



# Критерии лабораторной диагностики нозокомиального менингита у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии. Опыт пятилетнего проспективного наблюдения

Н. В. КУРДЮМОВА, Д. Ю. УСАЧЕВ, И. А. САВИН, О. Н. ЕРШОВА, О. А. ГАДЖИЕВА, М. А. ШИФРИН, Г. В. ДАНИЛОВ, А. И. БУРОВ

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко, Москва, РФ

РЕЗЮМЕ

Нозокомиальный менингит (НМ) является одной из ведущих проблем в нейрохирургии в связи с высоким уровнем летальности и инвалидизации.

**Цель:** определить референсные значения лабораторных показателей в диагностике НМ у нейрохирургических пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

**Результаты.** Частота развития НМ у нейрохирургических пациентов в ОРИТ составила 8,4 (95%-ный ДИ 6,8–10,0) на 100 больных. Доминирующими возбудителями НМ являлись: коагулазонегативные стафилококки, *A. baumannii* и *K. pneumoniae*. Оценка лейкоцитоза, С-реактивного белка и прокальцитонина в крови выявила повышение их уровня у пациентов с инфекционными осложнениями других систем независимо от наличия НМ. Эпизоды гипонатриемии и повышения температуры тела  $\geq 38,0^\circ\text{C}$  встречались статистически значимо чаще у пациентов с НМ. Изменения цитоза ликвора, концентраций глюкозы в ликворе, лактата в ликворе, а также соотношения концентраций глюкозы в ликворе к глюкозе в крови (коэффициента  $\text{CSF}/\text{S}_{\text{glu}}$ ) могут служить достоверными критериями в диагностике НМ.

**Выводы.** Диагноз НМ наиболее вероятен: при повышении цитоза ликвора  $> 65$  клеток в 1 мкл, лактата в ликворе  $> 4,2$  ммоль/л; снижении концентрации глюкозы в ликворе  $< 2,6$  ммоль/л, коэффициента  $\text{CSF}/\text{S}_{\text{glu}} < 0,45$ .

**Ключевые слова:** нозокомиальный менингит, критерии диагностики, нейрохирургия, отделение реанимации

**Для цитирования:** Курдюмова Н. В., Усачев Д. Ю., Савин И. А., Ершова О. Н., Гаджиева О. А., Шифрин М. А., Данилов Г. В., Буров А. И. Критерии лабораторной диагностики нозокомиального менингита у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии. Опыт пятилетнего проспективного наблюдения // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 5. – С. 47-56. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-5-47-56

## Nosocomial Meningitis Laboratory Criteria in ICU Patients: 5-Year Surveillance

N. V. KURDYUMOVA, D. YU. USACHEV, I. A. SAVIN, O. N. ERSHOVA, O. A. GADZHIEVA, M. A. SHIFRIN, G. V. DANILOV, A. I. BUROV

National Medical Research Center of Neurosurgery Named after Ac. N. N. Burdenko, Moscow, Russia

ABSTRACT

**Introduction.** Nosocomial meningitis (NM) is one of the leading complications in neurosurgery due to high mortality and disability rates.

**Objective.** The study was aimed to determine the reference values of laboratory parameters to diagnose NM in neurosurgical patients in the intensive care unit (ICU).

**Results.** The incidence of NM in neurosurgical patients in ICU was 8.4 (95% CI 6.8–10.0) per 100 patients. The dominant microbial agents of NM were coagulase-negative staphylococci, *A. baumannii*, and *K. pneumoniae*. We revealed the increase in leukocytosis, C-reactive protein, and blood procalcitonin in patients with infectious complications of other systems, regardless of NM presence. Episodes of hyponatremia and an increase in body temperature  $\geq 38.0$  occurred significantly more often in patients with NM. Changes in cerebrospinal fluid (CSF) cytosis, glucose, lactate, and the CSF/blood glucose ratio can serve as reliable criteria in the NM diagnosis.

**Conclusions.** The diagnosis of NM is most likely when the increase in CSF cytosis  $> 65$  cells/ $\mu\text{L}$ , CSF lactate  $> 4.2$  mmol/L is observed, the decrease in the CSF glucose  $< 2.6$  mmol, and CSF/blood glucose ratio  $< 0.45$  is found.

**Key words:** nosocomial meningitis, diagnostic criteria, neurosurgery, ICU

**For citations:** Kurdyumova N.V., Usachev D.Yu., Savin I.A., Ershova O. N., Gadzhieva O.A., Shifrin M.A., Danilov G.V., Burov A.I. Nosocomial meningitis laboratory criteria in ICU patients: 5-year surveillance. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 5, P. 47-56. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-5-47-56

Для корреспонденции:

Курдюмова Наталья Вячеславовна  
E-mail: NKurdumova@nsi.ru

Correspondence:

Natalia V. Kurdyumova  
Email: NKurdumova@nsi.ru

Нозокомиальный менингит (НМ) является одной из ведущих клинических проблем в нейрохирургии в связи с высоким уровнем летальности и инвалидизации [12, 46, 50]. Ранняя диагностика существенно влияет на исход лечения НМ [8, 48]. На данный момент отсутствуют единые подходы к диагностике НМ и не описаны патогномичные изменения лабораторных показателей, характерные для микробного поражения центральной нервной системы (ЦНС) [1, 9, 45].

**Цель:** определить референсные значения лабораторных показателей в диагностике НМ у пациентов

с нейрохирургической патологией в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

### Материал и методы

Работа основана на проспективном мониторинговом наблюдении. В анализ включали всех нейрохирургических пациентов, удовлетворяющих следующим условиям: поступление в ОРИТ с 01.10.2010 г.; госпитализация в ОРИТ на 48 ч и более. Для выявления наблюдений, осложненных развитием НМ, использовали стандартные определения случаев,

разработанные Центрами по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) [18]. В качестве лабораторных критериев диагностики НМ оценивали: системные воспалительные маркеры в крови [лейкоциты, С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ)], количество лейкоцитов в ликворе (цитоз ликвора), концентрацию глюкозы в ликворе, соотношение концентраций глюкозы в ликворе к глюкозе в крови (коэффициент  $CSF/S_{glu}$ ), концентрацию лактата в ликворе, динамику температурной реакции, частоту развития гипонатриемии.

В исследовании участвовало 2 140 пациентов, которые были разделены на две группы. Группа НМ1 включала 180 случаев подтвержденного менингита, 22 случая вероятного менингита (диагноз НМ не был подтвержден в течение 3–4 дней) и 6 случаев «внешнего» менингита (пациент госпитализировался в НМИЦ нейрохирургии с диагнозом НМ); всего 208 случаев. Остальные 1 932 случая составили группу НМ0. В этих группах сравнивались ежедневные распределения различных лабораторных показателей.

Для анализа влияния инфекционных заболеваний другой локализации сформировали дополнительные группы: группа «МНГ+, Инф+» (143 случая) состояла из пациентов с подтвержденным диагнозом НМ и наличием инфекций других систем; группа «МНГ+, Инф-» (43 случая) – из пациентов с подтвержденным диагнозом НМ и отсутствием инфекций других систем. Аналогичным образом были сформированы группы «МНГ-, Инф-» (1 195 случаев) и «МНГ-, Инф+» (759 случаев). Сравнение в этих группах проводилось на основе анализа экстремальных значений показателей за все время пребывания пациента в ОРИТ.

Для оценки возможности использования отдельных лабораторных показателей как маркеров НМ использовали два разных подхода. При исследовании системных воспалительных маркеров в крови, частоты развития гипонатриемии применяли стандартные референсные значения, использующиеся в лабораторной диагностике. При анализе лабораторных показателей ликвора определяли пороговые значения, оптимальные для исследуемой когорты пациентов. Полученные пороговые значения сравнивали со стандартными референсными значениями.

