

Менингиты и энцефалиты, связанные с оказанием медицинской помощи: диагностика, лечение и профилактика

Карпов И.А.¹, Шанько Ю.Г.^{2,3}, Соловей Н.В.¹, Журавлев В.А.^{2,4}, Горбич Ю.Л.¹, Танин А.Л.^{2,4}, Скокова М.В.⁵, Решетник В.В.⁵

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

² Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии, Минск, Республика Беларусь

³ Национальная академия наук Республики Беларусь, Минск, Республика Беларусь

⁴ ГУО «Белорусская медицинская академия последиplomного образования», Минск, Республика Беларусь

⁵ УЗ «Городская инфекционная клиническая больница», Минск, Республика Беларусь

Контактный адрес:

Игорь Александрович Карпов
Эл. почта: igorkarpov57@mail.ru

Ключевые слова: менингит, энцефалит, цереброспинальные шунты, цереброспинальные дренажи, инфекции центральной нервной системы.

Менингиты и энцефалиты, связанные с оказанием медицинской помощи, являются распространенной проблемой современного здравоохранения, характеризуются разнообразным этиологическим спектром полирезистентных микроорганизмов, представляют трудности для ранней диагностики и адекватного лечения и часто сопровождаются высоким риском вторичных осложнений и неблагоприятного исхода. В данной статье представлены клинические рекомендации Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) по диагностике и лечению менингитов и энцефалитов, связанных с оказанием медицинской помощи, опубликованных в 2017 г., и могут быть полезны для специалистов, работающих с данной категорией пациентов.

Healthcare-associated meningitis and ventriculitis: diagnosis, treatment and prophylaxis

Karpov I.A.¹, Shanko Yu.G.^{2,3}, Solovey N.V.¹, Zhuravlyov V.A.^{2,4}, Gorbich Yu.L.¹, Tanin A.L.^{2,4}, Skokova M.V.⁵, Reshetnik V.V.⁵

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

³ National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

⁴ Belarusian State Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

⁵ City Infectious Clinical Hospital, Minsk, Belarus

Contacts:

Igor A. Karpov
E-mail: igorkarpov57@mail.ru

Key words: meningitis, ventriculitis, cerebrospinal fluid shunts, cerebrospinal fluid drains, central nervous system infections.

Healthcare-associated meningitis and ventriculitis are a common problem of modern public health, which are characterized by diverse etiological spectrum of multidrug resistant microorganisms, presented by difficulties for early diagnosis and adequate treatment, and are often accompanied by a high risk of secondary complications and an unfavorable outcome. This article presents the clinical guidelines of the American Society of Infectious Diseases (IDSA) for the diagnosis and treatment of healthcare-associated meningitis and ventriculitis published in 2017 and may be useful for professionals working with this category of patients.

Менингиты и энцефалиты, связанные с оказанием медицинской помощи (далее – МиВСМП), принципиально отличаются по своей этиологии от внебольничного бактериального менингита, характеризуясь разнообразным спектром, как правило, полирезистентных к антибиотикам микроорганизмов, и, соответственно, являются более сложными для ранней диагностики и адекватного лечения, часто сопровождаются высоким риском развития тяжелых инвалидизирующих последствий и неблагоприятного исхода. К данной группе заболеваний условно относят и менингит, развивающийся при черепно-мозговой травме (ЧМТ), так как в этом случае

спектр этиологически значимых микроорганизмов и патогенетические механизмы развития заболевания более сходны с менингитами, ассоциированными с оказанием медицинской помощи.

Сведения, изложенные в данной статье, основаны на клинических рекомендациях Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) по диагностике и лечению МиВСМП, опубликованных в 2017 г., и могут быть полезны в клинической практике врачей-нейрохирургов, неврологов, нейрореаниматологов, инфекционистов, микробиологов, клинических фармакологов и других специалистов.

Основные факторы, предрасполагающие к развитию МиВСМП

Шунтирующие системы (вентрикулоперитонеальные, вентрикулоатриальные, люмбальноперитонеальные шунты). Шунтирующие системы (ШС) являются постоянными катетерами. Проксимальный конец катетера находится в желудочке мозга, субдуральном пространстве, внутричерепной кисте или поясничном субарахноидальном пространстве, а дистальный обычно заканчивается в перитонеальной, плевральной полостях или просвете сосуда. Как правило, также имеется клапан регуляции давления, который обычно размещается непосредственно снаружи черепа или является составной частью дистального конца шунта [1]. Кроме того, в состав ШС или в узел клапана могут быть добавлены резервуары для периодического чрескожного доступа. Дополнительное оборудование включает антисифонные клапаны и различные разъемы, что позволяет соединять более 1 катетера или устройства. Частота заболеваемости инфекцией ШС (т.е. развитие инфекции у любого такого пациента) в различных сериях случаев варьировала от 5% до 41%, хотя обычно она находится в пределах 4-17% [2-9]. Послеоперационная частота (т.е. развитие инфекции на вмешательство) варьировала от 2,8% до 14%, хотя большинство серий случаев обычно сообщали о послеоперационных частотах инфицирования менее 4% [10-12]. Факторы, ассоциированные с увеличенным риском инфекции ШС, включают преждевременные роды (особенно связанные с внутрижелудочковым кровоизлиянием), более молодой возраст, предшествующие инфекции шунтов, причину гидроцефалии (чаще после гнойного менингита, кровоизлияния и миеломенингоцеле), выполнение манипуляции менее опытным нейрохирургом, большое число персонала в операционной, перфорацию хирургических перчаток, интраоперационное использование нейрэндооскопа, более длительное выполнения процедуры шунтирования, введение катетера ниже уровня позвонка T7 у пациентов с вентрикулоатриальным шунтированием, неадекватную обработку кожи пациента, бритье кожи, воздействие на большие области кожи пациента во время процедуры и ревизию шунта (риск особенно высок при 3-х или более ревизиях) [13, 14].

Существуют 4 механизма инфицирования ШС. Первый и наиболее частый механизм – колонизация шунта во время выполнения оперативного вмешательства. Данный механизм предполагается на основании времени развития большинства шунт-инфекций и спектра выделяемых микроорганизмов. В одном исследовании у взрослых с инфекциями ШС 62% развились в течение первого месяца после шунтирующей операции и 72% были обусловлены оперативным вмешательством [9]. Второй механизм – ретроградная инфекция из дистального конца шунта; например, перфорация кишечника может привести к контаминации дистального участка катетера у пациентов с вентрикулоперитонеальными шунтами. Кроме того, отдельные группы пациентов с ШС, например, пациенты с миеломенингоцеле, могут подвергаться множественным интраабдоминальным вмешательствам вследствие кишечной непроходимости

или задержки мочи и поэтому имеют больший риск для развития шунт-инфекции по вышеуказанному механизму. Третий механизм – через кожу, например, после введения иглы в резервуар или шунт для взятия образца спинномозговой жидкости (СМЖ) для бактериологического посева или оценки проходимости, после инъекции лекарственного средства в желудочковый резервуар или после эрозии катетера через кожу. Четвертый механизм – гематогенный путь; пациенты с вентрикулоатриальными шунтами имеют инородное тело (катетер) в сосудистой системе и подвергаются постоянному риску инфицирования при бактериемии (с ретроградной инфекцией). У пациентов с существующими цереброспинальными шунтами также может иметь место внебольничный бактериальный менингит, не имеющий отношения к шунту, и это должно учитываться в соответствующих клинических ситуациях.

Цереброспинальные дренажи. Цереброспинальные дренажи – временные катетеры, которые выводят СМЖ наружу [15]. Их проксимальный конец может располагаться в желудочке мозга (наружный вентрикулярный дренаж, НЖД), субдуральном пространстве, внутричерепной кисте или в поясничном субарахноидальном пространстве (поясничный дренаж). НЖД наиболее полезны для временного ведения пациентов с повышенным внутричерепным давлением вследствие острой гидроцефалии, обусловленной внутричерепным кровоизлиянием, нарушением циркуляции СМЖ по причине опухоли или травмой. Дистальный конец катетера соединяется с системой сбора, которая имеет капельную камеру, порт для измерения внутричерепного давления, порты для отбора проб и инъекций (используются для получения СМЖ и введения лекарственных средств), а также мешок для сбора СМЖ. Дренажи обычно помещаются через один разрез и затем туннелируются подкожно на определенном расстоянии перед выводом (наружу через контрапертуру) чрескожно.

У пациентов с НЖД частота вентикулита колебалась от 0% до 22%. В большом мета-анализе 35 исследований, который объединил 752 случая инфекции из 66706 катетер-дней наблюдения [16], общая частота инфицирования СМЖ вследствие НЖД составила 11,4 на 1000 катетер-дней (95% доверительный интервал (ДИ) 9,3-13,5); при учете результатов только исследований высокого качества заболеваемость составила 10,6 на 1000 катетер-дней (95% ДИ 8,3-13). Факторами, ассоциированными с повышенным риском инфицирования, являются внутрижелудочковые или субарахноидальные кровоизлияния, переломы черепа с ликвореей, ирригация катетера, краниотомия и продолжительность катетеризации. Хотя существуют разногласия относительно взаимосвязи между продолжительностью катетеризации и риском инфицирования, в большинстве исследований длительное присутствие катетера (обычно более 5 дней) рассматривается как важный фактор риска для развития последующей инфекции [15]. Однако в мета-анализе, упомянутом выше [16], исследования, в которых пациенты имели среднюю продолжительность присутствия катетера менее 7 дней, демонстрировали общую частоту инфицирования наружных желудочковых катетеров 19,6 на 1000 катетер-дней, для дрена-

жей с длительностью стояния 7-10 дней – 12,8 на 1000 катетер-дней, для дренажей с длительностью стояния более 10 дней – 8,0 на 1000 катетер-дней.

Хотя инфицирование наиболее вероятно происходит во время установки дренажа, ретроградное инфицирование является еще одним механизмом развития инфекции цереброспинальных дренажей. Микроорганизмы могут попадать в устройство через дистальный участок дренажа в месте его выхода, вследствие манипуляций с СМЖ, которую дренирует дренаж, или при промывании трубок для поддержания их проходимости.

Наружные люмбальные дренажи, которые могут устанавливаться для лечения осложнений послеоперационной или посттравматической ликвореи, или в качестве вспомогательного средства диагностики гидроцефалии с нормальным давлением (потенциально группа с низким риском), могут быть ассоциированы с частотой менингита до 5%. Факторы риска инфицирования данных дренажей включают отсоединение наружной дренажной системы и наличие других инфекций. В работе с участием 233 пациентов, которым была проведена установка наружного люмбального дренажа для диагностики гидроцефалии с нормальным давлением, частота менингита была низкой (0,8%) [17]. Исследователи в данной работе использовали строгий протокол, который предусматривал отсутствие диагностических исследований СМЖ, длительность стояния дренажа не более 5 дней, стерильное повторное соединение после отсоединения или повреждения дренажа, и окончательное удаление дренажа после второго отсоединения или повреждения.

Помпы для интратекальной инфузии. Лекарственная терапия (например, баклофеном) с помощью помпы для интратекальной инфузии показала эффективность у пациентов с хронической спастичностью, преимущественно при церебральном параличе, а также у пациентов со спастичностью вследствие рассеянного склероза, травмы, врожденной спастической параплегии и многих других состояниях. Интратекальная терапия опиатами используется в лечении некупируемой боли, обычно у пациентов со злокачественными новообразованиями. Катетер вводится в поясничной области и проводится интратекально с установлением кончика на наиболее высоком уровне спинного мозга, на котором необходимо воздействие лекарственного средства. Первоначально помпы устанавливались подкожно в области живота, но впоследствии в некоторых центрах, особенно занимающихся лечением детей, размещение помп стало осуществляться под абдоминальной фасцией, чтобы уменьшить риск эрозии через кожу. После имплантации помпа периодически должна заполняться необходимым препаратом путем чрескожной пункции устройства.

Ограниченное число исследований оценивали распространенность менингита, осложняющего использование помп для интратекальной инфузии. Сообщаемые показатели инфицирования варьируют от 3,6% у лиц с субфасциальным размещением помпы до 20% у пациентов с подкожным размещением помпы [18]. Инфекции данных устройств чаще встречаются в педиатрии [19, 20]. Большинство зарегистрированных инфекций возникают в месте разреза; в одной серии случаев у 3 из 49

пациентов развился менингит в сочетании с инфекцией в месте разреза, в то время как у 4-х других был только менингит [21]. В другом ретроспективном исследовании инфекционные осложнения были выявлены у 38 (18,4%) из 207 детей с помпами для интратекальных инфузий, обеспечивающими терапию баклофеном [22]. Из этих 38 пациентов 25 имели подозреваемые или поверхностные инфекции и 13 – глубокие инфекции, у 2 пациентов – с менингитом. Во многих сообщениях невозможно отличить менингит от местных инфекций, связанных с инфузионной помпой. Большинство инфекций развиваются в течение первых 2 месяцев после операции, однако могут возникать и через годы после имплантации, так как доступ для заправки лекарств может потребоваться каждые 3-6 месяцев в течение срока службы устройства [21, 23]. Большинство зарегистрированных инфекций вызывались *Staphylococcus aureus*, однако выделялись и другие микроорганизмы, включая полирезистентные грамотрицательные бактерии.

