенных из ликвора.** Тестирование чувствительности выделенных из ликвора микроорганизмов к антимикробным препаратам проводилось согласно принятым EUCAST критериям определения чувствительности *Acinetobacter* spp. [15]. У всех 33 больных с АБМ определялась чувствительность ликворных штаммов *A. baumannii* к карбапенемам, у 18 пациентов определена чувствительность возбудителя к колистину, и у 23 — к тигециклину. У 25 (75,76%) из 33 пациентов *A. baumannii* обнаружена резистентность к карбапенемам (CPR) с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) более 16 мг/л.

К колистину *A. baumannii* были чувствительны 17 больных (МИК 0,5–2 мг/л), исключение составила 1 пациентка, имевшая в ликворе резистентные к колистину возбудители (МИК 16 мг/л). В отношении тигециклина EUCAST не установлен диапазон МИК ввиду недостатка имеющихся данных о лечении заболеваний, вызванных *A. baumannii*, с помощью данного антибиотика [15]. В 20 из 23 случаев ликворные штаммы *A. baumannii* чувствительны к тигециклину согласно показателям анализатора Vitek 2 (МИК 0,5–2 мг/л), в 3 случаях выявлена промежуточная чувствительность (МИК 4 мг/л). При сравнении летальности у пациентов с АБМ в зависимости от выделения CPR штаммов

*A. baumannii* статистически значимых различий не получено ( $p > 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ).

Длительность персистенции микроорганизма в ликворе оценивали в днях: за первый день принимали 1-й день роста патогена в пробе ликвора, за последний — 1-й день, когда в пробе ликвора отсутствовал рост *A. baumannii*. Длительность высева возбудителя из ликвора в группе АБМ составляла в среднем  $7,9 \pm 9$  сут; Me 5 (3; 8), диапазон 1–42. При сравнительном анализе длительности роста между группами больных с CPR АБМ и менингитом, вызванным чувствительными к карбапенемам *A. baumannii*, статистически значимых различий не выявлено. Таким образом, основными характеристиками штаммов *A. baumannii*, выделенных из ликвора, были резистентность к карбапенемам и чувствительность к колистину.

**Тактика лечения.** Всем пациентам с АБМ проводили системную антибактериальную терапию. Стартовая эмпирическая терапия во всех случаях представлена комбинацией карбапенемов (меропенем) и ванкомицина (2000 мг/сут) или линезолида (1200 мг/сут). Меропенем применяли в максимальной принятой суточной дозе (6,0 г) в виде пролонгированной 3-часовой инфузии. Через 3–4 дня, после получения данных о верификации возбудителя и его чувствительности к антибиотикам, прово-

**Таблица 2.** Распределение пациентов с менингитами, вызванными *A. baumannii*, по тактике лечения и длительности высева *A. baumannii* в зависимости от исхода заболевания**Table 2.** Distribution of patients with *A. baumannii*-associated meningitis regarding treatment strategy and *A. baumannii* growth duration depending on the outcomes of disease

Показатель	Выжившие ( <i>n</i> = 17)	Умершие ( <i>n</i> = 16)	Всего ( <i>n</i> = 33)	<i>p</i>
<i>A. baumannii</i> , резистентные к карбапенемам, <i>n</i> (%)	13 (76,5)	12 (75)	25 (75,8)	0,922 <sup>2</sup>
Изолированная системная антибактериальная терапия, <i>n</i> (%)	5 (29,4)	10 (62,5)	15 (45,5)	
Комбинированная антибактериальная терапия (системная + введение в ликвор), <i>n</i> (%)	12 (70,6)	6 (37,5)	18 (54,5)	0,084 <sup>2</sup>
Сочетание карбапенемов с антибиотиками другого класса, <i>n</i> (%)	15 (88,2)	15 (93,8)	30 (90,9)	1 <sup>2</sup>
Длительность высева <i>A. baumannii</i> из ликвора, сутки, Ме (диапазон)	3 (1–16)	6 (1–42)	5 (1–42)	0,232 <sup>1</sup>

Примечание. <sup>1</sup> — расчет проведен по *U*-критерию Манна–Уитни; <sup>2</sup> — по критерию Фишера.