Для каждого показателя строили две интегральные функции распределения: функция  $F+(x)$  на группе НМ1,  $F-(x)$  на группе НМ0. За пороговое значение принимали такое значение  $x_0$ , для которого максимальна разность  $F-(x)-F+(x)$ . Это эквивалентно поиску такого значения  $x$ , что при дискретизации показателя по порогу  $x$  сумма чувствительности и специфичности будет максимальна. Этот метод в точности совпадает с поиском пороговых значений с помощью ROC-кривых.

Проверку статистических гипотез о различиях в распределении непрерывных случайных величин

проводили с использованием критерия Манна – Уитни. Различия в распределении категориальных величин оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  и точного теста Фишера. Нулевую гипотезу отклоняли на уровне статистической значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Частота развития НМ у пациентов с нейрохирургической патологией в ОРИТ составила 8,4 (95%-ный ДИ 6,8–10,0) на 100 пациентов.

### 1. Выявление патогена в ликворе

Рост патогенов из ликвора получен у 113 пациентов из 180 (62,8%), всего идентифицировано 133 различных штамма. Дополнительно к бактериологическому методу в 20 случаях ликвор исследован с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Из них в 15 случаях выявлены маркеры возбудителей бактериальной инфекции, причем в 7 пробах ДНК бактерий была обнаружена первично, когда отсутствовал рост патогенов в ликворе при классическом бактериологическом посеве. Ведущими возбудителями НМ являлись: коагулазонегативные стафилококки (*CoNSt*) (31,4%), *Acinetobacter baumannii* (18,6%) и *Klebsiella pneumoniae* (17,1%).

### 2. Анализ системных воспалительных маркеров в крови у пациентов с НМ и без НМ

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

Уровень лейкоцитов в крови оценивали по двум градациям: повышение при количестве  $> 10,0$  тыс/мм<sup>3</sup>, норма или снижение в остальных случаях. Всего проанализировано более 11 000 проб крови (табл. 1).

**Таблица 1. Распределение числа проб крови по уровню лейкоцитоза в группах с менингитом и без менингита**

*Table 1. Distribution of the number of blood samples by leukocytosis in the groups with and without meningitis*

Лейкоцитоз, тыс/мм <sup>3</sup>	НМ0	НМ1	Общий итог
$\leq 10,0$	3 566 (42,99%)	1 449 (51%)	5 015 (45,03%)
$> 10,0$	4 729 (57,01%)	1 392 (49%)	6 121 (54,97%)
Общий итог	8 295 (100%)	2 841 (100%)	11 136 (100%)

Из табл. 1 видно, что в группе пациентов с подтвержденным и вероятным менингитом (НМ1) повышенный уровень лейкоцитов в крови встречался реже, чем в группе НМ0, различия статистически значимы ( $p < 0,05$ , по критерию  $\chi^2$ ).

Анализ количества лейкоцитов в крови у пациентов с НМ и без НМ с учетом влияния инфекций других локализаций выявил значимые различия ( $p < 0,05$ , по критерию  $\chi^2$ ): наиболее часто высокий уровень лейкоцитоза ( $> 10,0$  тыс/мм<sup>3</sup>) встречался в группе пациентов с инфекционными осложнениями других систем независимо от наличия НМ (94,37 и 88,08%) (табл. 2).

**Таблица 2.** Распределение числа проб крови по уровню лейкоцитоза за весь период наблюдения в группах с НМ и без НМ с учетом инфекций других локализаций

Table 2. Distribution of the number of blood samples by the level of leukocytosis over the entire period of observation in the groups with and without NM with consideration infections of other localizations

Группы	Общий лейкоцитоз, тыс/мм <sup>3</sup>		Общий итог
	> 10,0	≤ 10,0	
МНГ-, Инф-	745 (81,24%)	172 (18,76%)	917 (100,00%)
МНГ-, Инф+	650 (88,08%)	88 (11,92%)	738 (100,00%)
МНГ+, Инф-	35 (87,50%)	5 (12,50%)	40 (100,00%)
МНГ+, Инф+	134 (94,37%)	8 (5,63%)	142 (100,00%)
Общий итог	1 564 (85,14%)	273 (14,86%)	1 837 (100,00%)

Сравнение между собой двух групп, при которых НМ являлся единственным источником инфекции и без инфекций вообще, не выявило значимых различий в распределении между уровнем лейкоцитоза в крови ( $p > 0,05$ , по критерию  $\chi^2$ ). Таким образом, повышение уровня лейкоцитов в крови >10,0 тыс/мм<sup>3</sup> обусловлено наличием инфекционных осложнений другой локализации и не может служить критерием в диагностике НМ.

**Анализ уровня СРБ в крови у пациентов с НМ и без НМ**

Все показатели СРБ были группированы в четыре категории, объединившие более 18 000 измерений (табл. 3).

**Таблица 3.** Распределение числа проб крови по уровню СРБ в группах с менингитом и без менингита

Table 3. Distribution of the number of blood samples by CRP in the groups with and without meningitis

СРБ, мг/л	НМ0	НМ1	Общий итог
< 5	1 432 (10,79%)	579 (11,92%)	2 011 (11,09%)
5–50	6 992 (53,1%)	2 656 (54,7%)	9 648 (53,21%)
51–100	2 938 (22,13%)	959 (19,75%)	3 897 (21,49%)
> 100	1 914 (14,42%)	662 (13,63%)	2 576 (14,21%)
Общий итог	13 276 (100%)	4 856 (100%)	18 132 (100%)

При сравнении распределений уровня СРБ в крови выявлены статистически значимые различия между группами пациентов НМ0 и НМ1 ( $p < 0,05$ , по критерию  $\chi^2$ ), высокие значения СРБ преобладали в группе пациентов без НМ.

Анализ в зависимости от наличия или отсутствия инфекций других локализаций показал, что наиболее часто пробы крови с высокими значениями СРБ (> 100 мг/л) регистрировали среди пациентов с инфекциями других локализаций независимо от наличия НМ ( $p < 0,01$ , по критерию  $\chi^2$ ). При сравнении распределения СРБ в группах: «МНГ+, Инф-» и «МНГ-, Инф-» статистически значимых различий не получено ( $p > 0,05$ , по критерию  $\chi^2$ ). Таким образом, повышение уровня СРБ в крови не может служить критерием в диагностике НМ.

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

Значения ПКТ были сгруппированы в зависимости от наличия или отсутствия системной бактериальной инфекции (БИ) в две группы: «инфекции нет или локальная БИ» со значениями ПКТ < 0,5 нг/мл, «системная БИ» со значениями ПКТ 0,5 нг/мл и выше. Сравнительный анализ ежедневных показателей ПКТ не выявил статистически значимых различий в распределении между пациентами с НМ и без менингита как в диапазоне значений «системной БИ», так и соответствующих локальной инфекции или ее отсутствию ( $p > 0,05$ , по критерию  $\chi^2$ ) (табл. 4).

**Таблица 4.** Распределение числа проб крови по уровню ПКТ в группах с менингитом и без менингита

Table 4. Distribution of the number of blood samples by PCT in the groups with and without meningitis

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

При сравнении групп пациентов «МНГ+, Инф+», «МНГ+, Инф-», «МНГ-, Инф-» и «МНГ-, Инф+» установлены статистически значимые различия в распределении показателей: чаще всего пробы крови с ПКТ, соответствующим системной БИ, встречались у пациентов с любыми инфекционными осложнениями, в том числе с НМ ( $p < 0,01$ , по критерию  $\chi^2$ ). Оценить распределение показателя в группах, где НМ являлся единственной инфекцией и без инфекций, вообще не удалось из-за малочисленности наблюдений. Таким образом, высокий уровень ПКТ в крови, соответствующий системной БИ, наиболее достоверно отражает наличие инфекций других локализаций и не может служить критерием в диагностике НМ.