Устройства для глубокой стимуляции мозга. Глубокая стимуляция мозга, внедренная в 1987 г. для лечения болезни Паркинсона, сегодня используется по целому ряду других показаний, таких как дистония, эссенциальный тремор и обсессивно-компульсивные расстройства [24]. Стимулятор состоит из интракраниального электрода, коннектора и генератора импульсов, который имплантируется в подключичную область [25]. Частота инфекций вследствие имплантации устройств для глубокой стимуляции мозга варьирует от 0,62% до 14,3% и может вовлекать все 3 компонента устройства. Наиболее частой является инфекция генератора импульсов, обычно вызываемая *S. aureus*, коагулазонегативными стафилококками (КНС) или *Propionibacterium acnes*. Данные инфекции могут развиваться после первоначальной имплантации или после замены батареи при последующем хирургическом вмешательстве.

Стимуляция мозга при рефрактерной фокальной эпилепсии включает постановку комбинации коркового и глубокого электродов внутри черепа. Данные электроды используются как для определения аномальной ЭЭГ активности, так и для нанесения заданных электрических стимулов с целью прерывания развивающихся судорог. Электроды соединяются с контроллером, который имплантирован в череп. В начальных исследованиях данной системы, включающих 256 пациентов, 2% имели послеоперационную поверхностную раневую инфекцию; большинство были успешно излечены с помощью антибиотиков, но 1 пациенту потребовалась эксплантация системы [26]. Средний период последующего наблюдения составил 5,4 пациент-имплантированных лет, в течение которых у 20 пациентов (7,8%) развилась инфекция мягких тканей в месте имплантации. Четырнадцать из этих пациентов подверглись удалению стимулятора. О микроорганизмах, связанных с развитием данных инфекций, и о соответствующей терапии не сообщалось.

Нейрохирургия и черепно-мозговые травмы. Вентрикулит и менингит могут являться осложнениями у пациентов, перенесших нейрохирургическое вмешательство или ЧМТ. Поскольку обследование на наличие инфекции у пациентов после нейрохирургического вмешательства

или ЧМТ обычно происходит у уже госпитализированных пациентов, данное явление получило название «связанное с оказанием медицинской помощи», несмотря на то, что встречаются отдельные случаи, такие как травма, при которой контаминация раны может привести к инфекции, развивающейся еще до обращения пациента за медицинской помощью. Существуют затруднения в постановке диагноза вследствие того, что как хирургическое вмешательство, так и собственно травма могут приводить к патологическим изменениям СМЖ, что затрудняет интерпретацию результатов рутинных диагностических исследований. Данные пациенты также могут иметь лихорадку по причинам, не связанным с инфекцией (например, центральную лихорадку, лекарственную лихорадку, тромбофлебит или химический менингит после выполнения вмешательства на задней черепной ямке). Также они имеют повышенный риск развития инфекции вследствие осложнений, ассоциированных с хирургическим вмешательством (включая операции после ЧМТ), прямой контаминации ЦНС и повышенный риск менингита в случае ликвореи. В исследовании, включавшем 334 пациента, факторами риска, ассоциированными с менингитом после краниотомии, являлись цереброспинальные дренажи, ликворея и использование стероидов в послеоперационном периоде [27].

МиВСМП – проблема медицинских учреждений, осуществляющих нейрохирургические вмешательства. В обзоре всех случаев менингита в Общем госпитале Массачусетса в период с 1962 по 1988 гг., 40% классифицированы по происхождению как нозокомиальные [28]. В другом исследовании подтвержденных бактериальных менингитов у взрослых, которые были госпитализированы в университетские госпитали в южном Тайване, 48% случаев классифицированы как нозокомиальные инфекции [29]. В недавнем эпидемиологическом исследовании бактериальных менингитов в США, заболеваемость менингитами, вызываемыми нозокомиальными патогенами (например, грамотрицательными бактериями и *S. aureus*), приблизилась к таковой для *Neisseria meningitidis* [30].

Суммированные ниже рекомендации предлагают различные диагностические и терапевтические подходы к инфекциям, связанным с нейрохирургическими инфекциями и ЧМТ, с ШС, цереброспинальными дренажами, терапией интратекальными лекарственными средствами, устройствами для глубокой стимуляции мозга. Вышеперечисленные инфекции могут быть сложными для диагностики, так как изменения параметров СМЖ часто четко не выражены, что затрудняет интерпретацию, являются ли данные отклонения проявлением инфекции, связаны с имплантацией устройств или выполненным нейрохирургическим вмешательством. Многие из приведенных рекомендаций основаны на мнении экспертов, так как результаты клинических исследований по некоторым вопросам отсутствуют и вероятность того, что в будущем могут появиться дополнительные данные, которые помогут ответить на часть из этих вопросов, крайне низка.

Целью рабочей группы IDSA была разработка рекомендаций, которые помогут практикующим врачам вести пациентов с инфекционными поражениями ЦНС, ассоци-

рованными с оказанием медицинской помощи. Рабочая группа следовала процедурам, используемым для разработки других практических руководств IDSA, включая систематическую оценку силы рекомендаций и качества доказательств, используя систему градации доказательности GRADE [31-35]. Подробное описание данного процесса можно найти в полном тексте руководства.

Клинические признаки, которые позволяют заподозрить наличие у пациента МиВСМП

Шунтирующие системы. Клинические признаки инфекции ШС могут быть достаточно вариabельными и зависеть от патогенеза инфекции, вирулентности микроорганизма и типа шунта [9, 36-38]. В отличие от микроорганизмов, вызывающих внебольничный бактериальный менингит, возбудители, вызывающие вентрикулит, связанный с цереброспинальными катетерами, такие как КНС и *P. acnes*, являются маловирулентными, вызывают минимальное воспаление и преимущественно реализуют свою патогенность лишь в присутствии инородного материала. Часто может иметь место только минимальный вентрикулит без вовлечения мозговых оболочек или только механическая блокада как результат образования биоплёнок в просвете катетера или на нем [39, 40]. Поэтому клинические симптомы менингита могут отсутствовать и клинический дебют может быть более стертым. Наиболее частые признаки у пациентов с инфекцией ШС – головная боль, тошнота, летаргия и изменения психического статуса (у 65% инфицированных пациентов). Данные симптомы проявляются как результат нарушенной функции шунта, вторичной по отношению к инфекции. Лихорадка отмечалась в диапазоне от 14% до 92% случаев, поэтому отсутствие лихорадки не позволяет исключить инфекцию, хотя обычно лихорадка присутствует у большинства пациентов. Боль, часто связанная с инфекцией в области перитонеального или плеврального окончания шунта, может отсутствовать в 60% случаев [41]. Отдельные симптомы обычно не являются чувствительными и специфичными [42, 43]. Это не удивительно, так как наиболее часто имеющиеся жалобы, требующие оценки наличия инфекции ШС (например, головная боль, тошнота, рвота, гипервозбудимость и лихорадка), присутствуют также при ряде других заболеваний. Учитывая, что подавляющее число инфекций ШС развивается в первые несколько месяцев после выполнения процедуры постановки, положительные и отрицательные прогностические значения отдельных симптомов могут изменяться по отношению ко времени выполнения шунтирования [44].

Симптомы и признаки инфекции ШС могут быть разными в зависимости от первоначально вовлеченной части шунта (проксимальной или дистальной). Инфекции, начинающиеся в проксимальной части шунта (катетере внутри субарахноидального пространства), способны приводить к вентрикулиту и менингиту и вызывать обструкцию шунта или нарушение его функции [37, 45]. Редко, вторичными по отношению к не полностью ликвидированной инфекции или вследствие наличия не удаленных устройств как части лечения, развиваются внутрисерепные эмпиемы и абсцессы.

Симптомы инфекции, относящейся к дистальной части шунта, более специфичны для его конечной локализации [45]. Инфицированные шунты, которые заканчиваются в перитонеальной или плевральной полости, могут приводить к воспалительному ответу в поглощающей ткани (т.е. перитониту или плевриту). У пациентов с инфицированными вентрикулоперитонеальными шунтами появляется симптоматика перитонита по мере того как воспаление брюшины усугубляется и развиваются лихорадка, анорексия и другие признаки и симптомы «острого живота». В случае маловирулентных микроорганизмов местные признаки перитонита могут ограничиваться болезненностью живота при пальпации и/или защитным напряжением мышц живота. В перитонеальной полости защитные механизмы макроорганизма стремятся ограничить инфекцию, часто приводя к инкапсуляции шунтирующего катетера, накоплению жидкости в кисте и разделению карманов жидкости внутри брюшной полости. Данные скопления жидкости, часто называемые псевдокисты, могут достигать достаточно крупных размеров, так как разделенная СМЖ не абсорбируется внутри кисты. Результатом может быть частичная или полная обструкция шунта. Однако, формирование псевдокист может быть и результатом неинфекционного процесса (например, локального воспалительного ответа вследствие инородного тела), что может быть решено путем реимплантации дистального участка катетера.

Инфицированные вентрикулоатриальные шунты могут приводить к бактериемии, вторичной по отношению к инфицированной СМЖ, путем ее непосредственного попадания в кровоток, инфицированному тромбу, предсердным пристеночным вегетациям на конце сосудистого катетера или истинному бактериальному эндокардиту. Однако клинический дебют инфицированного сосудистого шунта обычно неспецифичный, с часто наблюдаемыми лихорадкой и летаргией. Одним из редких осложнений хронического инфицирования вентрикулоатриального шунта является шунтовой нефрит [5, 37, 45], который развивается у 4-14% пациентов данной группы. Большинство выделяемых бактерий у пациентов с шунтовым нефритом обычно представлены КНС и *S. aureus*, хотя выделяются также дифтероиды и другие патогены. Патогенез шунтового нефрита подобен таковому при подостром инфекционном эндокардите, с отложениями комплексов IgM и IgG АГ-АТ в почечных клубочках. Происходит активация системы комплемента с последующим снижением циркулирующих факторов комплемента С3 и С4. Позднее выявление данного состояния может привести к постоянному повреждению почек.

Однако некоторые инфекции ШС могут протекать практически бессимптомно, возможно, проявляясь только периодической субфебрильной лихорадкой или общей слабостью. Иногда у пациента может иметь место необъяснимая окклюзия дистального конца перитонеального катетера или нарушение абсорбции СМЖ в брюшной полости.

Таким образом,

1. Появление новой головной боли, тошноты, летаргии и/или изменений психического статуса могут предполагать инфекцию ШС (сильная, умеренное).

2. Эритема и болезненность над местом подкожного

введения трубки шунта могут предполагать инфекцию ШС (сильная, умеренное).

3. Лихорадка при отсутствии другого явного источника инфекции может предполагать наличие инфекции ШС (слабая, низкое).

4. Симптомы и признаки перитонита или абдоминальные боли у пациентов с вентрикулоперитонеальными шунтами, в отсутствие другой явной причины, указывают на инфекцию ШС (сильная, умеренное).

5. Симптомы и признаки плеврита у пациентов с вентрикулоплевральными шунтами, в отсутствие другой явной причины, указывают на инфекцию ШС (сильная, умеренное).

6. Выявление бактериемии у пациентов с вентрикулоатриальным шунтом, в отсутствие другого явного источника бактериемии, указывает на инфекцию ШС (сильная, умеренное).

7. Диагностика гломерулонефрита у пациента с вентрикулоатриальным шунтом предполагает наличие инфекции ШС (сильная, низкое).

Цереброспинальные дренажи. НЖД инфицируются микроорганизмами, попадающими через дренажную систему или через кожу [46, 47]. Инфекции НЖД более распространены, чем инфекции ШС, и могут быть вызваны госпитальной микрофлорой. Изменения психического статуса, встречающиеся у пациентов с менингитом или вентрикулитом, сложно дифференцировать от нарушенного уровня сознания как проявления основного неврологического заболевания пациента. У пациентов с вентрикулитом, обусловленным наличием НЖД, симптомы и признаки не очень полезны для определения обуславливающей их причины; субарахноидальное кровоизлияние или опухоль могут также вызывать сходную неврологическую симптоматику, при этом данные пациенты часто недоступны контакту в ОРИТ и не могут сообщить свои жалобы. Лихорадка, которая иногда регистрируется у этих пациентов, может быть обусловлена и иными источниками инфекции. В одном исследовании, которое сравнивало клинические и лабораторные проявления во время постановки НЖД и на момент развития верифицированной инфекции, увеличенный плеоцитоз СМЖ (медиана лейкоцитов СМЖ 175/мкл) и лихорадка являлись наиболее надежными индикаторами инфекции [48].