дили коррекцию терапии с учетом чувствительности *A. baumannii* к антимикробным препаратам. Целенаправленная терапия АБМ у всех 33 пациентов также включала меропенем. Комбинацию карбапенемов с антибиотиками другого класса системно применяли у 30 (91%) больных с учетом профиля чувствительности и клинической ситуации: с цефоперазоном–сульбактамом, амикацином, тигециклином. Антибиотики назначали только внутривенно 15 (45,5%) из 33 больных с АБМ. У 18 (54,5%) пациентов системную антибактериальную терапию сочетали с введением антибиотиков в ликвор: интравентрикулярно, при наличии дренажа в желудочковой системе, интракраниально при наличии люмбального дренажа или путем проведения регулярных люмбальных пункций. В ликворе у 14 из 18 больных обнаружены СРР *A. baumannii* (14 случаев), у 4 из 18 — чувствительные к карбапенемам штаммы. Решение о сочетании системной антибактериальной терапии и введении антибиотиков в ликвор принималось на основании консилиума специалистов с участием лечащих нейрохирургов, анестезиологов–реаниматологов и госпитального эпидемиолога. Значительную роль в принятии решения играли: профиль резистентности *A. baumannii* к карбапенемам, выраженность воспалительных изменений ликвора, уровень системных воспалительных маркеров крови, наличие сопутствующей органной дисфункции. Среди используемых для местной терапии антибиотиков превалировал коллистиметат натрия, его применяли у 13 из 18 больных; 3 пациентам в ликвор вводили амикацин, 2 — полимиксин В. Ориентировочные дозы препаратов для интравентрикулярного применения определяли на основании рекомендаций Американского общества инфекционных болезней (IDSA) [16, 17]. При сравнении длительности высева микроорганизма из ликвора в зависимости от способа введения антибиотиков не было статистически значимых различий между показателями у больных, получавших комбинированную терапию (сочетание системной антибактериальной терапии с введением антибиотиков в ликвор), и у пациентов, получавших антибиотики только внутривенно ( $p > 0,05$  по *U*-критерию Манна–Уитни). В группе больных ( $n=18$ ), получавших комбинированную терапию, умерли 6 (33,3%) человек, в группе ( $n=15$ ), получавших только внутривенную терапию, — 10 (66,7%) пациентов. Но статистически значимой разницы между этими величинами не было. При сравнении способа введения антибиотиков и исхода заболевания выяснено,

что в группе больных с отрицательным исходом чаще использовали внутривенную терапию, реже — ее комбинацию с введением антибактериальных препаратов в ликвор, однако статистически значимых различий в показателях также не получено. При сравнительном анализе длительности высева *A. baumannii* из ликвора в зависимости от исхода статистически значимых различий между показателями у выживших и умерших больных с АБМ также не было. Распределение пациентов с учетом способа введения антибиотиков, их комбинации, длительности высева *A. baumannii* из ликвора в зависимости от исхода НМ представлено в табл. 2.

Длительность терапии у пациентов с менингитом зависела от сроков стерилизации ликвора, динамики воспалительных маркеров ликвора, периферической крови, а также регресса клинических проявлений, и составляла в среднем  $22,8 \pm 15,2$  сут, Ме 24. При сравнении длительности лечения АБМ в зависимости от резистентности статистически значимых различий в показателях не выявлено: в случае СРР штаммов *A. baumannii* терапия продолжалась в среднем  $23,2 \pm 16,9$  сут, Ме 22, в случае чувствительных штаммов —  $21,5 \pm 8,7$  сут, Ме 25 сут.