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

Гипонатриемия фиксировалась при наличии хотя бы одного эпизода снижения уровня натрия в крови < 135 ммоль/л. При анализе уровня натрия в плазме крови в течение всего периода наблюдения, а также ежедневно, гипонатриемия встречалась статистически значимо чаще в группах пациентов с НМ ( $p < 0,01$ , по критерию  $\chi^2$ ). Таким образом, снижение уровня натрия в крови < 135 ммоль/л может служить дополнительным диагностическим критерием развития НМ.

**Анализ эпизодов гипертермии у пациентов с НМ и без НМ**

Гипертермия как дополнительный клинический маркер инфекционного процесса оценивалась по эпизодам повышения температуры тела  $\geq 38,0^\circ\text{C}$ .

Для каждого больного выбирали величину максимальной температуры тела за сутки. При сравнении распределения ежедневных эпизодов гипертермии по критерию  $\chi^2$  получены статистически значимые различия в показателях: в группе больных с менингитами (НМ1) эпизоды повышения температуры тела  $\geq 38,0^\circ\text{C}$  регистрировались чаще, чем в группе без менингитов (НМ0) (28,28 и 20,81% соответственно,  $p < 0,001$ ) (табл. 5).

**Таблица 5. Распределение ежедневных эпизодов гипертермии в группах с НМ и без НМ**

*Table 5. Distribution of daily episodes of hyperthermia in groups with and without NM*

Группы	Температура тела, max за сутки, °C		Общий итог
	$\geq 38,0$	$< 38,0$	
НМ0	3 511 (20,81%)	13 363 (79,19%)	16 874 (100%)
НМ1	1 664 (28,28%)	4 220 (71,72%)	5 884 (100%)
Общий итог	5 175 (22,74%)	17 583 (77,26%)	22 758 (100%)

Распределение эпизодов гипертермии в группах пациентов «МНГ+, Инф+», «МНГ+, Инф-», «МНГ-, Инф+» и «МНГ-, Инф-» показало, что температура  $\geq 38,0^\circ\text{C}$  наиболее часто встречалась у пациентов с НМ и инфекциями других систем (95,80%). Развитие менингита в отсутствие других очагов инфекции (группы «МНГ+, Инф-» и «МНГ-, Инф-») характеризовалось достоверно более частым повышением температуры тела  $\geq 38,0^\circ\text{C}$  (86,05 и 33,85% соответственно,  $p < 0,001$ , по критерию  $\chi^2$ ) (табл. 6).

Поэтому развитие у пациентов гипертермии  $\geq 38,0^\circ\text{C}$  может служить не только характерным признаком инфекционного процесса, но и важным диагностическим критерием НМ.

**Таблица 6. Распределение эпизодов максимальной температуры тела за время наблюдения в группах с НМ и без НМ с учетом инфекций других локализаций**

*Table 6. Distribution of episodes of maximal body temperature rises during the period of observation in groups with and without NM with consideration infections of other localizations*

Группы	Температура тела, max за сутки, °C		Общий итог
	$\geq 38,0$	$< 38,0$	
МНГ-, Инф-	261 (33,85%)	510 (66,15%)	771 (100%)
МНГ-, Инф+	575 (75,76%)	184 (24,24%)	759 (100%)
МНГ+, Инф-	37 (86,05%)	6 (13,95%)	43 (100%)
МНГ+, Инф+	137 (95,80%)	6 (4,20%)	143 (100%)
Общий итог	1 143 (59,72%)	771 (40,28%)	1 716 (100%)

Таким образом, повышение числа лейкоцитов, уровня СРБ, ПКТ в крови не является критерием в диагностике НМ, их повышение встречается у пациентов с инфекционными осложнениями других систем независимо от наличия менингита. Развитие у нейрохирургических пациентов эпизодов гипонатриемии и гипертермии  $\geq 38,0^\circ\text{C}$  может служить

дополнительным диагностическим критерием при подозрении на НМ.

### 3. Анализ воспалительных изменений ликвора у пациентов с НМ и без НМ

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

Диапазон цитоза ликвора составил от 0 до 102 400 клеток (мкл) в обеих группах. Всего проанализировано 3 224 ликворных пробы. При сравнении распределений значений цитоза ликвора в группах НМ0 и НМ1 получено, что максимальная разница между распределениями достигается при величине порога в 65 клеток (см. раздел «Материал и методы»), которая была принята в качестве нового референсного значения цитоза ликвора на нашем контингенте больных.

Выявлено, что число проб ликвора с цитозом  $> 65$  клеток было статистически значимо выше в группе пациентов с менингитом (НМ1) по сравнению с пациентами без НМ (НМ0) (63,23 и 38,04%,  $p < 0,001$ , по критерию  $\chi^2$ ) (табл. 7).

**Таблица 7. Распределение числа проб ликвора по значению цитоза в группах с менингитом и без менингита**

*Table 7. Distribution of the number of cerebrospinal fluid samples by cytositis values in the groups with and without meningitis*

Цитоз ликвора, кол-во клеток в мкл	НМ0	НМ1	Общий итог
$\leq 65$	803 (61,96%)	709 (36,77%)	1 512 (46,9%)
$> 65$	493 (38,04%)	1 219 (63,23%)	1 712 (53,1%)
Общий итог	1 296 (100%)	1 928 (100%)	3 224 (100%)

При анализе значений цитоза ликвора с учетом наличия инфекций других локализаций выявлено, что у пациентов с НМ повышение количества лейкоцитов ликвора встречалось статистически значимо чаще независимо от наличия у них инфекций других локализаций (группы «МНГ+, Инф+», «МНГ+, Инф-») по сравнению с пациентами без менингита ( $p < 0,001$ , по критерию  $\chi^2$ ). Таким образом, повышение количества лейкоцитов в ликворе  $> 65$  клеток в 1 мкл может служить специфическим критерием в диагностике НМ. Присутствие инфекций других локализаций не оказывает значимого влияния на увеличение цитоза ликвора.

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

За точку отсчета первоначально выбрана концентрация глюкозы в ликворе 2,2 ммоль/л. Из табл. 8 видно, что снижение глюкозы ликвора  $< 2,2$  ммоль/л (гипогликоррагия) встречалось достоверно чаще в группе НМ1 по сравнению с группой НМ0 (50,04 и 12,11%,  $p < 0,001$ , по критерию  $\chi^2$ ).

При определении референсного значения концентрации глюкозы в ликворе по вышеописанной методике установлено, что сумма чувствительности и специфичности данного показателя максимальна

**Таблица 8. Распределение числа проб ликвора по концентрации глюкозы в группах с НМ и без НМ**

*Table 8. Distribution of the number of cerebrospinal fluid samples by glucose concentration in groups with and without NM*

Группы	Глюкоза ликвора, ммоль/л		Общий итог
	< 2,2	≥ 2,2	
НМ0	261 (12,11%)	1 895 (87,89%)	2 156 (100%)
НМ1	635 (50,04%)	634 (49,96%)	1 269 (100%)
Общий итог	896 (26,16%)	2 529 (73,84%)	3 425 (100%)

при выборе порога 2,6 ммоль/л, что делает его более значимым в диагностике НМ (табл. 9), поэтому концентрация глюкозы в ликворе в 2,6 ммоль/л была принята в качестве референсного значения в представленном исследовании.