Таким образом,

1. Впервые появившееся или прогрессирующее нарушение психического статуса у пациентов с НЖД, предполагает инфекцию (слабая, низкое).

2. Появление лихорадки и увеличение плеоцитоза СМЖ у пациентов с НЖД может предполагать инфекцию (слабая, низкое).

Нейрохирургические вмешательства или ЧМТ. Диагностика инфекционного менингита или вентрикулита у пациентов, которые недавно перенесли нейрохирургическое вмешательство или ЧМТ, может быть затруднена, так как пациенты, как правило, не способны сообщить анамнестические подробности заболевания. Поскольку существуют ограниченные данные по пациентам из этой группы, приведенные выше рекомендации преимущественно основаны на исследованиях у пациентов с внебольничным бактериальным менингитом. Обычные симптомы и признаки менингита могут также

быть проявлениями недавнего внутричерепного кровоизлияния или нейрохирургических манипуляций. Лихорадка и нарушение психического статуса могут являться единственными признаками инфекции [49]. Лихорадка и периферический лейкоцитоз – также классические находки при менингите, однако существует много других причин их появления у госпитализированного пациента [50]. Симптомы раздражения мозговых оболочек, включая ригидность затылочных мышц, встречаются только у 20-30% пациентов [51, 52]. Имплантация устройства в субарахноидальное пространство, краниотомия или травма, приводящие к контаминации СМЖ, и отсутствие другой причины лихорадки или судорог делает данный диагноз более вероятным.

Таким образом,

1. Появление новой головной боли, лихорадки, менингеальных знаков, судорог и/или ухудшающийся психический статус может предполагать развитие вентрикулита или менингита в случае недавней ЧМТ или нейрохирургического вмешательства (слабая, умеренная).

2. Лихорадка в отсутствие другого явного источника инфекции может предполагать инфекцию ЦНС в случае недавней ЧМТ или нейрохирургического вмешательства (слабая, умеренная).

Помпы для интратекальной инфузии. Клиническая картина у пациентов с инфекциями помп для интратекальной инфузии в литературе хорошо не документирована. Одна ретроспективная серия случаев сообщала о 45 (8%) инфекций среди 571 вмешательства с постановкой баклофеновой помпы [23]. Клинические проявления имелись у 12 пациентов с инфекцией, вызванной грамотрицательными микроорганизмами. Наиболее частыми проявлениями были лихорадка и отделяемое из области хирургического вмешательства. Другие серии также сообщали сходные показатели частоты инфекции [53]. Как и у пациентов с ШС, симптомы могут быть разделены на те, которые указывают на местную раневую инфекцию (например, эритема, отек и гнойное отделяемое в месте вмешательства) и те, которые характерны для менингита. У пациентов могут быть один или оба класса данных симптомов. В одной серии 19 инфекционных осложнений у 119 пациентов [18], одна треть имела симптомы менингита, и у половины из них отсутствовали признаки инфекции области хирургического вмешательства, большинство развились вскоре после операции, предполагая вероятнее инфекцию, обусловленную непосредственно хирургическим вмешательством, чем результат повторного заполнения помпы.

Таким образом, появление лихорадки и отделяемого в области хирургического вмешательства у пациентов с помпой для интратекальной инфузии указывают на раневую инфекцию (слабая, низкая).

Лабораторная и инструментальная диагностика менингитов и вентрикулитов, связанных с оказанием медицинской помощи

Плеоцитоз, уровень глюкозы и белка СМЖ, бактериоскопия с окраской по Граму. Рутинные лабораторные показатели (лейкоцитоз, повышение СОЭ или С-реак-

тивного белка) не являются диагностически значимыми для инфекций, ассоциированных с ШС или дренажами. Пациентам с подозрением на инфекцию ШС (например, пациентам с признаками инфекционного процесса при условии исключения других источников инфекции) необходима консультация нейрохирурга с целью взятия СМЖ на исследование. В то же время при условии четкого установления иной локализации инфекционного очага исследование СМЖ не требуется. Изменения показателей СМЖ могут быть незначительными [9], что существенно усложняет дифференциальную диагностику между возможным развитием инфекции и изменениями, связанными с основным заболеванием, по поводу которого был установлен катетер, или ранее выполненным нейрохирургическим вмешательством [54, 55].

Несмотря на тот факт, что большое количество лейкоцитов в СМЖ коррелирует с наличием инфекции, инфекционный процесс может присутствовать даже у пациентов с нормальным плеоцитозом. В одном из исследований количество лейкоцитов и уровень лактата в СМЖ не превышали нормальных значений практически у 20% взрослых пациентов с шунт-инфекциями [9]. Наличие эозинофилов в ликворе (>8% от общего числа лейкоцитов) может указывать на подострое течение инфекции [56]. В другом исследовании, в котором использовалось более свободное определение эозинофилии (>1% от общего числа лейкоцитов), выявлено наличие корреляции между эозинофилией и инфекцией ликворопроводящей системы, а также обнаружена взаимосвязь между эозинофилией и подкожной (не черескожной) ликвореей, попаданием крови в СМЖ, более молодым возрастом при установке шунта и внутрижелудочковым кровоизлиянием, как причиной гидроцефалии [57]. В ряде других исследований ассоциация между инфекцией ликворопроводящей системы и эозинофилией ставится под сомнение [58]. Изменение количества лейкоцитов в ликворе может быть обусловлено недавним нейрохирургическим вмешательством, вследствие которого в СМЖ попала кровь или развилась неспецифическая воспалительная реакция, так называемый химический менингит [54].

Отдельное внимание следует уделять месту взятия СМЖ для лабораторных исследований. В случаях взятия СМЖ путем аспирации из шунта или из желудочков мозга плеоцитоз, как правило, ниже, чем в СМЖ, полученной при люмбальной пункции. Кроме того, следует иметь в виду, что у значительного количества пациентов с шунтированием желудочков головного мозга поясничное пространство может не сообщаться с желудочками, как, например, при обструктивной гидроцефалии.

В когортном исследовании, включавшем 230 последовательных пациентов с наружным цереброспинальным дренажем [55], выполнялось ежедневное взятие СМЖ с последующей проспективной оценкой присутствия в ней бактерий на основании бактериологического посева и бактериоскопии с окраской по Граму. Катетеры в поясничной области были установлены у 125 пациентов (54,3%) из числа включенных в данное исследование, внутрижелудочковые катетеры – у 97 пациентов (42,2%), >1 типа катетеров – у 8 пациентов (3,5%). Анализировались следующие показатели СМЖ:

плеоцитоз, количество белка, концентрация глюкозы и соотношение глюкозы крови к глюкозе СМЖ. Бактериальный менингит, связанный с наружным дренажем, развился у 22 пациентов (9,6%). По результатам исследования 1516 проб СМЖ не было выявлено значимых различий между пациентами, у которых развился бактериальный менингит, ассоциированный с цереброспинальным дренажем, и контрольной группой в течение первых трех дней инфекции. Также не было выявлено значимых различий между обеими группами по всем анализируемым показателям СМЖ. Прогностическая и диагностическая ценность показателей ликвора оценивалась с помощью ROC-кривых. Проведенный по результатам данного исследования анализ не позволил определить пороговые уровни для каждого из показателей СМЖ с чувствительностью и специфичностью не менее 60%.

В проспективном исследовании 130 пациентов в нейрохирургической реанимации с НЖД [59] в СМЖ ежедневно изучались плеоцитоз, а также уровни белка и глюкозы. Микробиологические исследования проводились 3 раза в неделю. Стандартные лабораторные показатели, такие как число лейкоцитов в периферической крови, уровень глюкозы СМЖ, количество белка в СМЖ не являлись достоверными предикторами начинающейся инфекции, ассоциированной с НЖД. Единственным параметром, который коррелировал с выделением бактерий из СМЖ, был плеоцитоз ($p < 0,05$).

В другом проспективном исследовании изучался клеточный индекс (соотношение лейкоцитов и эритроцитов в ликворе и лейкоцитов и эритроцитов в периферической крови) в качестве предиктора развития вентрикулита [60]. В исследование вошли только 13 пациентов с внутрижелудочковым кровоизлиянием, которым выполнялось наружное желудочковое дренирование; у 7 пациентов развился микробиологически верифицированный вентрикулит. Диагностика вентрикулита с использованием клеточного индекса была возможна за 3 дня до постановки диагноза стандартными методами. Однако полученные авторами результаты не были валидированы.

Диагностическая ценность окраски по Граму зависит от количества присутствующих в мазке микроорганизмов, основного патогена и наличия предшествующей антимикробной терапии (АМТ) в анамнезе [61]. Отрицательный результат микроскопии СМЖ с окраской по Граму не исключает наличия инфекции. Так, в частности, в одном из исследований микроскопия СМЖ с окраской по Граму дала положительный результат только у 63 (71%) из 91 пациента с нозокомиальным менингитом [62].

Таким образом,

1. Отклонение от нормальных значений плеоцитоза, уровня глюкозы и/или белка в СМЖ могут не отражать наличие инфекции у пациентов с МиВСМП (слабая, умеренная).

2. Нормальные значения плеоцитоза, уровня глюкозы и/или белка в СМЖ не могут служить основанием для исключения инфекции у пациентов с МиВСМП (слабая, умеренная).

3. Отрицательный результат окраски СМЖ по Граму

не исключает наличие инфекционного процесса, особенно у пациентов, получавших АМТ (сильная, умеренная).

Бактериологический посев СМЖ и крови. Посев СМЖ из шунта, резервуара или дренажа является наиболее важным диагностическим методом для установления диагноза ассоциированной с ними инфекции. Посев СМЖ обычно бывает положительным у пациентов с инфицированными имплантированными устройствами даже при отсутствии плеоцитоза или отклонений биохимических показателей СМЖ. Рост микроорганизмов только на тиогликолевых средах следует интерпретировать с осторожностью, однако данная ситуация возможна в определенных клинических обстоятельствах (например, у пациентов с предшествующей АМТ). Инкубация посевов СМЖ от нескольких дней до нескольких недель необходима для окончательного заключения об отрицательном результате посева, что особенно актуально для медленно растущих микроорганизмов, таких как *P. acnes*. Кроме того, результаты могут быть отрицательными у пациентов с АМТ в анамнезе.

Отрицательные результаты микробиологического исследования СМЖ не исключают возможности наличия инфекционного процесса; посеvy СМЖ следует повторить при отрицательной культуре ликвора в предшествующем исследовании и сохраняющемся обоснованном подозрении на инфекцию. В исследовании, включавшем 245 детей с бактериальными менингитами, чувствительность посева СМЖ снижалась с 88% до 70% при назначении любой АМТ ($p < 0,001$). Чувствительность снижалась еще значительно (до 59%), если АМТ была назначена более чем за 24 ч. до люмбальной пункции. Однако необходимо отметить, что пациенты с шунтами ликворопроводящей системы были исключены из данного исследования [63]. Похожих исследований среди пациентов с МиВСМП в настоящее время нет. В то же время, в одном из исследований, в которое вошли 86 пациентов с предполагаемым нозокомиальным менингитом, с использованием 16S рРНК полимеразной цепной реакции (ПЦР) удалось обнаружить бактерии практически у 50% пациентов с ранее отрицательным посевом СМЖ [64]. Большинство пациентов с отрицательными результатами посева СМЖ и при этом положительными результатами ПЦР получали АМТ в анамнезе.

Периодически при оценке функционирования шунтов в отсутствие клинических признаков инфекции из СМЖ могут выделяться бактерии. В данном случае положительные результаты посева СМЖ могут быть обусловлены контаминацией, однако нельзя полностью исключить наличие инфекционного процесса. Необходимо повторно забрать образец СМЖ из шунта; выделение идентичного микроорганизма в большинстве случаев указывает на инфекцию.

Нарушение функционирования шунта часто встречается при отсутствии его вовлечения в инфекционный процесс, при этом некоторые части дренирующей системы удаляются во время хирургического вмешательства с целью ревизии нефункционирующего устройства. В отсутствие клинических признаков шунт-инфекции рутинное выполнение посевов компонентов шунта, удаленных по другим причинам, не рекомендуется. В одном из исследований при выполнении 174 ревизий ШС у 19

пациентов были высеваны микроорганизмы с компонентов шунта без признаков инфицирования (бессимптомная бактериологическая контаминация шунта). Из них только 1 пациент получил АМТ [65]. Исследователи не выявили увеличения вероятности нарушения функции ликвороотводящей системы у данных пациентов в сравнении с пациентами, имеющими шунты ЦНС, из базы данных соответствующей клиники.