## Обсуждение

Инфекции, вызванные *A. baumannii*, отличаются крайне высокой атрибутивной летальностью у пациентов ОРИТ. При менингитах данной этиологии после нейрохирургических вмешательств смертность может достигать 71% [3, 5, 18]. Мы получили показатель летальности 48%, что соответствует данным литературы и существенно превышает показатель летальности в целом по группе пациентов с НМ, полученный в нашем предыдущем исследовании, который составлял 29,2% [14]. Доля *A. baumannii* среди всех возбудителей нозокомиальных менингитов по годам за 6-летний период составила в среднем  $22,1 \pm 6,6\%$ . Пациенты с верифицированным АБМ характеризовались длительным пребыванием в ОРИТ (средняя продолжительность примерно 48 сут), Ме выживаемости в нашей выборке равна 59 сут. Манифестация АБМ сопровождалась, в первую очередь, выраженными воспалительными изменениями ликвора: высоким нейтрофильным цитозом, эпизодами значительного снижения глюкозы в ликворе вплоть до ее отсутствия у 45%, угнетением сознания до уровня оглушения и комы. Отмечены нарастание уровня системных воспалительных маркеров крови (общего лейкоцитоза, СРР) и разви-

тие гипонатриемии у 51,5% больных. Указанные критерии, по данным литературы, характерны для АМБ [4, 19]. При этом больные, находящиеся в ОРИТ, отличаются сложностью в верификации НМ, так как на фоне седации и проведения ИВЛ трудно оценивать динамику неврологического статуса, интерпретировать лихорадку и ряд воспалительных маркеров [19–21].

При сравнительном анализе данных обследования выживших и умерших пациентов у больных из группы впоследствии умерших исходно отмечены более выраженное нарушение сознания, снижение уровня глюкозы ликвора и нарастание уровня маркеров системной воспалительной реакции, однако указанные различия статистически не значимы, возможно, по причине небольшого количества наблюдений. В группе впоследствии умерших больных с АБМ НВД применяли статистически значимо чаще. По данным различных авторов, для развития АБМ характерны все установленные факторы риска развития НМ: ликворея, сопутствующая инфекция хирургической раны, большая продолжительность операций и необходимость повторного вмешательства, длительное НВД [4, 6, 14, 22].

Вместе с тем для оценки вклада каждого фактора риска в развитие АБМ необходимо сравнение с группой пациентов с НМ другой этиологии. У 75,76% больных с АБМ из ликвора выделены CPR штаммы *A. baumannii*, однако статистически значимого повышения летальности на этом фоне не было, что может быть связано с небольшим числом наблюдений или с наличием других факторов, влияющих на исход менингита. Стартовая терапия во всех случаях представлена комбинацией карбапенема (меропенема) и ванкомицина или линезолида в максимальной суточной дозе, что согласуется с рекомендациями по эмпирической терапии НМ [4, 6, 17, 23, 24]. Этиотропная терапия у всех пациентов сохраняла в своем составе антибиотик карбапенемового ряда, который в 3 случаях использовали в качестве монотерапии, а у 30 (91%) больных сочетали с введением цефоперазона сульбактама, амикацина, тигециклина. Статистически значимых различий в частоте неблагоприятного исхода АБМ при использовании системной монотерапии карбапенемом или его комбинации с другими антибиотиками не получено. Использование комбинированной внутривенной антибактериальной терапии считается наиболее адекватным и эффективным подходом для лечения тяжелых инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями, хотя наличие CPR штаммов существенно ограничивает арсенал антибактериальных средств [7, 12, 19, 25, 26]. У 54,5% системную антибактериальную терапию сочетали с введением антибиотиков в ликвор, чаще всего применяли колистимитат натрия (колистин). Дополнение системной антибактериальной терапии местным введением антибиотиков в ликвор, по данным литературы, позволяет достичь эффективной концентрации препарата в ЦНС [4, 12, 19, 27–31].