**Таблица 9. Распределение числа проб ликвора по концентрации глюкозы в группах с НМ и без НМ**

*Table 9. Distribution of the number of cerebrospinal fluid samples by glucose concentration in groups with and without NM*

Группы	Глюкоза ликвора, ммоль/л		Общий итог
	< 2,6	≥ 2,6	
НМ0	427 (19,81%)	1 729 (80,19%)	2 156 (100%)
НМ1	765 (60,28%)	504 (39,72%)	1 269 (100%)
Общий итог	896 (34,80%)	2 529 (65,20%)	3 425 (100%)

При сравнительном анализе концентрации глюкозы в ликворе за весь период наблюдения в зависимости от верификации диагноза менингита за точку отсчета выбрана именно эта величина (2,6 ммоль/л). Получены те же закономерности, что и в предыдущей выборке: у пациентов с НМ снижение содержания глюкозы в ликворе < 2,6 ммоль/л отмечалось статистически значимо чаще, чем у пациентов без НМ ( $p < 0,001$ , по критерию  $\chi^2$ ). При сравнении концентрации глюкозы в ликворе за весь период наблюдения с позиций наличия инфекций других локализаций выявлено, что наиболее часто снижение уровня глюкозы в ликворе < 2,6 ммоль/л отмечалось у пациентов с НМ независимо от дополнительных очагов инфекции ( $p < 0,001$ , по критерию  $\chi^2$ ).

**Анализ соотношения концентраций глюкозы в ликворе к глюкозе в крови (коэффициента  $CSF/S_{Glu}$ ) и концентрации лактата в ликворе у пациентов с НМ и без НМ**

Аналогичным образом проведен анализ остальных показателей биохимии ликвора. Для оценки коэффициента  $CSF/S_{Glu}$  проанализировано 3 286 парных проб кровь/ликвор, взятых в один день с минимальным временным интервалом. На первом этапе за пограничную величину принят коэффициент, равный 0,4. Далее на основании сравнений распределений значений коэффициента  $CSF/S_{Glu}$  в группах пациентов с НМ и без НМ получено, что максимальные различия в распределениях достигаются при величине коэффициента в 0,45. Проведен-

ный анализ показал, что количество проб ликвора с низким коэффициентом  $CSF/S_{Glu}$  регистрировалось статистически значимо чаще в группе пациентов с НМ по сравнению с группой без НМ ( $p < 0,001$ , по критерию  $\chi^2$ ). Таким образом, в нашей серии наблюдений диагноз НМ был более вероятен при величине соотношения концентрации глюкозы в ликворе к глюкозе в крови < 0,45.

За верхнюю границу нормы концентрации лактата в ликворе первоначально выбран показатель 2,4 ммоль/л: количество проб ликвора с высокой концентрацией лактата было статистически значимо выше в группе пациентов с НМ ( $p < 0,001$ , по критерию  $\chi^2$ ). На следующем этапе анализа получено, что максимальные различия в распределениях достигаются при величине порога концентрации лактата в ликворе 4,2 ммоль/л. В нашей серии наблюдений у пациентов более показательным в отношении критерия НМ оказалось повышение лактата в ликворе > 4,2 ммоль/л. При сравнении коэффициента  $CSF/S_{Glu}$  и концентрации лактата в ликворе с учетом наличия инфекций других локализаций выявлено, что достоверное изменение показателей наиболее часто отмечалось у пациентов с менингитами независимо от наличия инфекций других систем: в группах «МНГ+, Инф+» и «МНГ+, Инф-» по сравнению с пациентами без НМ ( $p < 0,001$ , по критерию  $\chi^2$ ).

Таким образом, в результате оценки параметров ликвора (цитоза ликвора, концентраций глюкозы в ликворе, лактата в ликворе, а также соотношения концентраций глюкозы в ликворе к глюкозе в крови) показано, что все они могут служить достоверными критериями в диагностике НМ. Присутствие инфекций других локализаций не оказывает значимого влияния на показатели ликвора. По нашим данным, диагноз НМ вероятен: при цитозе ликвора > 65 клеток в 1 мкл, концентрации глюкозы в ликворе < 2,6 ммоль/л, концентрации лактата в ликворе > 4,2 ммоль/л, величине коэффициента  $CSF/S_{Glu} < 0,45$ .

**Обсуждение**

Бактериологический посев ликвора считается золотым стандартом в диагностике НМ, однако существует вероятность ложнопозитивных и ложнонегативных результатов [7, 36]. Согласно определениям центров CDC, менингиты должны иметь либо высеv патогена из ликвора, либо сочетание клинических и лабораторных признаков воспалительной реакции в ликворе [18]. С этого момента начинаются существенные расхождения в литературе в вопросах практического применения этих критериев. Большинство исследователей придерживаются необходимости выявления возбудителя в ликворе для диагностики НМ [15, 19, 25, 32, 39] что, по нашему мнению, может снижать показатель заболеваемости. Частота выявления позитивной культуры ликвора составляет от 10,4–24,8% [10, 49] до 96% [29]. Есть данные, что

использование антимикробной терапии до забора образца ликвора снижает частоту выявления возбудителя [20, 36]. В последние годы в диагностике менингитов успешно используется метод ПЦР ликвора [40, 44], хотя доступность этого метода ограничена. В нашем исследовании этиология менингитов по результатам бактериологического посева ликвора установлена в 62,8% случаев, в 3,9% случаев ДНК бактерий в ликворе обнаружены методом ПЦР. Доминирующими возбудителями НМ являлись: коагулазонегативные стафилококки, *Acinetobacter baumannii* и *Klebsiella pneumoniae*. Это согласуется с мировой тенденцией последних лет по неуклонному росту резистентных внутрибольничных штаммов в первую очередь грамотрицательных возбудителей [3, 17, 26, 30, 31].

Считается, что в большинстве случаев клинические признаки, а также воспалительные изменения крови уступают по значимости методам исследования ликвора и не должны использоваться в качестве изолированных диагностических критериев при верификации НМ [5, 7, 45]. В нашем исследовании эпизоды повышения температуры тела  $\geq 38,0^\circ\text{C}$  встречались статистически значимо чаще у пациентов с подтвержденным менингитом, соответствуя работам, выделяющим лихорадку как характерный признак развития НМ [22, 42]. Оценка лейкоцитоза, СРБ и ПКТ в крови не показала достоверного повышения их уровня в группе пациентов с НМ по сравнению с группой без менингита. Повышение уровня указанных маркеров встречалось у пациентов с инфекционными осложнениями других систем независимо от наличия НМ. По данным литературы, развитие менингита сопровождается повышением количества лейкоцитов в крови, СРБ, а также прокальцитонина в крови [36, 45], однако их интерпретация затруднена по причине неспецифичности [7, 21, 25, 33]. В литературе имеются сведения о развитии гипонатриемии при различных патологиях ЦНС: бактериальном внебольничном менингите [6, 28, 37], субарахноидальном кровоизлиянии, черепно-мозговой травме, спинальной хирургии, хирургии диэнцефальной области [2, 27]. Причины развития этого процесса остаются неясны [27], и детальный анализ возникновения гипонатриемии на фоне НМ в литературе практически отсутствует [6]. В данном исследовании мы получили убедительные данные о преобладании эпизодов гипонатриемии в группе пациентов с НМ, тем самым предложив ее в качестве дополнительного диагностического критерия.