У пациентов с вентрикулоатриальными шунтами следует выполнять посевы крови, так как бактериемия всегда присутствует в случае их инфицирования (положительная гемокультура наблюдается более чем в 90% случаев), что отличает данную категорию пациентов от таковых с другими типами шунтов ЦНС, при которых частота отрицательных результатов гемокультуры достигает 80% [37]. Посевы крови могут рассматриваться в диагностическом перечне у последней категории пациентов, однако положительные результаты следует оценивать с осторожностью, т.к. они могут быть следствием контаминации или инфекции иной локализации.

У пациентов с поясничными и желудочковыми дренажами **подтвержденная инфекция** определяется как положительный результат посева СМЖ (из желудочкового или поясничного катетера) на фоне плеоцитоза в СМЖ [15, 46]. Прогрессирующее снижение уровня глюкозы и увеличение количества белка в ликворе в сочетании с растущим плеоцитозом в отсутствие высева микроорганизмов из СМЖ или обнаружения бактерий при микроскопии с окраской по Граму классифицируется как **предполагаемая инфекция** (при условии отсутствия иной причины, объясняющей данные изменения). В качестве **контаминации** расценивается выделение микроорганизма из СМЖ или обнаружение бактерий при микроскопии с окраской по Граму при условии нормального цитоза, уровней глюкозы и белка в СМЖ. Lozier и соавт. [15] предложили классификационную систему для инфекций, ассоциированных с вентрикулостомией (ИАВ), при наличии вентрикулита. Выделение микроорганизмов из СМЖ в соответствии с данной классификацией может быть расценено как контаминация, колонизация, предполагаемая ИАВ, ИАВ или вентрикулит. Авторы указывают, что классическое определение вентрикулита включает слова «клинические признаки менингита», такие как ригидность затылочных мышц и фотофобии, которые часто отсутствуют, особенно у пациентов, у которых возбудителями вентрикулита являются условно-патогенные микроорганизмы, не вызывающие выраженной воспалительной реакции (КНС и *P. aspley*). Кроме того, для пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями характерен ряд симптомов, имитирующих менингит. Предлагаемые Lozier и соавт. модифицированные определения для пациентов с дренированием желудочков представлены ниже:

- **Контаминация** – однократное выделение микроорганизма(ов) из СМЖ (положительный посев СМЖ) или их обнаружение при микроскопии с окраской по Граму при нормальных значениях цитоза, глюкозы и белка в СМЖ, и отсутствии клинических проявлений, позволяющих заподозрить вентрикулит или менингит.
- **Колонизация** – многократные положительные по-

севы СМЖ или неоднократное обнаружение микроорганизма(ов) при микроскопии с окраской по Граму при нормальных значениях цитоза, глюкозы и белка в СМЖ, а также отсутствии клинических проявлений, позволяющих заподозрить вентрикулит или менингит.

- **Инфекция** – однократный или многократные положительные посевы СМЖ, сопровождающиеся плеоцитозом и/или гипогликорахией, или растущим плеоцитозом с клиническими проявлениями, указывающими на наличие вентрикулита или менингита.

Для постановки диагноза МиВСМП в соответствии с рекомендациями Национальной сети безопасности в здравоохранении Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention's National Healthcare Safety Network (CDC/NHSN), январь 2015 г.) пациент должен удовлетворять как минимум одному из нижеприведенных критериев [66]:

- выделение микроорганизма из СМЖ при посеве;
- как минимум 2 из следующих симптомов при отсутствии других установленных причин их развития у пациента старше 1 года: 1) лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$, 2) головная боль, 3) менингеальные симптомы, 4) признаки поражения черепно-мозговых нервов или как минимум 2 из следующих симптомов при отсутствии других установленных причин их развития у детей до 1 года: 1) лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$ или гипотермия $<36^{\circ}\text{C}$, 2) апноэ, 3) брадикардия или 4) повышенная раздражимость и дополнительно не менее 1 из следующих признаков:
 - увеличение количества лейкоцитов и белка, снижение уровня глюкозы в СМЖ,
 - обнаружение микроорганизмов при микроскопии СМЖ с окраской по Граму,
 - положительная гемокультура,
 - положительный результат некультуральных лабораторных методов диагностики в СМЖ, крови или моче,
 - обнаружение иммуноглобулинов М (IgM) к антигенам микроорганизма или четырехкратное нарастание титра иммуноглобулинов G (IgG) в парных сыворотках.

Следует отметить, что некультуральные методы диагностики, а также определение титра антител в большинстве случаев не используются в клинической практике у пациентов с МиВСМП.

Таким образом,

1. Бактериологический посев СМЖ является наиболее важным диагностическим методом для установления диагноза МиВСМП (сильная, высокое).

2. В случае первоначально отрицательных результатов бактериологического посева СМЖ у пациентов с ШС или дренажами и подозрением на инфекционный процесс рекомендуется продолжить культивирование СМЖ как минимум до 10 дней с целью исключения роста таких микроорганизмов, как *P. aspley* (сильная, высокое).

3. В случае удаления шунта (дренажа) при подозрении на развитие инфекции рекомендуется выполнить посев элементов шунта (дренажа) (сильная, умеренное).

4. В случае удаления шунта (дренажа) по показани-ям иным, чем подозрение на развитие инфекции, посев элементов шунта (дренажа) не рекомендуется (сильная, умеренное).

5. Рекомендуется выполнить посев крови у пациен-тов с подозрением на развитие инфекции вентрикулоа-триального шунта (сильная, высокое).

6. Посев крови может рассматриваться в качестве диагностической опции у пациентов с вентрикулопери-тонеальными и вентрикулоплевральными шунтами (сла-бая, низкое).

7. Однократное или многократное выделение микро-организмов из СМЖ у пациентов с плеоцитозом и/или гипогликорахией, или растущим плеоцитозом, или клини-ческими проявлениями, характерными для вентрикулита или менингита, указывает на наличие инфекции, ассоции-рованной с дренажом (сильная, высокое).

8. Посевы СМЖ и крови у данных пациентов долж-ны быть взяты до назначения АМТ; отрицательные ре-зультаты посевов СМЖ у пациентов с предшествующей АМТ в анамнезе не исключают наличия МиВСМП (силь-ная, умеренное).

Особенности диагностики менингита и вентрикулита у пациентов после нейрохирургического вмешательства или ЧМТ. Для диагностики менингита или вентрикулита у пациентов после нейрохирургических вмешательств или ЧМТ использовалось множество критериев. Ввиду отсутствия «золотого стандарта» диагностики у данной категории пациентов в определение обычно включа-лись оценка выделенного при посеве микрооргани-зма, количество положительных посевов и клиническая симптоматика. В то же время определение CDC/NHSN полезно для уточнения вероятности истинной инфекции (см. выше). В более ранних исследованиях для поста-новки диагноза требовалось только однократное вы-деление микроорганизма в посевах СМЖ. Другие ав-торы также учитывали плеоцитоз СМЖ или снижение концентрации глюкозы для диагностики инфекции. В последнее время эксперты предлагают использовать сочетание имеющихся данных для постановки диагноза [15]. В одном исследовании использовалось сочетание положительного посева СМЖ, плеоцитоза (не менее 11 000 лейкоцитов/мм³ и ≥50% нейтрофилов) и кли-нических симптомов [67]. Это определение было затем усовершенствовано путем введения требования выде-ления идентичного микроорганизма в 2 посевах СМЖ, взятых в разные дни [50]. Также имеются публикации, описывающие пациентов с менингитом, связанным с оказанием медицинской помощи, при нормальном ко-личестве лейкоцитов в СМЖ [49].

Изменения СМЖ после нейрохирургических вмеша-тельств, ЧМТ или внутрочерепных кровоизлияний могут имитировать изменения при инфекции ЦНС. В частно-сти, после нейрохирургических вмешательств в СМЖ может отмечаться высокий цитоз и низкая концентра-ция глюкозы. У этих же пациентов часто наблюдаются головные боли, ригидность затылочных мышц, рвота и нарушение сознания. Однако количество лейкоцитов в СМЖ, превышающее 7500/мм³, или концентрация глюкозы в ликворе менее 10 мг/дл с большой веро-ятностью указывают на наличие инфекции. В одном из

исследований наличие высокой (>40°C) или длительной (>1 недели) температуры с большей вероятностью ука-зывало на инфекционный генез менингита [54]. Однако ограничением данного исследования был тот факт, что не было выявлено ни одного признака, позволяющего на его основании точно дифференцировать бактериаль-ный менингит от асептического на момент выявления синдрома поражения мозговых оболочек.

Наиболее частым контаминантом СМЖ являются КНС. Среди детей, у которых посевы СМЖ выполнялись ежедневно, более половины положительных результа-тов были расценены как контаминация. В свою очередь, более чем в половине случаев из СМЖ были выделе-ны КНС [46]. Их выделение расценивалось как конта-минация в 15 случаях, в 3 случаях КНС действительно являлись этиологически значимым возбудителем. Необ-ходимо отметить, что КНС – одни из наиболее частых возбудителей инфекционных осложнений у пациентов с установленными НЖД или недавно перенесших нейро-хирургические вмешательства. Основными признаками контаминации КНС являются: минимальный рост, рост только на средах с обогащением, рост только в единич-ных посевах СМЖ. Все пациенты с инфекцией КНС в данном исследовании имели лихорадку и лейкоцитоз в периферической крови. Однако результаты вышеопи-санной работы до настоящего времени не верифициро-ваны в других когортах пациентов.

В случае взятия СМЖ на посев из дренирующих устройств (например, НЖД или поясничного дренажа) отсутствие каких-либо изменений в СМЖ (цитоз, уро-вень глюкозы, количество белка) указывает на конта-минацию. Более предпочтительным вариантом с точки зрения снижения вероятности контаминации является взятие материала для посева из области введения дре-нажа и специального порта для взятия СМЖ из дренаж-ной системы, а не из резервуара (дренажного мешка). Для поясничных дренажей наиболее предпочтительным местом получения материала на исследование также яв-ляется специальный порт для взятия СМЖ из дренаж-ной системы.

В большинстве публикаций, посвященных менин-гитам, связанным с оказанием медицинской помощи, каждый эпизод менингита был ассоциирован с одним патогеном. Хотя возможно последовательное инфи-цирование пациента с длительно стоящим дренажом разными микроорганизмами, инфекция, вызванная од-новременно различными патогенами, крайне маловеро-ятна за исключением тех ситуаций, когда имеется явный путь инфицирования из контаминированного источника (например, при открытой ЧМТ). В отсутствие источника, изменений СМЖ и признаков инфекции выделение не-скольких микроорганизмов при посеве СМЖ может ука-зывать на ее контаминацию после взятия. В случае воз-никновения сомнений в том, являются ли выделенные из СМЖ микроорганизмы контаминантами, рекомендуется повторно осуществить взятие СМЖ для биохимических исследований и выполнить ее посев для верификации полученных ранее результатов.

Грибковые МиВСМП встречаются значительно реже, чем бактериальные, однако могут наблюдаться у пациен-тов после оперативных вмешательств, других инвазивных

процедур или травм. У послеоперационных пациентов наиболее вероятным патогеном является *Candida* spp. Данные микроорганизмы следует иметь в виду у недоношенных новорожденных и у 5% пациентов после нейрохирургических вмешательств [68]. После ЧМТ выделялся также ряд других грибов, включая *Aspergillus* spp. [69] и *Cryptococcus neoformans* [70]. Значительное влияние на эпидемиологию заболевания оказывают сопутствующие заболевания и состояния пациента. В обзорном исследовании, включавшем пациентов с менингитом и сопутствующей онкологической патологией, находившихся в Мемориальном Центре Рака Слоан-Кеттеринг с 1993 по 2004 г. [71], в 7% случаев инфекция была вызвана *C. neoformans* и лишь в 1% случаев – *Candida albicans*; 78% из этих пациентов имели нейрохирургическое вмешательство в анамнезе. Во вспышке грибковых менингитов в сентябре 2012 г., охватившей несколько штатов, связанной с контаминированным метилпреднизолоном, который был произведен одной из аптек в Массачусетсе [72-74], первый пациент был инфицирован *Aspergillus fumigatus*, а большинство инфекций у последующих пациентов было вызвано *Exserohilum rostratum*. Из 749 инфицированных пациентов 233 (31%) имели менингит. Еще у 151 пациента (20%) помимо менингита наблюдалась сопутствующая спинальная или параспинальная инфекция. Кроме того, значительное число пациентов имело эпидуральные инфекции без менингита [73].

Таким образом:

1. Плеоцитоз СМЖ в сочетании с положительным посевом СМЖ и признаками инфекционного процесса указывают на развитие венитрикулита или менингита, связанного с оказанием медицинской помощи (сильная, высокое).