Инtrateкальное или интравентрикулярное применение антибиотиков принято как компонент антимикробной терапии на основании последних рекомендаций по лечению НМ [17, 23]. В нашем исследовании длительность высева микроорганизмов из ликвора не зависела от способа введения антибиотиков и составляла 5 сут (Ме). Ле-

тальность в группе больных, получавших комбинированную терапию АБМ, была в 2 раза ниже, чем у пациентов, получавших антибиотики только внутривенно. Но статистически значимых различий между этими величинами не было. В группе впоследствии умерших больных чаще использовали внутривенную антибактериальную терапию, реже — ее комбинацию с введением в ликвор, однако статистически значимых различий с показателями группы выживших пациентов не отмечено. Для подтверждения или опровержения этих результатов требуются дополнительные исследования и увеличение числа наблюдений. Длительность лечения составляла в среднем  $22,8 \pm 15,2$  сут, что соответствует последним рекомендациям по проведению терапии менингитов, вызванных грамотрицательными бактериями [17], и не зависела от CPR *A. baumannii*.

## Заключение

Нозокомиальные менингиты, вызванные *Acinetobacter baumannii*, являются причиной высокой атрибутивной летальности и длительного пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии. На первый план в диагностике нозокомиальных менингитов, вызванных *Acinetobacter baumannii*, у нейрореанимационных больных выходят выраженные воспалительные изменения в ликворе (высокий нейтрофильный цитоз, снижение уровня глюкозы в ликворе), лихорадка, а также угнетение сознания. Умершие впоследствии больные исходно имели более выраженные нарушения сознания, более значимое снижение уровня глюкозы в ликворе, большее нарастание уровня системных воспалительных маркеров крови, однако указанные различия с показателями выживших пациентов статистически незначимы, возможно, по причине небольшого числа наблюдений. В группе умерших впоследствии больных менингитом, вызванным *Acinetobacter baumannii*, наружный вентрикулярный дренаж применяли статистически значимо чаще. Особенностью нозокомиальных менингитов, вызванных *Acinetobacter baumannii*, является высокая частота выявления резистентных к карбапенемам штаммов *Acinetobacter baumannii*, что обуславливает трудности в антибактериальной терапии. В лечебной тактике представляется целесообразной стартовая терапия с максимальной дозой карбапенемов, которую необходимо сохранять в составе последующей этиотропной антибактериальной терапии. Учитывая согласованное мнение экспертов, дополнение системной антибактериальной терапии введением антибиотиков интравентрикулярно или эндолумбально может быть использовано как компонент антимикробной терапии нозокомиальных менингитов, вызванных *Acinetobacter baumannii*. Для полноценной эрадикации *Acinetobacter baumannii* из ликвора необходимо продолжительное лечение.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. 27 February 2017. Available at: <https://www.who.int/en/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> Accessed January 09, 2019.
- Bassetti M, Ginocchio F, Mikulska M. New treatment options against gram-negative organisms. *Critical Care*. 2011;15(2):215. <https://doi.org/10.1186/cc9997>
- Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos II. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Critical Care*. 2006;10(2):R48. <https://doi.org/10.1186/cc4869>
- 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)
- Tuon FF, Penteado-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/10.1016/s1413-8670\(10\)70090-8](https://doi.org/10.1016/s1413-8670(10)70090-8)
- Shunlan Ni, Shanshan Li, Naibin Yang, Sainan Zhang, Danping Hu, Qian Li, Mingqin Lu. Post-neurosurgical meningitis caused by *Acinetobacter baumannii*: case series and review of the literature. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(11):21833-21838.
- Wong D, Nielsen TB, Bonomo RA, Pantapalangkoor P, Luna B, Spellberg B. Clinical and Pathophysiological Overview of *Acinetobacter* Infections: a Century of Challenges. *Clinical Microbiology Reviews*. 2016;30(1):409-447. <https://doi.org/10.1128/cmr.00058-16>
- Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: Emergence of a Successful Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*. 2008;21(3):538-582. <https://doi.org/10.1128/cmr.00058-07>