В качестве оценки ликвора мы проанализировали: количество лейкоцитов в ликворе (цитоз ликвора), концентрацию глюкозы в ликворе, соотношение концентраций глюкозы в ликворе к глюкозе в крови (коэффициент  $\text{CSF}/\text{S}_{\text{Glu}}$ ), а также концентрацию лактата в ликворе. Вышеуказанные характеристики ликвора считаются большинством авторов наиболее показательными [11, 14, 22, 24, 25, 34, 41, 43, 45, 50]. В нашей работе доказано, что цитоз ликвора, концентрация глюкозы и лактата

в ликворе, а также коэффициент  $\text{CSF}/\text{S}_{\text{Glu}}$  могут служить надежными критериями в диагностике НМ. Все проанализированные показатели ликвора имели характерные достоверные изменения у пациентов с НМ при оценке ежедневных распределений значений. Присутствие инфекций других локализаций не оказывало значимого влияния на показатели ликвора, причем подобный анализ в других работах не проводился. Для всех параметров ликвора были определены новые референсные значения показателей, которые оказались более полезны в диагностике НМ у пациентов с нейрохирургической патологией. По нашим данным, в качестве диагностических критериев можно рассматривать: концентрацию глюкозы в ликворе  $< 2,6$  ммоль/л, концентрацию лактата в ликворе  $> 4,2$  ммоль/л, коэффициент  $\text{CSF}/\text{S}_{\text{Glu}} < 0,45$ . Приводимые в литературе границы показателей ликвора варьируют, и разные авторы предлагают использовать различные значения в качестве своеобразной точки принятия решения о назначении эмпирической антибактериальной терапии НМ [9, 11, 13, 16, 20, 24, 34, 45, 50].

В настоящее время результаты значительного количества исследований показали неоднозначную прогностическую и диагностическую ценность принятых критериев НМ [33, 35, 45]. Считается, что одним из наиболее надежных показателей, подтверждающих его бактериальную этиологию, является гипогликокорхия [45, 47]. В отличие от других маркеров, в послеоперационном периоде гипогликокорхия при отсутствии менингита встречается крайне редко [23]. Сложность в интерпретации цитоза ликвора заключается в отсутствии четких границ нормы, в возможности минимального клеточного ответа на ранних стадиях инфекции, а также в возникновении в раннем послеоперационном периоде в качестве реакции на удаление опухоли. Оценка количества лейкоцитов в ликворе особенно затруднена у пациентов, перенесших кровоизлияние [4, 47]. Все это делает его низкочувствительным и низкоспецифичным критерием [25, 35, 47]. Повышение концентрации лактата в ликворе также не является высокоспецифичным критерием НМ, оно наблюдается при многих неврологических заболеваниях, в частности при злокачественных опухолях головного мозга (глиобластомах) и церебральных метастазах [43]. Поэтому ценность оценки показателей ликвора существенно возрастает в случае направленного исследования, при подозрении на НМ [13, 20, 24, 34]. И, безусловно, не существует единственного достоверного диагностического и прогностического показателя среди наиболее часто исследуемых параметров ликвора [9, 38], как, впрочем, и среди их комбинаций [20, 35].

## Выводы

1. Для верификации диагноза НМ обязательным условием является динамическая оценка ликвора. По нашим данным, НМ наиболее вероятен: при повы-

шении цитолиза ликвора > 65 клеток в 1 мкл, лактата в ликворе > 4,2 ммоль/л; снижении концентрации глюкозы < 2,6 ммоль/л, соотношения концентраций глюкозы в ликворе к глюкозе в крови < 0,45.

2. Получение культуры из ликвора считается золотым стандартом для диагностики, однако ценность этого критерия может значительно снижаться на фоне проведения антибактериальной терапии.

3. Появление у нейрохирургических пациентов эпизодов гипонатриемии и гипертермии  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  является дополнительным критерием в диагностике НМ.

4. Повышение уровня лейкоцитов, СРБ и ПКТ в крови не должно использоваться в качестве изолированных диагностических маркеров при верификации НМ.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Бельский Д. В., Руднов В. А. Нозокомиальный менингит // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 2. – С. 149–157.
2. Adrogue H.J., Madias N.E. Hyponatremia // *N. Engl. J. Med.* – 2000 – Vol. 342, № 21. – P. 1581–1589. doi: 10.1056/NEJM200005253422107.
3. Bassetti M., Ginocchio F., Mikulska M. New treatment options against gram-negative organisms // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15, № 2. – P. 215–218. doi.org/10.1186/cc9997.
4. Beer R., Lackner P., Pfausler B. et al. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients // *J. Neurol.* – 2008. – Vol. 255, № 11. – P. 1617–1624. doi:10.1007/s00415-008-0059-8.
5. Bota D.P., Lefranc F., Vilallobos H.R. et al. Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6-year experience // *J. Neurosurg.* – 2005. – Vol. 103, № 3. – P. 468–472. doi.org/10.3171/jns.2005.103.3.0468.
6. Brouwer M. C., van de Beek D., Heckenberg S. G. B. et al. Hyponatraemia in adults with community-acquired bacterial meningitis // *QJM.* – 2006. – Vol. 100, № 1. – P. 37–40. doi.org/10.1093/qjmed/hcl131.
7. Brouwer M. C., Tunkel A. R., van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2010. – Vol. 23, № 3. – P. 467–492. doi.org/10.1128/cmr.00070-09.
8. Brown J., de Louvois R., Bayston P. E. M. The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculitis // *Brit. J. Neurosurg.* – 2000. – Vol. 14, № 1. – P. 7–12. doi.org/10.1080/02688690042834.
9. Busl K. M., Bleck T. P. Bacterial infections of the central nervous system // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 2013. – Vol. 15, № 6. – P. 612–630. doi.org/10.1007/s11908-013-0384-7.
10. Chen C., Zhang B., Yu S. et al. The incidence and risk factors of meningitis after major craniotomy in china: a retrospective cohort study // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 7. – P. e101961. doi.org/10.1371/journal.pone.0101961.
11. Deisenhammer F., Bartos A., Egg R. et al. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force // *Eur. J. Neurol.* – 2006. – Vol. 13, № 9. – P. 913–922. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01493.x.
12. Falagas M.E., Bliziotis I. A., Siempos I.I. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies // *Crit. Care Springer Nature.* – 2006. – Vol. 10, № 2. – P. 48. doi.org/10.1186/cc4869.
13. Grille P., Torres J., Porcires F. et al. Value of cerebrospinal fluid lactate for the diagnosis of bacterial meningitis in postoperative neurosurgical patients // *Neurocirugía.* – 2012. – Vol. 23, № 4. – P. 131–135. doi:10.1016/j.neucir.2011.11.005.
14. Guerra-Romero L., Taauber M. G., Fournier M. A. et al. Lactate and glucose concentrations in brain interstitial fluid, cerebrospinal fluid, and serum during experimental pneumococcal meningitis // *J. Infect. Dis.* – 1992. – Vol. 166, № 3. – P. 546–550. doi.org/10.1093/infdis/166.3.546.
15. Hagel S., Bruns T., Pletz M. W. et al. External ventricular drain infections: risk factors and outcome // *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* – 2014. – P. 1–6. doi:10.1155/2014/708531.
16. Hegen H., Auer M., Deisenhammer F. Serum glucose adjusted cut-off values for normal cerebrospinal fluid/serum glucose ratio: implications for clinical practice // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2014. – Vol. 52, № 9. – P. 1335–1340. doi:10.1515/cclm-2014-0077.