2. Гипогликорахия и повышение количества белка в СМЖ позволяют предположить развитие венитрикулита или менингита, связанного с оказанием медицинской помощи (слабая, низкое).

3. Рост микроорганизма, часто являющегося контаминантом (например, СМЖ), только на среде с обогащением или только в 1 из нескольких посевов у пациентов с нормальными показателями СМЖ и отсутствием лихорадки не является основанием для постановки диагноза венитрикулита или менингита, связанного с оказанием медицинской помощи (сильная, низкое).

4. Выделение нескольких микроорганизмов из одного посева СМЖ может указывать на контаминацию у пациентов без признаков инфекции или плеоцитоза в СМЖ (слабая, низкое).

5. Рост в посевах СМЖ *S. aureus* или аэробных грамотрицательных бактерий указывает на инфекцию (сильная, умеренное).

6. Рост в посевах СМЖ грибов указывает на инфекцию (сильная, умеренное).

Дополнительные диагностические исследования, используемые для подтверждения диагноза МиВСМП

Лактат СМЖ. Повышение концентрации лактата в СМЖ более 3,5-4,2 ммоль/л гораздо чаще встречается при бактериальном, чем при асептическом менингите.

Результаты двух мета-анализов свидетельствуют, что повышение концентрации лактата является более значимым маркером в дифференциальной диагностике бактериального и асептического менингитов, чем плеоцитоз, уровень глюкозы или белка в СМЖ (чувствительность 93% и 97%, специфичность 96% и 94%, соответственно) [75, 76]. Однако в исследованиях, вошедших в данные мета-анализы, асептический менингит в большинстве случаев приравнивался к вирусному менингиту, и лишь небольшое количество пациентов с инвазивными вмешательствами или травмами в анамнезе было включено в анализ. В работе, включавшей пациентов, которым выполнялась люмбальная пункция в течение 40 дней после нейрохирургического вмешательства, уровень лактата СМЖ был чувствительным (88%) и высокоспецифичным маркером для установления диагноза бактериального менингита у пациентов с МиВСМП при использовании порогового значения в 4 ммоль/л [77]. Положительная предикативная ценность составила 96%, отрицательная – 94%. Однако результаты исследований по данному вопросу противоречивы. Так, в проспективном исследовании 16 пациентов с внутрижелудочковыми кровоизлияниями, которым выполнялось наружное желудочковое дренирование, уровень лактата был повышен у всех 3 пациентов с инфекцией. У 11 из 13 пациентов без инфекционных осложнений он не превышал 4 ммоль/л, а у оставшихся 2 пациентов находился в промежутке между 4 и 6 ммоль/л. Один из этих пациентов имел субарахноидальное кровоизлияние 5 степени, второй – почечную недостаточность. В этом исследовании положительная предикативная ценность лактата ликвора для диагностики инфекции составляла 60%, отрицательная – 100% [78]. С учетом того, что субарахноидальное кровоизлияние и повреждение головного мозга сопровождаются гипергликолизом, повышение лактата у данной категории пациентов предсказуемо. Описаны способность лекарственных средств, угнетающих метаболизм ЦНС (бензодиазепины и опиаты), снижать концентрацию лактата в ликворе, а также рост концентрации лактата (в среднем $3,2 \pm 0,9$ ммоль/л) при отмене седативной терапии [79, 80]. В проспективном клиническом исследовании, изучавшем диагностическую ценность концентрации лактата в СМЖ как маркера бактериального менингита после нейрохирургического вмешательства [79], было показано, что повышение уровня лактата (≥ 4 ммоль/л) имеет большую диагностическую ценность, чем гипогликорахия или плеоцитоз ликвора (чувствительность – 97%, специфичность – 78%, отрицательное прогностическое значение – 97%). Однако при ретроспективном анализе случаев бактериального менингита у пациентов с шунтами ЦНС было установлено, что в случае использования в качестве порогового уровня лактата в ликворе 4 ммоль/л, практически половина инфекционных осложнений не будет диагностирована [9]. У пациентов с шунтами ЦНС, установленными для лечения гидроцефалии, концентрация лактата сохранялась в пределах нормы в 20% случаев инфекций шунтов.

Прокальцитонин (ПКТ). У пациентов с внебольничным менингитом концентрация ПКТ в сыворотке крови характеризовалась наибольшей специфичностью для диагностики бактериального менингита в сравнении с

С-реактивным белком, количеством лейкоцитов в крови и СМЖ, уровнем белка СМЖ, концентрацией лактата в СМЖ и соотношением глюкозы в ликворе и сыворотке крови. Используемый пороговый уровень – 0,5 нг/мл. Специфичность составляла 100%, однако чувствительность была ниже – 68% [81]. Значение сывороточного ПКТ также изучалось у пациентов с неврологической патологией, приведшей к развитию гидроцефалии и последующей установке НЖД [82]. В исследование были включены пациенты с внутрочерепными кровоизлияниями, инфарктами или опухолями мозга. Значение температуры тела, количество лейкоцитов, белка, концентрация лактата в СМЖ, а также соотношение концентрации глюкозы в СМЖ и плазме крови не позволяли прогнозировать наличие инфекции. Все пациенты с ПКТ сыворотки крови >1 нг/мл имели верифицированную инфекцию ЦНС. Средняя концентрация ПКТ у пациентов с положительным посевом СМЖ составляла $4,7 \pm 1,0$ нг/мл, с отрицательным – $0,2 \pm 0,01$ нг/мл ($p < 0,0001$). Чувствительность и специфичность предложенного порогового значения в 1 нг/мл были 100%. В этом же исследовании концентрация лактата в СМЖ у 34 пациентов с выделением микроорганизмов из ликвора была равной 42 ммоль/л, у пациентов с отрицательным посевом – 34 ммоль/л ($p = 0,76$) [82]. Уровень лактата в СМЖ у пациентов без бактериального менингита был выше, чем можно было бы ожидать. Данный факт может объясняться большим количеством пациентов с внутрочерепными кровоизлияниями, которые были включены в исследование. В недавнем проспективном исследовании 36 пациентов с тяжелой ЧМТ и НЖД [83] было показано, что пациенты с положительными результатами посева СМЖ имели среднее значение ПКТ в сыворотке крови 4,18 нг/мл, с отрицательными результатами посева – <2,0 нг/мл. Эти данные свидетельствуют, что высокие сывороточные концентрации ПКТ являются достоверным ранним индикатором бактериальных инфекций ЦНС у пациентов с НЖД. В другом исследовании дифференциальной диагностики бактериального и асептического менингитов после нейрохирургических вмешательств продемонстрирована высокая диагностическая значимость сочетания уровней ПКТ и лактата в СМЖ при условии использования пороговых значений 0,075 нг/мл и 3,45 ммоль/л соответственно (чувствительность 96%, специфичность 97,6%) [84]. Несмотря на то, что вышеприведенные исследования в целом согласуются, малый размер выборки в каждом из них диктует необходимость дальнейшей валидации полученных результатов.

Методы амплификации нуклеиновых кислот. ПЦР изучалась в качестве метода детекции бактериальной ДНК в СМЖ у пациентов с НЖД и вентрикулоперитонеальными шунтами. В одном из исследований при использовании 16S рРНК ПЦР для детекции бактерий в 86 образцах от пациентов с предполагаемым нозокоммиальным менингитом, в 42 случаях (49%) посев СМЖ был отрицательным при положительной ПЦР [64]. При этом у пациентов с отрицательными результатами ПЦР не было выделено ни одного микроорганизма при посевах СМЖ, что указывает на тот факт, что отрицательный результат ПЦР является свидетельством отсутствия

инфекционного процесса. Однако необходимо большее количество исследований для рекомендации рутинного использования ПЦР у данной категории пациентов.

В исследовании пациентов с установленными НЖД добавление ПЦР широкого спектра в реальном времени к посеву СМЖ повышало вероятность идентификации возбудителя на 25%. Однако чувствительность ПЦР составляла только 47,1% (95% ДИ 39,8-64,8%), специфичность – 93,4% (95% ДИ 90,0-95,8%). Метод наиболее применим для идентификации трудно культивируемых грамотрицательных бактерий [85].

Бета-D-глюкан, маннан/антиманнан и галактоманнан.

В случае подозрения на наличие у пациента грибкового вентрикулита или менингита необходимо выполнение дополнительных диагностических исследований вследствие низкой вероятности выделения грибов при посеве СМЖ и невозможности исключения диагноза на основании отрицательных результатов посева. В качестве подобных исследований могут выступать уровни галактоманнана и бета-D-глюкана в СМЖ. Менингит, вызванный *Candida* spp., может вызывать затруднения при диагностике, так как чувствительность посева СМЖ в данном случае низкая. Определение маннана и антител к нему (антиманнан) может быть использовано в качестве дополнительного теста у пациентов с подозрением на кандидозный менингит и отрицательными результатами посева СМЖ [86]. Определение галактоманнана в СМЖ изучалось в нескольких исследованиях у пациентов с инфекциями ЦНС, вызванными *Aspergillus* spp. Данный метод может быть использован в установлении диагноза до получения результатов посева СМЖ [73, 87, 88].

Во время вспышки грибковых менингитов 2012 г., связанной с инъекциями контаминированного метилпреднизолона [73], лабораторное подтверждение грибковой инфекции имелось у 173 пациентов, что составило 33% из числа тех, у кого был взят материал для исследования. Прямое обнаружение грибковой ДНК имело место в 87 случаях (50%), выделение гриба при посеве – в 33 случаях (19%), комбинация различных методов диагностики – в 53 случаях (31%). Из 5 пациентов, которым определяли бета-D-глюкан в СМЖ, 3 имели повышенную концентрацию данного биомаркера (от 39 до 2396 пг/мл) и ответили на противогрибковую терапию. Определение уровня бета-D-глюкана в СМЖ с использованием установленных производителем пороговых значений (≥ 80 пг/мл) характеризовалось высокой чувствительностью (96%) и специфичностью (95%) для установления диагноза грибкового менингита, ассоциированного с инъекцией контаминированного метилпреднизолона [89]. В другом исследовании была также продемонстрирована возможность подтверждения или исключения наличия грибковых инфекций ЦНС с помощью определения уровня бета-D-глюкана в СМЖ [90].

Таким образом:

1. Увеличение уровня лактата и/или ПКТ в СМЖ может использоваться в диагностике МиВСМП (слабая, умеренная).

2. Повышение ПКТ в сыворотке крови может использоваться для дифференциальной диагностики изменений СМЖ, обусловленных инвазивными вмешательствами

или внутривенным кровоизлиянием и бактериальной инфекцией (слабая, низкое).

3. Использование методов амплификации нуклеиновых кислот (например, ПЦР) в СМЖ повышает вероятность выявления этиологически значимого патогена и уменьшает промежуток времени до постановки специфического диагноза (слабая, низкое).

4. Определение бета-D-глюкана, маннана/антиманнана и галактоманнана в СМЖ может применяться для диагностики грибкового энцефалита или менингита (сильная, умеренное).

Возможности методов нейровизуализации в диагностике МиВСМП. Нейровизуализация очень часто используется в процессе диагностического поиска, хотя и редко имеет решающее значение у пациентов с МиВСМП. У пациентов с наличием ШС, перенесших краниотомию или получивших ЧМТ, нейровизуализационные исследования являются скорее частью первичного обследования и выполняются с большой долей вероятности еще до формирования у лечащего врача подозрения о наличии инфекционных осложнений. В контексте установленной инфекции потенциально важными аспектами нейровизуализации являются обнаружение частей шунтов, оставшихся от предыдущих инвазивных вмешательств, и, в более редких случаях, субдуральной эмпиемы или абсцессов головного мозга. Обзорные рентгенограммы шунтов для визуализации их оставшихся частей также могут быть полезны. Нейровизуализация может использоваться для определения источника инфекции (например, при локальном распространении инфекционного процесса из очага, расположенного рядом с ЦНС), а также для определения осложнений имеющейся инфекции, включая гидроцефалию, васкулит или сосудистый тромбоз [91, 92].

Компьютерная томография (КТ) без контрастирования может использоваться для диагностики неинфекционных осложнений, однако обычно является неинформативной в случае неосложненного менингита. В случае энцефалита на КТ обнаруживается повышение рентгенологической плотности в области эпандимы после введения внутривенного контраста. МРТ является более чувствительным методом по сравнению с КТ для диагностики энцефалита. Наиболее оптимальными являются изображения, полученные в режимах FLAIR и T1 после контрастирования. Диффузионно-взвешенные изображения (DWI) могут использоваться для обнаружения гноя в желудочковой системе (визуализируется как гиперинтенсивный сигнал), а также для дифференциальной диагностики абсцессов головного мозга и злокачественных опухолей [91]. Важно определиться, можно ли сохранить при проведении МРТ используемые у пациента устройства для мониторинга ВЧД и НЖД или они должны быть удалены перед выполнением исследования.