- Cascio A, Conti A, Sinardi L, Iaria C, Angileri FF, Stassi G. Post-neurosurgical multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis successfully treated with intrathecal colistin. A new case and a systematic review of the literature. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010;14(7):e572-e579. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.06.032>
- Бельский Д.В., Руднов В.А. Нозокомиальный менингит. *Клиническая микробиология, антимикробная химиотерапия*. 2011;13(2):149-157. Bel'skii DV, Rudnov VA. Nosocomial meningitis. *Klinicheskaya mikrobiologiya, antimikrobnaya khimioterapiya*. 2011;13(2):149-157. (In Russ.).
- Курдюмова Н.В., Данилов Г.В., Ершова О.Н., Савин И.А., Соколова Е.Ю., Александрова И.А., Шифрин М.А. Особенности развития внутрибольничных менингитов у пациентов отделения нейрореанимации. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2015;79(3):55-59. Kurdyumova NV, Danilov GV, Ershova ON, Savin IA, Sokolova EYu, Aleksandrova IA, Shifrin MA. Features of the course of nosocomial meningitis in patients of neurosurgical intensive care unit. *Voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2015;79(3):55-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/neiro201579355-59>
- Ng J, Gosbell IB, Kelly JA, Boyle MJ, Ferguson JK. Cure of multiresistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with intraventricular or intrathecal colistin: case series and literature review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;58(5):1078-1081. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl347>
- 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>
- Savin I, Ershova K, Kurdyumova N, Ershova O, Khomenko O, Danilov G, Shifrin M, Zelman V. Healthcare-associated ventriculitis and meningitis in a neuro-ICU: Incidence and risk factors selected by machine learning approach. *Journal of Critical Care*. 2018; 45:95-104. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.01.022>
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 2018. Available at: <http://www.eucast.org> Accessed January 09, 2019.
- 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>
- 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>
- Metan G, Alp E, Aygen B, Sumerkan B. *Acinetobacter baumannii* meningitis in post-neurosurgical patients: clinical outcome and impact of carbapenem resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007;60(1):197-199. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm181>
- Guardado RA, Blanco A, Asensi V, Perez F, Rial JC, Pintado V, Bustillo E, Lantero M, Tenza E, Alvarez M, Maradona JA, 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>
- 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>
- Beer R, Lackner P, Pfausler B, Schmutzhard E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *Journal of Neurology*. 2008;255(11):1617-1624. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0059-8>
- Siegmán-Igra Y, Bar-Yosef S, Gorea A, Avram J. Nosocomial *Acinetobacter* Meningitis Secondary to Invasive Procedures: Report of 25 Cases and Review. *Clinical Infectious Diseases*. 1993;17(5):843-849. <https://doi.org/10.1093/clinids/17.5.843>
- 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)
- Briggs S, Ellis-pegler 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>
- Michalopoulos A, Falagas ME. Treatment of *Acinetobacter* infections. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2010; 11(5):779-788. <https://doi.org/10.1517/14656561003596350>
- Vardakas KZ, Mavroudis AD, Georgiou M, Falagas ME. Intravenous colistin combination antimicrobial treatment vs. monotherapy: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2018;51(4):535-547. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.12.020>
- Di Paolo A, Gori G, Tascini C, Danesi R, Del Tacca M. Clinical Pharmacokinetics of Antibacterials in Cerebrospinal Fluid. *Clinical Pharmacokinetics*. 2013;52(7):511-542. <https://doi.org/10.1007/s00262-013-0062-9>
- 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>
- Shofty B, Neuberger A, Naffaa ME, Binawi T, Babitch T, Rappaport ZH. 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>
- Patel JA, Pacheco SM, Postelnick M, Sutton S. Prolonged triple therapy for persistent multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2011;68(16):1527-1531. <https://doi.org/10.2146/ajhp100234>
- Atkinson AJ. Intracerebroventricular drug administration. *Translational and Clinical Pharmacology. Korean Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics (KAMJE)*. 2017;25(3):117. <https://doi.org/10.12793/tcp.2017.25.3.117>

Поступила 22.01.19

Received 22.01.19

Принята к печати 25.06.19

Accepted 25.06.19