1. Belskiy D.V., Rudnov V.A. Nosocomial meningitis. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*, 2011, vol. 13, no. 2, pp. 149–157. (In Russ.)
2. Adrogue H.J., Madias N.E. Hyponatremia. *N. Engl. J. Med.*, 2000, vol. 342, no. 21, pp. 1581–1589. doi: 10.1056/NEJM200005253422107.
3. Bassetti M., Ginocchio F., Mikulska M. New treatment options against gram-negative organisms. *Crit. Care*, 2011, vol. 15, no. 2, pp. 215–218. doi.org/10.1186/cc9997.
4. Beer R., Lackner P., Pfausler B. et al. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J. Neurol.*, 2008, vol. 255, no. 11, pp. 1617–1624. doi:10.1007/s00415-008-0059-8.
5. Bota D.P., Lefranc F., Vilallobos H.R. et al. Ventriculostomy-related infections in critically ill patients: a 6-year experience. *J. Neurosurg.*, 2005, vol. 103, no. 3, pp. 468–472. doi.org/10.3171/jns.2005.103.3.0468.
6. Brouwer M.C., van de Beek D., Heckenberg S.G.B. et al. Hyponatraemia in adults with community-acquired bacterial meningitis. *QJM*, 2006, vol. 100, no. 1, pp. 37–40. doi.org/10.1093/qjmed/hcl131.
7. Brouwer M.C., Tunkel A.R., van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2010, vol. 23, no. 3, pp. 467–492. doi.org/10.1128/cmr.00070-09.
8. Brown J., de Louvois R., Bayston P.E.M. The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculitis. *Brit. J. Neurosurg.*, 2000, vol. 14, no. 1, pp. 7–12. doi.org/10.1080/02688690042834.
9. Busl K.M., Bleck T.P. Bacterial infections of the central nervous system. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, 2013, vol. 15, no. 6, pp. 612–630. doi.org/10.1007/s11908-013-0384-7.
10. Chen C., Zhang B., Yu S. et al. The incidence and risk factors of meningitis after major craniotomy in china: a retrospective cohort study. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 7, pp. e101961. doi.org/10.1371/journal.pone.0101961.
11. Deisenhammer F., Bartos A., Egg R. et al. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.*, 2006, vol. 13, no. 9, pp. 913–922. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01493.x.
12. Falagas M.E., Bliziotis I.A., Siempos I.I. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Crit. Care Springer Nature*, 2006, vol. 10, no. 2, pp. 48. doi.org/10.1186/cc4869.
13. Grille P., Torres J., Porcires F. et al. Value of cerebrospinal fluid lactate for the diagnosis of bacterial meningitis in postoperative neurosurgical patients. *Neurocirugía*, 2012, vol. 23, no. 4, pp. 131–135. doi:10.1016/j.neucir.2011.11.005.
14. Guerra-Romero L., Taauber M.G., Fournier M.A. et al. Lactate and glucose concentrations in brain interstitial fluid, cerebrospinal fluid, and serum during experimental pneumococcal meningitis. *J. Infect. Dis.*, 1992, vol. 166, no. 3, pp. 546–550. doi.org/10.1093/infdis/166.3.546.
15. Hagel S., Bruns T., Pletz M.W. et al. External Ventricular Drain Infections: Risk Factors and Outcome. *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.*, 2014, pp. 1–6. doi:10.1155/2014/708531.
16. Hegen H., Auer M., Deisenhammer F. Serum glucose adjusted cut-off values for normal cerebrospinal fluid/serum glucose ratio: implications for clinical practice. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2014, vol. 52, no. 9, pp. 1335–1340. doi:10.1515/cclm-2014-0077.