Постановка диагноза шунтовой инфекции чрезвычайно сложна в случае инфицирования дистальной части энцефалоперитонеального шунта. Если ретроградное инфицирование еще не произошло, начальная часть шунта будет не изменена, а результаты посевов будут отрицательными. В случае инфекционных осложнений возможны как дистальная окклюзия энцефалоперитонеального шунта, так и отсутствие явных проблем тока

СМЖ, а также полное отсутствие каких-либо симптомов инфекции. Абдоминальные УЗИ или КТ могут выявить отграниченные жидкостные образования в области терминального конца шунта. Небольшое количество жидкости в плевральной или брюшной полостях является нормальным явлением и может вызывать затруднения в диагностике, однако следует иметь в виду, что в случае инфицирования терминального конца шунта наблюдается наличие больших объемов жидкости или формирования кист в этой области.

Таким образом,

1. Нейровизуализация рекомендуется у пациентов с подозрением на МиВСМП (сильная, умеренное).

2. МРТ с контрастированием гадолинием и использованием диффузионно-взвешенного режима рекомендуются для диагностики патологических изменений у пациентов с МиВСМП (сильная, умеренное).

3. У пациентов с инфицированным энцефалоперитонеальным шунтом и наличием клинической симптоматики со стороны брюшной полости (например, болей или напряжения мышц передней брюшной стенки) рекомендуется выполнить абдоминальные УЗИ или КТ с целью обнаружения отграниченных жидкостных образований в области терминального конца шунта (сильная, умеренное).

Антимикробная терапия менингита и/или энцефалита, связанного с оказанием медицинской помощи

Эмпирическая АМТ у пациентов с МиВСМП. Принципы АМТ у пациентов с МиВСМП в целом аналогичны подходам к терапии пациентов с острыми внебольничными бактериальными менингитами [93]: препарат должен проникать в СМЖ, создавать там адекватные концентрации и обладать бактерицидным действием в отношении этиологически значимого возбудителя инфекции. Однако ряд микроорганизмов, вызывающих инфекции ЦНС, на имплантированных устройствах часто формирует биопленки, в которые плохо проникают антимикробные препараты (АМП). По этой причине могут возникать сложности при проведении АМТ в случае, если катетер не будет удален.

При наличии плеоцитоза СМЖ и подозрении на развитие инфекционного процесса АМТ должна быть начата после взятия материала для бактериологических исследований, но до получения их результатов. Наиболее часто инфекции, ассоциированные с ШС или дренажами ЦНС, вызываются КНС (особенно *Staphylococcus epidermidis*), *S. aureus*, *P. acnes*, грамотрицательными бактериями (включая *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp. и *Pseudomonas aeruginosa*). Адекватный режим АМТ включает ванкомицин в сочетании с цефепимом, цефтазидимом или меропенемом [13]. У взрослых пациентов следует поддерживать минимальную сывороточную концентрацию ванкомицина между 15 и 20 мг/мл при интермитирующем болюсном введении [93, 94]. Выбор АМП для эмпирической терапии предполагаемых грамотрицательных патогенов должен основываться на локальных данных о чувствительности микроорганизмов.

У пациентов с наличием аллергических реакций немедленного типа на бета-лактамы в анамнезе или противопоказаний к применению меропенема, для эмпирической терапии в отношении грамотрицательных микроорганизмов следует использовать азтреонам или ципрофлоксацин. При выборе схемы АМТ необходимо учитывать локальные данные о чувствительности микроорганизмов, а также результаты предыдущих посевов у данного пациента.

Таким образом,

1. Для эмпирической АМТ МиВСМП рекомендуется сочетание ванкомицина с антисинегнойным бета-лактамом (цефепим, цефтазидим или меропенем). Выбор бета-лактамного антибиотика для эмпирической терапии должен основываться на локальных данных о чувствительности микроорганизмов (сильная, низкое).

2. У взрослых пациентов с тяжелым течением МиВСМП следует поддерживать минимальную сывороточную концентрацию ванкомицина на уровне 15-20 мкг/мл при интермитирующем болюсном введении (сильная, низкое).

3. У пациентов с МиВСМП и наличием аллергических реакций немедленного типа на бета-лактамы в анамнезе или противопоказаний к применению меропенема, для воздействия на грамотрицательные микроорганизмы рекомендуется использовать азтреонам или ципрофлоксацин (сильная, низкое).

4. В случае наличия колонизации или инфекции любой локализации, обусловленных полирезистентными микроорганизмами, у пациентов с МиВСМП рекомендуется модифицировать схему эмпирической терапии с учетом необходимости охвата данных патогенов (сильная, низкое).

Этиотропная АМТ у пациентов с МиВСМП. Этиотропная АМТ должна соответствовать выделенному микроорганизму и его чувствительности к антибиотикам *in vitro* (Таблица 1), однако до настоящего времени не проводилось рандомизированных контролируемых исследований, сравнивающих клинически значимые исходы (например, атрибутивную летальность, заболеваемость, частоту клинического выздоровления) при применении различных АМП, их доз или продолжительности терапии у пациентов с МиВСМП.

Большинство работ по применению внутривенных АМП у пациентов МиВСМП относились к фармакокинетическим или неконтролируемым описательным исследованиям, либо являлись описаниями клинических случаев. Рекомендуемые дозы АМП для терапии новорожденных, детей и взрослых без почечной и печеночной недостаточности указаны в Таблице 2.

Для терапии инфекций, вызванных метициллинорезистентным *S. aureus* (MRSA), следует использовать ванкомицин. В случае инфицирования пациента штаммом MRSA с МПК ванкомицина ≥ 1 мкг/мл, оптимальным является назначение линезолида, даптомицина или триметоприма/сульфаметоксазола [95]. В случае выделения метициллиночувствительных стафилококков следует сменить АМТ на нафциллин или оксациллин. Добавление рифампицина к антистафилококковому АМП может повысить эффективность терапии [96-98], особенно в случае невозможности удаления инфицированного катетера.

У двух пациентов с инфекциями, ассоциированными с венстрикулоперитонеальными шунтами и вызванными *S. epidermidis* (1 пациент) [99] и *Enterococcus faecalis* (1 пациент) [100], наблюдалось клиническое выздоровление после удаления шунта и терапии линезолидом. Линезолид успешно применялся у целого ряда пациентов с шунтовыми инфекциями ЦНС [101-103], однако в настоящее время он не является препаратом выбора.

Даптомицин в сочетании с рифампицином также продемонстрировали хорошую эффективность в терапии пациентов с шунтовыми инфекциями ЦНС, вызванными грамположительными патогенами [104]. В одном из исследований, в которое вошли 6 нейрохирургических пациентов с подозрением на МиВСМП и установленными НЖД [105], при однократном введении даптомицина в дозе 10 мг/кг его проникновение через гематоэнцефалический барьер составляло 0,8%, с коррекцией на связывание с белками – 11,5%.

Терапия МиВСМП должна основываться на результатах определения чувствительности *in vitro*. В ретроспективном исследовании 19 пациентов с менингитом, вызванным *Enterobacter* spp., клиническое излечение наблюдалось у 54% пациентов на фоне терапии цефалоспорином III поколения и у 83% пациентов – на фоне терапии триметопримом/сульфаметоксазолом [106]. В другом описательном исследовании, включавшем 13 случаев менингита, вызванного *Enterobacter* spp., и 33 дополнительных эпизода из литературы, терапия которых осуществлялась различными АМП, было показано достаточно высокая резистентность к бета-лактамам антибиотикам [107]. Клиническое улучшение имело место у всех пациентов, для лечения которых использовался триметоприм/сульфаметоксазол, и только у 70% пациентов, для лечения которых использовались бета-лактамы. Для терапии микроорганизмов, являющихся гиперпродуцентами бета-лактамаз, наиболее предпочтительными вариантами являются меропенем или триметоприм/сульфаметоксазол.

Для пациентов с венстрикуломенингитом, вызванным *Acinetobacter*, в качестве АМТ первого следует использовать меропенем. В случае подозрения на резистентность к карбапенемам, рекомендуется использовать комбинированное введение (внутривенно и интравентрикулярно) колистиметата натрия или полимиксина В [108]. В недавнем описательном исследовании 40 пациентов с менингитом, вызванным *Acinetobacter baumannii*, 55% выделенных изолятов возбудителя были резистентны к карбапенемам, а смертность составила 39%. Использование интравентрикулярного или интратекального введения колистиметата натрия приводило к клиническому выздоровлению у пациентов, инфицированных карбапенеморезистентными штаммами *Acinetobacter* [109].

Продолжительность введения АМП также может влиять на исход заболевания. Клиническая эффективность терапии возрастает в случае назначения карбапенемов и пиперациллина/тазобактама в режиме продленных (≥ 3 ч.) или непрерывных инфузий [110]. Продленная инфузия меропенема (в течение 3 ч.) также оказывает положительный эффект на клинические исходы заболевания у пациентов, инфицированных резистентными грамотрицательными микроорганизмами [111].

Таблица 1. Этиотропная АМТ МиВСМП

Микроорганизм	АМП выбора	Альтернативные АМП
Staphylococcus spp.^a		
Метициллиночувствительные	Нафциллин или оксациллин	Ванкомицин
Метициллинорезистентные	Ванкомицин	Даптомицин, триметоприм/сульфаметоксазол, линезолид
<i>Propionibacterium acnes</i>	Пенициллин G	Цефалоспорины III поколения ^b , ванкомицин, даптомицин или линезолид
Streptococcus pneumoniae		
МПК пенициллина ≤0,06 мкг/мл	Пенициллин G	Цефалоспорины III поколения ^b
МПК пенициллина ≥0,12 мкг/мл МПК цефтриаксона или цефотаксима <1,0 мкг/мл	Цефалоспорины III поколения ^b	Цефепим или меропенем
МПК пенициллина ≥0,12 мкг/мл МПК цефтриаксона или цефотаксима ≥1,0 мкг/мл	Ванкомицин+ цефалоспорины III поколения ^{b,c}	Моксифлоксацин ^d
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Цефепим, цефтазидим или меропенем	Азтреонам или ципрофлоксацин
Haemophilus influenzae		
Не продуцирует бета-лактамазы	Ампициллин	Цефалоспорины III поколения ^b , цефепим или фторхинолон
Продуцирует бета-лактамазы	Цефалоспорины III поколения ^b	Цефепим, азтреонам или фторхинолон
Грамотрицательные микроорганизмы, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра	Меропенем	Цефепим или фторхинолон
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Меропенем	Колистин (колистиметат натрия) ^e или полимиксин В ^e
Другие энтеробактерии ^f	Цефалоспорины III поколения ^b	Меропенем, азтреонам, триметоприм/сульфаметоксазол или ципрофлоксацин
<i>Candida spp.</i> ^g	Липидные формы амфотерицина В ± флуцитозин	Флуконазол или вориконазол
<i>Aspergillus spp.</i>	Вориконазол	Липидные формы амфотерицина В или позаконазол

МПК – минимальная подавляющая концентрация.

^a Следует добавить рифампицин в случае чувствительности микроорганизма, а также наличия имплантированного искусственного материала.

^b Цефотаксим или цефтриаксон.

^c Следует рассмотреть возможность добавления рифампицина, если МПК цефтриаксона >2 мкг/мл.

^d В ряде рекомендаций используется сочетание моксифлоксацина с ванкомицином или цефалоспорином III поколения (цефотаксим или цефтриаксон).

^e Возможно также необходимо интравентрикулярное или интратекальное введение.

^f Выбор АМП зависит от результатов определения чувствительности *in vitro*. Для гиперпродуцентов бета-лактамаз (например, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*) предпочтительнее использовать меропенем или триметоприм/сульфаметоксазол.

^g Флуконазол не следует использовать для терапии инфекций, вызванных *Candida krusei*. Флуконазол может использоваться для терапии инфекций, вызванных *Candida glabrata*, при условии чувствительности к нему *in vitro*; однако достаточно большое количество изолятов будут чувствительны только к высоким дозам флуконазола или резистентны к флуконазолу.

Таблица 2. Рекомендуемые дозы АМП у новорожденных, детей и взрослых с нормальной функцией печени и почек

АМП	Суточная доза (интервал дозирования в часах)	
	Новорожденные и дети	Взрослые
Амикацин ^a	22,5 мг/кг (8)	15 мг/кг (8)
Амфотерицина В липидный комплекс	5 мг/кг (24)	5 мг/кг (24)
Ампициллин	300-400 мг/кг (6)	12 г (4)
Азтреонам	120 мг/кг (6-8)	6-8 г (6-8)
Цефепим	150 мг/кг (8)	6 г (8)
Цефотаксим	300 мг/кг (6-8)	8-12 г (4-6)
Цефтазидим	200 мг/кг (8)	6 г (8)

Карпов И.А. и соавт.

Продолжение табл. 2

АМП	Суточная доза (интервал дозирования в часах)	
	Новорожденные и дети	Взрослые
Цефтриаксон	100 мг/кг (12-24)	4 г (12)
Ципрофлоксацин	30 мг/кг (8-12)	800-1200 мг (8-12)
Даптомицин	Доза не установлена ^b	6-10 мг/кг (24)
Флуконазол	12 мг/кг (24)	400-800 мг (24)
Гентамицин ^a	7,5 мг/кг (8)	5 мг/кг (8)
Линезолид	До 12 лет: 30 мг/кг (8) ^c 12 лет и старше: 20 мг/кг (12) ^c	1200 мг (12)
Липосомальный амфотерицин В	3-5 мг/кг (24)	3-5 мг/кг (24) ^d
Меропенем	120 мг/кг (8)	6 г (8)
Моксифлоксацин ^e	Доза не установлена	400 мг (24)
Нафциллин	200 мг/кг (6)	12 г (4)
Оксациллин	200 мг/кг (6)	12 г (4)
Пенициллин G	300.000 ЕД/кг (4-6)	24 млн ЕД (4)
Позаконазол	–	800 мг (6-12) ^f
Рифампицин	20 мг/кг (24) ^g	600 мг (24)
Тобрамицин ^a	7,5 мг/кг (8)	5 мг/кг (8)
Триметоприм/сульфаметоксазол ^h	10-20 мг/кг (6-12)	10-20 мг/кг (6-12)
Ванкомицин ⁱ	60 мг/кг (6)	30-60 мг/кг (8-12)
Вориконазол	16 мг/кг (12) ^{j,k,l}	8 мг/кг (12) ^{j,k}

^a Необходимо мониторировать пиковую и остаточную концентрации.

^b Не одобрен для использования в педиатрии. Дозы, основанные на исследованиях, зарегистрированных на clinicaltrials.gov (NCT01522105 и NCT01728376): 2-6 лет: 12 мг/кг (24); 7-11 лет: 9 мг/кг (24); 12-17 лет, 7 мг/кг (24).

^c Не превышать взрослую дозу.

^d Доза 5,0-7,5 мг/кг каждые 24 ч у пациентов с инфекцией, вызванной *Aspergillus*.

^e Данных об оптимальном режиме дозирования при бактериальном менингите нет.

^f Первоначальная доза 200 мг перорально каждые 6 ч, затем 400 мг перорально каждые 12 ч. Новые формы позаконазола (внутривенная и таблетка с замедленным высвобождением), вероятно, имеют улучшенные фармакокинетические свойства, однако нет доступных данных об их использовании при грибковых инфекциях ЦНС.

^g Максимальная доза 600 мг.

^h Дозирование осуществляется из расчета по триметоприму.

ⁱ Поддержание остаточной сывороточной концентрации 15-20 мкг/мл у взрослых пациентов, которым препарат вводится внутривенно периодически. Некоторые клиницисты рекомендуют назначение нагрузочной дозы ванкомицина 15 мг/кг с последующей продленной инфузией 60 мг/кг/день.

^j Нагрузочная доза 6 мг/кг каждые 12 ч дважды у взрослых и 9 мг/кг каждые 12 ч дважды у детей 2-12 лет.

^k Поддержание остаточных сывороточных концентраций 2-5 мкг/мл.

^l Максимальная поддерживающая доза у детей 350 мг каждые 12 ч.

Этиотропная терапия грибковых менингитов зависит от выделенного патогена. Для лечения кандидозного вентрикулита или менингита рекомендуется использовать амфотерицин В (оптимально в сочетании с 5-флуцитозин) [112]. Следует применять липидные формы амфотерицина В (обычно липосомальный амфотерицин В), так как они продемонстрировали достижение более высокой концентрации в ЦНС в сравнении с другими формами данного АМП в экспериментальной модели на кроликах [113]. Следует рассматривать возможность смены терапии на флуконазол в случае клинического улучшения пациента при условии, что выделенный штамм *Candida* spp. чувствителен к флуконазолу [112]. Использование эхинокандинов не рекомендуется, так как они не создают адекватных концентраций в СМЖ. В ряде исследований была показана клиническая эффективность ряда АМП в экспериментальных исследованиях на животных, однако используемые дозировки превышали рекомендуемые к применению у человека.

Терапия должна проводиться до разрешения всех клинических признаков инфекции, нормализации показателей СМЖ и исчезновения признаков активного инфекционного процесса при визуализации.

Для терапии аспергиллезного вентрикулита и менингита рекомендуется использовать вориконазол [114]. При этом минимальную сывороточную концентрацию АМП следует поддерживать на уровне 2-5 мкг/мл. Позаконазол, липосомальный амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицина В могут быть использованы в качестве альтернативы. Продолжительность терапии зависит от состояния макроорганизма. Если пациент находится в хронической иммуносупрессии, следует назначить пероральную терапию для профилактики рецидивов после отмены начальной схемы АМП. Если есть возможность сделать это без ущерба для здоровья пациента, необходимо отменить один, несколько или все иммуносупрессивные препараты.

Во время вспышки менингитов в 2012 г., вызван-

ных *E. rostratum*, рекомендовалось использование вориконазола. Трехмесячный курс вориконазола продемонстрировал хорошую эффективность у пациентов с изолированным менингитом, которые не имели никаких клинических проявлений и изменений в СМЖ спустя 3 месяца от начала терапии [73, 74].

Таким образом:

1. Для лечения инфекции, вызванной метициллиночувствительным *S. aureus*, рекомендуется использовать нафциллин или оксациллин (сильная, умеренное). Если имеются ограничения для применения бета-лактамов у пациента, может быть выполнена десенсибилизация или назначен ванкомицин в качестве альтернативного препарата (слабая, умеренное).

2. Для лечения инфекции, вызванной метициллинорезистентным *S. aureus*, в качестве препарата первого ряда рекомендуется использовать ванкомицин. Если МПК ванкомицина ≥ 1 мкг/мл, следует рассматривать назначение альтернативного препарата (сильная, умеренное).

3. Для лечения инфекции, вызванной КНС, режим АМТ соответствует рекомендованным для *S. aureus* и основывается на результатах определения чувствительности *in vitro* (сильная, умеренное).

4. Если изолят стафилококка чувствителен к рифампицину, он может использоваться для терапии стафилококкового энцефалита или менингита в сочетании с другими антибиотиками (слабая, низкое). Назначение рифампицина в составе комбинированной терапии рекомендуется всем пациентам с наличием внутричерепных или спинальных имплантированных устройств, таких как шунты/дренажи (сильная, низкое).

5. Для лечения пациентов со стафилококковым энцефалитом или менингитом, связанным с оказанием медицинской помощи, у которых невозможно использовать бета-лактамы или ванкомицин, рекомендуется применять линезолид (сильная, низкое), даптомицин (сильная, низкое) или триметоприм/сульфаметоксазол (сильная, низкое). Выбор конкретного АМП должен основываться на результатах определения чувствительности *in vitro*.

6. Для лечения инфекции, вызванной *P. acnes*, рекомендуется назначение пенициллина G (сильная, умеренное).

7. Для лечения инфекции, вызванной грамотрицательными бактериями, следует использовать АМП, которые достигают адекватных концентраций в СМЖ, основываясь на результатах определения чувствительности *in vitro* (сильная, умеренное).

8. Для лечения инфекции, вызванной грамотрицательными бактериями, чувствительными к цефалоспорином III поколения, рекомендуется использовать цефтриаксон или цефотаксим (сильная, умеренное).

9. Для лечения инфекции, вызванной *Pseudomonas* spp., рекомендуется использовать цефепим, цефтазидим или меропенем (сильная, умеренное). В качестве альтернативных АМП рекомендуются азтреонам или фторхинолон, обладающий *in vitro* активностью в отношении *Pseudomonas* spp. (сильная, умеренное).

10. Для лечения инфекции, вызванной грамотрицательными бактериями, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра, следует использовать

меропенем, если выделенный изолят обладает чувствительностью к данному АМП *in vitro* (сильная, умеренное).

11. Для лечения инфекции, вызванной *Acinetobacter* spp., рекомендуется использовать меропенем (сильная, умеренное). Для карбапенеморезистентных штаммов *Acinetobacter* – колистиметат натрия или полимиксин В (внутривенно + интравентрикулярно/интратекально) (сильная, умеренное).

12. Продленные инфузии меропенема (каждая доза вводится в течение минимум 3 ч.) могут быть эффективны в терапии инфекций, вызванных резистентными грамотрицательными микроорганизмами (слабая, низкое).

13. Для лечения инфекции, вызванной *Candida* spp., на основании результатов определения чувствительности *in vitro* рекомендуется использовать липосомальный амфотерицин В (при возможности в сочетании с 5-флуцитозинном) (сильная, умеренное). В случае клинического улучшения на фоне проводимого лечения вышеуказанный режим противогрибковой терапии может быть заменён на флуконазол при условии чувствительности к нему возбудителя (слабая, низкое).

14. Для лечения инфекции, вызванной *Aspergillus* spp. или *Exserohilum* spp., рекомендуется использовать вориконазол (сильная, низкое).

Интратекальное/интравентрикулярное введение АМП у пациентов с МиВСМП. Непосредственное введение АМП в боковой желудочек или поясничный дуральный мешок (при использовании люмбальных шунтов) необходимо у пациентов с инфекцией, связанной с ликворшунтированием или ликвордренированием, которую сложно эрадикаровать посредством внутривенной АМТ, или если пациенту противопоказано хирургическое лечение. Такой способ введения позволяет обходить гематоэнцефалический барьер, контролируя доставку АМП к очагу инфекции. Теоретическое преимущество интравентрикулярного введения состоит в возможности достижения высоких концентраций в СМЖ без высоких концентраций в крови, что снижает потенциальную системную токсичность [115]. Однако эффективность и безопасность данного пути введения не была продемонстрирована в контролируемых исследованиях.

Введение антибиотиков интравентрикулярно не было одобрено Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в связи с отсутствием достаточной доказательной базы для рекомендации к их широкому использованию. Тем не менее, они могут рассматриваться для пациентов с МиВСМП при недостаточном ответе на системную антибиотикотерапию. Последний систематический обзор, проведенный Американской Ассоциацией Нейрохирургов, отметил недостаточную доказательную базу для использования их в лечении шунтовых инфекций в педиатрии [116]. Тем не менее, интравентрикулярное введение антибиотиков было рекомендовано Нейрохирургической Рабочей Группой Британского Общества по Антимикробной Химиотерапии (BSAC) для лечения нейрохирургических пациентов с послеоперационными менингитами или энцефалитами, ассоциированными с НЖД [117]. Есть данные о том, что интравентрикулярное или интратекальное введение АМП (полимиксин В, колистиметат

натрия, гентамицина и ванкомицина) не ассоциировано с тяжелой или необратимой токсичностью [118]. Также есть проспективные сравнительные исследования, показывающие, что антибиотики, вводимые интравентрикулярно, демонстрируют лучшую фармакодинамику и сходную эффективность и безопасность в сравнении с внутривенными антибиотиками [119, 120]. Пенициллины и цефалоспорины не должны вводиться интратекально, так как это может быть ассоциировано со значительной нейротоксичностью, особенно с развитием судорог [115].

В нескольких исследованиях фармакокинетики, безопасности и эффективности интравентрикулярного введения АМП [118, 121-125] стерилизация СМЖ и нормализация ее показателей достигалась быстрее после интравентрикулярного и внутривенного введения в сравнении с только внутривенным введением антибиотика, особенно у взрослых.

Комбинированное внутривенное и интравентрикулярное введение ванкомицина позволяет повысить концентрации в СМЖ без возникновения нежелательных явлений [126].

Тем не менее, интравентрикулярное введение АМП не рекомендовано у детей раннего возраста на основании результатов недавнего Кокрановского систематического обзора [127]. Одно рандомизированное контролируемое исследование обнаружило в 3 раза более высокий относительный риск неблагоприятного исхода, когда дети раннего возраста с грамотрицательным менингитом лечились гентамицином интравентрикулярно и внутривенной терапией в сравнении с только внутривенной АМП. Однако половина детей в группе интравентрикулярного гентамицина получила только 1 дозу препарата, вследствие чего возникают сомнения об истинной причине неблагоприятных исходов.

АМП, назначаемые интравентрикулярно или интратекально, не должны содержать консервантов. При введении через НЖД, дренаж должен быть перекрыт на 15-60 минут, чтобы позволить АМП равномерно распределиться в СМЖ до открытия дренажа [128]. В случае ШС, которая не может быть выведена наружу или заменена НЖД, по меньшей мере одна группа рекомендовала назначение АМП интратекально через отдельно имплантированный резервуар шунта, чтобы уменьшить потерю препарата, что может иметь место при прямой инъекции антибиотика в ШС [129].