17. Hirsch E. B., Tam V. H. Detection and treatment options for Klebsiella pneumoniae carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2010. – Vol. 65, № 6. – P. 1119–1125. doi:10.1093/jac/dkq108.
18. Horan T. C., Andrus M., Dudeck M. A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting // *Amer. J. Infect. Control.* – 2008. – Vol. 36, № 5. – P. 309–332. doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002.
19. Lajcak M., Heidecke V., Haude K. H. et al. Infection rates of external ventricular drains are reduced by the use of silver-impregnated catheters // *Acta Neurochir.* – 2013. – Vol. 155, № 5. – P. 875–881. https://doi:10.1007/s00701-013-1637-9.
20. Leib S. L., Boscacci R., Gratzl O. et al. Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate level versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery // *Clin. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 29, № 1. – P. 69–74. doi:10.1086/520184.
21. Luyt C.-E., Bréchet N., Trouillet J.-L. et al. Antibiotic stewardship in the intensive care unit // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18, № 5. – P. 480–492. doi.org/10.1186/s13054-014-0480-6.
22. Mancebo J., Doming P., Blanch L. et al. Post-neurosurgical and spontaneous gram-negative bacillary meningitis in adults // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1986. – Vol. 18, № 6. – P. 533–538. doi:10.3109/00365548609021658.
23. Mangi R. J., Quhtliani R., Andriole V. T. Gram-negative bacillary meningitis // *Amer. J. Med.* – 1975. – Vol. 59, № 6. – P. 59. doi:10.1016/0002-9343(75)90487-8.
24. Maskin L. P., Capparelli F., Mora A. et al. Cerebrospinal fluid lactate in post-neurosurgical bacterial meningitis diagnosis // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2013. – Vol. 115, № 9. – P. 1820–1825. doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.05.034.
25. Mayhall C. G., Archer N. H., Lamb V. A. et al. Ventriculostomy-related infections // *N. Engl. J. Med.* – 1984. – Vol. 310, № 9. – P. 553–559. doi:10.1056/nejm198403013100903.
26. Michalopoulos A., Falagas M. E. Treatment of Acinetobacter infections // *Exp. Opin. Pharmacother.* – 2010. – Vol. 11, № 5. – P. 779–788. doi:10.1517/14656561003596350.
27. Møller K., Larsen F. S. The Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and fluid restriction in meningitis? How strong is the evidence? // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 33, № 1. – P. 13–26. doi:10.1080/003655401750064022.
28. Narotam P. K., Kemp M., Buck R. et al. Hyponatremic natriuretic syndrome in tuberculous meningitis // *Neurosurgery.* – 1994. – Vol. 34, № 6. – P. 982–988. doi: 10.1227/00006123-199406000-00005.
29. Palabiyikoglu I., Tekeli E., Cokca F. et al. Nosocomial meningitis in a university hospital between 1993 and 2002 // *J. Hosp. Infect.* – 2006. – Vol. 62, № 1. – P. 94–97. doi:10.1016/j.jhin.2005.06.010.
30. Prashanth K., Badrinath S. Nosocomial infections due to Acinetobacter species: Clinical findings, risk and prognostic factors // *Indian J. Med. Microbiol.* – 2006. – Vol. 24, № 1. – P. 39–43. doi:10.4103/0255-0857.19893.
31. Rice L. B. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria // *Amer. J. Infect. Control.* – 2006. – Vol. 34, № 5. – P. S11–S19. doi: 10.1016/j.ajic.2006.05.220.
32. Rivero-Garvía M., Márquez-Rivas J., Jiménez-Mejías M. E. et al. Reduction in external ventricular drain infection rate. Impact of a minimal handling protocol and antibiotic-impregnated catheters // *Acta Neurochir.* – 2010. – Vol. 153, № 3. – P. 647–651. doi:10.1007/s00701-010-0905-1.
33. Ross D., Rosegay H., Pons V. Differentiation of aseptic and bacterial meningitis in postoperative neurosurgical patients // *J. Neurosurg.* – 1988. – Vol. 69, № 5. – P. 669–674. doi:10.3171/jns.1988.69.5.0669.
34. Sakushima K., Hayashino Y., Kawaguchi T. et al. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: A meta-analysis // *J. Infect.* – 2011. – Vol. 62, № 4. – P. 255–262. doi:10.1016/j.jinf.2011.02.010.
35. Schade R. P., Schinkel J., Roelandse F. W. C. et al. Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis // *J. Neurosurg.* – 2006. – Vol. 104, № 1. – P. 101–108. https://doi:10.3171/jns.2006.104.1.101.
36. Schmutzhard E., Pfausler B. Acute infectious diseases // *Cerebrosp. Fluid Clin. Neurol.* – 2015. – P. 175–209. doi.org/10.1007/978-3-319-01225-4\_14.
37. Shann F., Germer S. Hyponatraemia associated with pneumonia or bacterial meningitis // *Arch. Dis. Child.* – 1985. – Vol. 60, № 10. – P. 963–966. doi:10.1136/adc.60.10.963.
38. Sormunen P., Kallio M. J. T., Kilpi T. et al. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children // *J. Pediatrics.* – 1999. – Vol. 134, № 6. – P. 725–729. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70288-x.
17. Hirsch E.B., Tam V.H. Detection and treatment options for Klebsiella pneumoniae carbapenemases (KPCs): an emerging cause of multidrug-resistant infection. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2010, vol. 65, no. 6, pp. 1119–1125. doi:10.1093/jac/dkq108.
18. Horan T.C., Andrus M., Dudeck M.A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Amer. J. Infect. Control*, 2008, vol. 36, no. 5, pp. 309–332. doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002.
19. Lajcak M., Heidecke V., Haude K.H. et al. Infection rates of external ventricular drains are reduced by the use of silver-impregnated catheters. *Acta Neurochir*, 2013, vol. 155, no. 5, pp. 875–881. https://doi:10.1007/s00701-013-1637-9.
20. Leib S.L., Boscacci R., Gratzl O. et al. Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate level versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clin. Infect. Dis.*, 1999, vol. 29, no. 1, pp. 69–74. doi:10.1086/520184.
21. Luyt C.E., Bréchet N., Trouillet J.L. et al. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit. Care*, 2014, vol. 18, no. 5, pp. 480–492. doi.org/10.1186/s13054-014-0480-6.
22. Mancebo J., Doming P., Blanch L. et al. Post-neurosurgical and spontaneous gram-negative bacillary meningitis in adults. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1986, vol. 18, no. 6, pp. 533–538. doi:10.3109/00365548609021658.
23. Mangi R.J., Quhtliani R., Andriole V.T. Gram-negative bacillary meningitis. *Amer. J. Med.*, 1975, vol. 59, no. 6, pp. 59. doi:10.1016/0002-9343(75)90487-8.
24. Maskin L.P., Capparelli F., Mora A. et al. Cerebrospinal fluid lactate in post-neurosurgical bacterial meningitis diagnosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 2013, vol. 115, no. 9, pp. 1820–1825. doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.05.034.
25. Mayhall C.G., Archer N.H., Lamb V.A. et al. Ventriculostomy-Related Infections. *N. Engl. J. Med.*, 1984, vol. 310, no. 9, pp. 553–559. doi:10.1056/nejm198403013100903.
26. Michalopoulos A., Falagas M.E. Treatment of Acinetobacter infections. *Exp. Opin. Pharmacother.*, 2010, vol. 11, no. 5, pp. 779–788. doi: 10.1517/14656561003596350.
27. Møller K., Larsen F.S. The Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and fluid restriction in meningitis? How strong is the evidence? *Scand. J. Infect. Dis.*, 2001, vol. 33, no. 1, pp. 13–26. doi:10.1080/003655401750064022.
28. Narotam P.K., Kemp M., Buck R. et al. Hyponatremic natriuretic syndrome in tuberculous meningitis. *Neurosurgery*, 1994, vol. 34, no. 6, pp. 982–988. doi: 10.1227/00006123-199406000-00005.
29. Palabiyikoglu I., Tekeli E., Cokca F. et al. Nosocomial meningitis in a university hospital between 1993 and 2002. *J. Hosp. Infect.*, 2006, vol. 62, no. 1, pp. 94–97. doi:10.1016/j.jhin.2005.06.010.
30. Prashanth K., Badrinath S. Nosocomial infections due to Acinetobacter species: Clinical findings, risk and prognostic factors. *Indian J. Med. Microbiol.*, 2006, vol. 24, no. 1, pp. 39–43. doi:10.4103/0255-0857.19893.
31. Rice L.B. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *Amer. J. Infect. Control*, 2006, vol. 34, no. 5, pp. S11–S19. doi: 10.1016/j.ajic.2006.05.220.
32. Rivero-Garvía M., Márquez-Rivas J., Jiménez-Mejías M.E. et al. Reduction in external ventricular drain infection rate. impact of a minimal handling protocol and antibiotic-impregnated catheters. *Acta Neurochir.*, 2010, vol. 153, no. 3, pp. 647–651. doi:10.1007/s00701-010-0905-1.
33. Ross D., Rosegay H., Pons V. Differentiation of aseptic and bacterial meningitis in postoperative neurosurgical patients. *J. Neurosurg.*, 1988, vol. 69, no. 5, pp. 669–674. doi:10.3171/jns.1988.69.5.0669.
34. Sakushima K., Hayashino Y., Kawaguchi T. et al. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: A meta-analysis. *J. Infect.*, 2011, vol. 62, no. 4, pp. 255–262. doi:10.1016/j.jinf.2011.02.010.
35. Schade R.P., Schinkel J., Roelandse F.W.C. et al. Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. *J. Neurosurg.*, 2006, vol. 104, no. 1, pp. 101–108. https://doi:10.3171/jns.2006.104.1.101.
36. Schmutzhard E., Pfausler B. Acute infectious diseases. *Cerebrosp. Fluid Clin. Neurol.*, 2015, pp. 175–209. doi.org/10.1007/978-3-319-01225-4\_14.
37. Shann F., Germer S. Hyponatraemia associated with pneumonia or bacterial meningitis. *Arch. Dis. Child.*, 1985, vol. 60, no. 10, pp. 963–966. doi:10.1136/adc.60.10.963.
38. Sormunen P., Kallio M.J. T., Kilpi T. et al. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram stain-negative bacterial meningitis from viral meningitis in children. *J. Pediatrics.*, 1999, vol. 134, no. 6, pp. 725–729. doi: 10.1016/s0022-3476(99)70288-x.

39. Srinivas D., Kumari V. H., Somanna S. et al. The incidence of postoperative meningitis in neurosurgery: An institutional experience // *Neurol. India.* – 2011. – Vol. 59, № 2. – P. 195–201. doi:10.4103/0028-3886.79136.
40. Steiner I., Schmutzhard E., Sellner J. et al. EFNS-ENS guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system // *Eur. J. Neurol.* – 2012. – Vol. 19, № 10. – P. 1278–1291. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03808.x.
41. Strik H., Nagel I. Cell count and staining // *Cerebrosp. Fluid Clin. Neurol.* – 2015. – P. 81–100. doi:10.1007/978-3-319-01225-4\_6.
42. Tang L.-M. Acute bacterial meningitis in adults: a hospital-based epidemiological study // *QJM, Oxford University Press.* – 1999. – Vol. 92, № 12. – P. 719–725. https://doi: 10.1093/qjmed/92.12.719.
43. Tumani H., Hegen H. Glucose and lactate // *Cerebrosp. Fluid Clin. Neurol.* – Springer Science, Business Media. – 2015. – P. 101–106. doi:10.1007/978-3-319-01225-4\_7.
44. Tunkel A. R., Hasbun R., Bhimraj A. et al. Infectious diseases society of america's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis // *Clin. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 64, № 6. – P. e34–e65. doi:10.1093/cid/ciw861.
45. Tunkel A. R., Hartman B. J., Kaplan S. L. et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 39, № 9. – P. 1267–1284. doi:10.1086/425368.
46. Tuon F. F., Penteado-Filho S. R., Amarante D. et al. Mortality rate in patients with nosocomial Acinetobacter meningitis from a Brazilian hospital // *Brazil. J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 14, № 5. – P. 437–440. doi.org/10.1590/s1413-86702010000500003.
47. Van de Beek D., Drake J. M., Tunkel A. R. Nosocomial bacterial meningitis // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362, № 2. – P. 146–154. doi:10.1056/nejmra0804573.
48. Xuzhi H., Xuhui W., Minhui X. et al. Diagnosis and treatment of postoperative aseptic meningitis // *Scientific Research and Essays. Academ. J.* – 2011. – Vol. 31, № 6. – P. 2221–2224. doi.org/10.5897/SRE11.467.
49. Zhan R., Zhu Y., Shen Y. et al. Post-operative central nervous system infections after cranial surgery in china: incidence, causative agents, and risk factors in 1,470 patients // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 33, № 5. – P. 861–866. doi:10.1007/s10096-013-2026-2.
50. Ziai W. C., Lewin J. J. Update in the diagnosis and management of central nervous system infections // *Neurol. Clinics.* – 2008. – Vol. 26, № 2. – P. 427–468. https://doi:10.1016/j.ncl.2008.03.013.
39. Srinivas D., Kumari V.H., Somanna S. et al. The incidence of postoperative meningitis in neurosurgery: An institutional experience. *Neurol. India*, 2011, vol. 59, no. 2, pp. 195–201. doi:10.4103/0028-3886.79136.
40. Steiner I., Schmutzhard E., Sellner J. et al. EFNS-ENS guidelines for the use of PCR technology for the diagnosis of infections of the nervous system. *Eur. J. Neurol.*, 2012, vol. 19, no. 10, pp. 1278–1291. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03808.x.
41. Strik H., Nagel I. Cell Count and Staining. *Cerebrosp. Fluid Clin. Neurol.*, 2015, pp. 81–100. doi:10.1007/978-3-319-01225-4\_6.
42. Tang L.M. Acute bacterial meningitis in adults: a hospital-based epidemiological study. *QJM, Oxford University Press*, 1999, vol. 92, no. 12, pp. 719–725. https://doi:10.1093/qjmed/92.12.719.
43. Tumani H., Hegen H. Glucose and Lactate. *Cerebrosp. Fluid Clin. Neurol., Springer Science, Business Media*, 2015, pp. 101–106. doi:10.1007/978-3-319-01225-4\_7.
44. Tunkel A.R., Hasbun R., Bhimraj A. et al. Infectious diseases society of america's clinical practice guidelines for healthcare-associated ventriculitis and meningitis. *Clin. Infect. Dis.*, 2017, vol. 64, no. 6, pp. e34–e65. doi:10.1093/cid/ciw861.
45. Tunkel A.R., Hartman B.J., Kaplan S.L. et al. Practice Guidelines for the Management of Bacterial Meningitis. *Clin. Infect. Dis.*, 2004, vol. 39, no. 9, pp. 1267–1284. doi:10.1086/425368.
46. Tuon F.F., Penteado-Filho S.R., Amarante D. et al. Mortality rate in patients with nosocomial Acinetobacter meningitis from a Brazilian hospital. *Brazil. J. Infect. Dis.*, 2010, vol. 14, no. 5, pp. 437–440. doi.org/10.1590/s1413-86702010000500003.
47. Van de Beek D., Drake J.M., Tunkel A.R. Nosocomial bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med.*, 2010, vol. 362, no. 2, pp. 146–154. doi:10.1056/nejmra0804573.
48. Xuzhi H., Xuhui W., Minhui X. et al. Diagnosis and treatment of postoperative aseptic meningitis. *Scientific Research and Essays. Academ. J.*, 2011, vol. 31, no. 6, pp. 2221–2224. doi.org/10.5897/SRE11.467.
49. Zhan R., Zhu Y., Shen Y. et al. Post-operative central nervous system infections after cranial surgery in china: incidence, causative agents, and risk factors in 1,470 patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2013, vol. 33, no. 5, pp. 861–866. doi:10.1007/s10096-013-2026-2.
50. Ziai W.C., Lewin J.J. Update in the diagnosis and management of central nervous system infections. *Neurol. Clinics*, 2008, vol. 26, no. 2, pp. 427–468. https://doi:10.1016/j.ncl.2008.03.013.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:**

*ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» МЗ РФ, 125047, Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., д. 16. Тел.: 8 (499) 250–90–40.*

**Курдюмова Наталья Вячеславовна**  
кандидат медицинских наук, врач – анестезиолог-реаниматолог.  
E-mail: NKurdumova@nsi.ru  
ORCID 0000-0002-9741-0692

**Усачев Дмитрий Юрьевич**  
член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, директор.  
E-mail: Dousachev@nsi.ru  
ORCID 0000-0002-9811-9442

**Савин Иван Анатольевич**  
доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии.  
E-mail: Savin@nsi.ru  
ORCID 0000-0003-2594-5441

**INFORMATION ABOUT AUTHORS:**

*National Medical Research Center of Neurosurgery Named after Ac. N.N. Burdenko, 16, 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047. Phone: +7 (499) 250-90-40.*

**Natalya V. Kurdyumova**  
Candidate of Medical Sciences, Anesthesiologist and Emergency Physician.  
Email: NKurdumova@nsi.ru  
ORCID 0000-0002-9741-0692

**Dmitry Yu. Usachev**  
Correspondent Member of RAS, Professor, Doctor of Medical Sciences, Director.  
Email: Dousachev@nsi.ru  
ORCID 0000-0002-9811-9442

**Ivan A. Savin**  
Doctor of Medical Sciences, Head of Anesthesiology and Intensive Care Department.  
Email: Savin@nsi.ru  
ORCID 0000-0003-2594-5441

**Ершова Ольга Николаевна**

доктор медицинских наук,  
заместитель главврача по эпидемиологии.  
E-mail: oershova@nsi.ru  
ORCID 0000-0003-3175-2910

**Olga N. Ershova**

Doctor of Medical Sciences,  
Deputy Head Physician for Epidemiology.  
Email: oershova@nsi.ru  
ORCID 0000-0003-3175-2910

**Гаджиева Ольга Александровна**

кандидат медицинских наук,  
руководитель клинко-диагностической лаборатории.  
E-mail: OGadjieva@nsi.ru  
ORCID 0000-0002-9850-050X

**Olga A. Gadzhieva**

Candidate of Medical Sciences,  
Head of Clinical Diagnostic Laboratory.  
Email: OGadjieva@nsi.ru  
ORCID 0000-0002-9850-050X

**Шифрин Михаил Абрамович**

кандидат физико-математических наук,  
консультант лаборатории биомедицинской информатики  
и искусственного интеллекта.  
E-mail: shifrin@nsi.ru  
ORCID 0000-0002-9606-5559

**Mikhail A. Shifrin**

Candidate of Physical and Mathematical Sciences,  
Consultant at the Laboratory of Biomedical Informatics  
and Artificial Intelligence.  
Email: shifrin@nsi.ru  
ORCID 0000-0002-9606-5559

**Данилов Глеб Валерьевич**

кандидат медицинских наук, врач-нейрохирург, ученый  
секретарь, руководитель лаборатории биомедицинской  
информатики и искусственного интеллекта.  
E-mail: gdanilov@nsi.ru  
ORCID 0000-0003-1442-5993

**Gleb V. Danilov**

Candidate of Medical Sciences, Neurosurgeon, Academic  
Secretary, Head of Laboratory of Biomedical Informatics  
and Artificial Intelligence.  
Email: gdanilov@nsi.ru  
ORCID 0000-0003-1442-5993

**Буров Александр Ильич**

врач – анестезиолог-реаниматолог.  
E-mail: ABurov@nsi.ru  
ORCID 0000-0002-7909-2993

**Aleksandr I. Burov**

Anesthesiologist and Emergency Physician.  
Email: ABurov@nsi.ru  
ORCID 0000-0002-7909-2993