Дозы АМП для интравентрикулярного использования были определены эмпирически, с корректировкой дозы и интервала дозирования, основываясь на способности препарата достигать адекватных концентраций в СМЖ (Таблица 3).

Определить оптимальную схему дозирования затруднительно, так как фармакокинетические исследования показали, что при введении одинаковых доз АМП интравентрикулярно их концентрации в СМЖ были переменными, возможно, из-за различий среди пациентов в объеме распределения, размерах желудочков или из-за разного клиренса СМЖ как результата ее дренирования [118, 121-128]. В соответствии с консенсусом Нейрохирургической Рабочей Группы BSAC рекомендовано определять начальную дозу интравентрикуляр-

ных антибиотиков на основании объема желудочков по оценкам нейровизуализации [117]. Рекомендуемая доза ванкомицина – 5 мг у пациентов с узкими желудочками, 10 мг у пациентов с желудочками нормального размера, и 15-20 мг у пациентов с расширенными желудочками. Аналогичным образом рассчитывается начальная доза аминогликозидов. Та же рабочая группа рекомендовала определять частоту дозирования на основании точного объема дренируемой СМЖ: раз в день – если количество СМЖ из дренажа >100 мл/день, через день – при 50-100 мл/день, и раз в три дня если объем отделяемого дренажа более 50 мл/день. Однако, данные рекомендации основаны на экспертном мнении и

Таблица 3. Рекомендуемые дозы АМП, вводимых интравентрикулярно

АМП	Суточная интравентрикулярная доза
Амикацин	5-50 мг ^a
Обычный Амфотерицин В ^b	0,01-0,5 мг в 2 мл 5% раствора глюкозы
Колистин (в форме колистиметата натрия)	10 мг (125000 ME)
Даптомицин	2-5 мг ^c
Гентамицин	1-8 мг ^{d,e,f}
Полимиксин В	5 мг ^g
Хинупристин/дальфопристин	2-5 мг
Тобрамицин	5-20 мг
Ванкомицин	5-20 мг ^{e,f,h}

Нет отдельных данных, которые определяют точную дозу интравентрикулярно вводимого АМП, которая должна использоваться при инфекциях цереброспинальных шунтов и дренажей. Учитывая меньший объем СМЖ у детей (примерно 50 мл) в сравнении со взрослыми (примерно 125-150 мл), дозы у детей вероятно должны быть снижены по меньшей мере на 60% и более в сравнении со взрослыми.

^a Обычная доза интравентрикулярно – 30 мг/сут.

^b Обычно необходимости в этом нет, однако возможна польза, если удаление устройства слишком рискованно или пациент не отвечает на системную противогрибковую терапию.

^c Одно исследование использовало 10 мг ежедневно в течение 2 дней и затем 10 мг каждые 48 ч. Другое исследование использовало 5 мг или 10 мг каждые 72 ч. Данные основываются на сообщениях единичных случаев.

^d Доза 4-8 мг у взрослых; 1-2 мг у детей.

^e Рекомендации по дозированию у взрослых основаны на размере/объеме желудочков: узкие желудочки – 5 мг ванкомицина и 2 мг гентамицина, желудочки нормального размера – 10 мг ванкомицина и 3 мг гентамицина, расширенные желудочки – 15-20 мг ванкомицина и 4-5 мг гентамицина.

^f Рекомендации по частоте введения основываются на объеме наружного желудочкового дренирования в течение 24 ч:

- <50 мл/24 ч.: каждый третий день;
- 50-100 мл/24 ч.: каждый второй день;
- 100-150 мл/24 ч.: один раз в день ежедневно;
- 150-200 мл/24 ч.: увеличение дозы на 5 мг для ванкомицина и на 1 мг для гентамицина в одно введение ежедневно;
- 200-250 мл/24 ч.: увеличение дозы на 10 мг для ванкомицина и на 2 мг для гентамицина в одно введение ежедневно.

^g Доза 2 мг/день для детей.

^h Большинство исследований использовали дозу 10 мг или 20 мг.

не подтверждены в клинических исследованиях. К тому же, учитывая, что общий объем СМЖ у взрослых (около 125-150 мл) выше, чем у детей (около 50 мл), дозы интравентрикулярных антибиотиков у детей должны, вероятно, быть сокращены на 60% или более.

Другой подход основан на дозировании, исходя из мониторинга концентрации лекарства в СМЖ. Однако очень мало исследований изучали пригодность мониторинга концентрации АМП в СМЖ, и, учитывая различия клиренса препаратов, сложно определить, когда следует производить взятие СМЖ для измерения пиковых и минимальных концентраций. Концентрация АМП в СМЖ через 24 ч. после введения первой дозы может считаться минимальной концентрацией. Минимальная концентрация, деленная на МПК препарата для изолированного бактериального патогена, называется ингибирующим коэффициентом, который должен быть более 10-20 для последующей стерилизации СМЖ [13]. Несмотря на то, что этот подход не стандартизирован, он целесообразен для того, чтобы убедиться в достижении адекватных концентраций препарата в СМЖ.

Хотя в опубликованных исследованиях и существуют методологические ограничения, в систематическом обзоре интравентрикулярный ванкомицин у взрослых пациентов продемонстрировал свою безопасность и эффективность [123]. Интравентрикулярные аминогликозиды также оказались эффективными [121, 125]. В одном исследовании не было рецидивов при комбинации интравентрикулярного гентамицина с внутривенным меропенемом у пациентов с нейрохирургическими вентикулитами и менингитами, вызванными грамотрицательными бактериями [125, 126]. В другом исследовании, включавшем 34 вторичные шунт-ассоциированные инфекции у 30 детей, интравентрикулярная АМП в высоких дозах приводила к стерилизации образцов СМЖ у 100% из 26 детей, которые лечились на протяжении 3 дней и более [130]. Внутривенный и интравентрикулярный хинупристин/дальфопристин успешно использовался для лечения пациентов с менингитами, связанными с вентрикулостомией, вызванными ванкомицинорезистентным *Enterococcus faecium* [131]. Тейкопланин также оказался эффективным после интравентрикулярного введения у 7 пациентов со стафилококковыми шунтовыми инфекциями [132]. Интравентрикулярный даптомицин успешно использовался в единичных случаях у пациентов с инфекциями, ассоциированными с шунтами и дренажами, вызванными метициллинорезистентными КНС и резистентными энтерококками [133-136].

Интравентрикулярный колистин (обычно в форме колиметата натрия) и полимиксин В применяется в лечении вентикулитов и менингитов вызванных грамотрицательной флорой [108, 115, 118, 137-139]; однако, данные АМП должны резервироваться для пациентов с инфекциями, вызванными полирезистентными грамотрицательными бактериями или для тех пациентов, у которых терапия внутривенными антибиотиками оказалась неэффективной.

Интравентрикулярный амфотерицин В деоксихолат может быть необходим для лечения шунтовых инфекций, вызванных *Candida spp.*, которые не ответили на парентеральную терапию и удаление шунта.

Таким образом:

1. Интравентрикулярная АМП должна рассматриваться для пациентов с МиВСМП в случаях недостаточного ответа на исключительно системную АМП (сильная, низкое).

2. После введения АМП НЖД должен быть перекрыт на 15-60 минут, чтобы препарат мог распределиться по всей СМЖ (сильная, низкое).

3. Дозы и режим введения должны регулироваться на основании антимикробной концентрации в СМЖ, которая должна быть в 10-20 раз больше минимальной подавляющей концентрации для возбудителя (сильная, низкое), а также в зависимости от размеров желудка (сильная, низкое) и суточного отделяемого через НЖД (сильная, низкое).

Оптимальная длительность АМП у пациентов с МиВСМП. Длительность АМП шунтовых инфекций не вполне ясна и зависит от выделенного микроорганизма, распространенности инфекции, и, иногда, показателей СМЖ. Не существует контролируемых клинических исследований, которые бы сравнивали длительность АМП в лечении МиВСМП. В проспективном наблюдательном исследовании, оценивавшем 70 пациентов из 10 центров [140], продолжительность лечения варьировала от 4 до 47 дней; реинфицирование произошло у 26% пациентов. Лица с реинфекцией получали терапию на протяжении около 14 дней в сравнении с 13,7 днями для тех, кто не был реинфицирован. Частота реинфекции для терапии длительностью ≤ 10 дней, 11-20 дней и ≥ 21 день составила 28,5%, 23,3%, и 27,7%, соответственно. После разделения пациентов по длительности терапии от момента стерилизации СМЖ, у тех, кто получал терапию на протяжении 7 дней или менее, частота реинфекции составляла 20%, в сравнении с 28% реинфицирования для тех, кто находился на терапии более 7 дней. Следует отметить, что в данном исследовании лечение пациентов не было стандартизировано, использовались различные хирургические стратегии в удалении и перестановке шунта, так же различался выбор антибиотиков. Второе большое когортное исследование, включавшее 675 пациентов перенесших первую инфекцию, отметило среднюю длительность терапии 7,5 дней у 15% тех, кто перенес реинфекцию, в сравнении с 9 днями лечения у пациентов с реинфекцией (незначимые различия) [141].

Таким образом:

1. При инфекциях, вызванных КНС или *P. acnes*, с отсутствием или минимальным плеоцитозом в СМЖ, нормальным уровнем глюкозы и стертыми клиническими симптомами или системными проявлениями, продолжительность терапии должна составлять 10 дней (сильная, низкое).

2. При инфекциях, вызванных КНС или *P. acnes*, со значительным плеоцитозом в СМЖ, низким уровнем глюкозы, клиническими симптомами или системными проявлениями, продолжительность терапии должна составлять 10-14 дней (сильная, низкое).

3. При инфекциях, вызванных *S. aureus* или грамотрицательными бактериями, с или без значительного плеоцитоза в СМЖ, низким уровнем глюкозы, клиническими симптомами или системными проявлениями, продолжи-

тельность терапии должна составлять 10-14 дней (сильная, низкое); по мнению некоторых экспертов, лечение инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, должно продолжаться 21 день (слабая, низкое).

4. У пациентов с повторяющимися положительными посевами СМЖ на фоне адекватной АМТ терапия должна продолжаться в течение 10-14 дней после получения последнего положительного результата бактериологического исследования СМЖ (сильная, низкое).

Тактика врача при ведении пациентов с инфицированными ШС, НЖД и другими устройствами. Варианты ведения инфекций ШС включают консервативное лечение (т.е. только АМТ), удаление устройства и использование альтернативных подходов без устройств для лечения гидроцефалии (если позволяет клиническая ситуация), удаление устройства с немедленной заменой и частичное либо полное удаление устройства с временным наружным дренированием и дальнейшей постановкой ШС [32, 33, 40, 137]. У детей с не сообщающейся гидроцефалией и персистирующей инфекцией показаны удаление шунта и эндоскопическая вентрикулоцистерностомия третьего желудочка [143]. Даже если эндоскопическая вентрикулоцистерностомия не увенчалась успехом, выполненное после этого вентрикулоперитонеальное шунтирование будет продолжительнее, чем без предшествующей вентрикулоцистерностомии [144].

Попытки ведения инфекций ШС без их удаления периодически предпринимались с тех пор как появились первые шунты. Первые попытки сопровождалась использованием АМП внутривенно и/или интравентрикулярно без хирургического вмешательства во избежание осложнений от дополнительных операций, а также для сохранения оттока СМЖ во время лечения. Однако данный подход редко оказывался успешным (34-36%) и сопровождался высокой частотой летальности [145, 146]. К тому же введение АМП в СМЖ часто требовало длительной госпитализации, и частота неблагоприятных исходов была неприемлемо высокой. Способность многих микроорганизмов адгезироваться на искусственной поверхности и выживать при АМТ, похоже, исключает оптимальное лечение *in situ*. Однако в одном наблюдательном исследовании, которое оценивало возможности не оперативного ведения с использованием комбинации системных и интравентрикулярных АМП (вводимых через отдельное устройство доступа к желудочку), 84% из 43 пациентов были излечены. Частота успешных исходов составила 92% для инфекций, вызванных микроорганизмами, отличными от *S. aureus* [129]; это позволяет предположить, что консервативное лечение может подходить для отдельных пациентов с шунтовыми инфекциями, вызванными менее вирулентными микроорганизмами, такими как КНС. Аналогичные результаты были получены у пациентов с шунтовыми инфекциями, вызванными *P. acnes* [9]. Однако следует отметить, что в единственном рандомизированном исследовании, изучавшем консервативный подход ведения инфицированных ШС у 30 детей, все из которых получали АМТ [148], отсутствие удаления шунта было ассоциировано с 70% частотой рецидивов [147].

Сочетание удаления шунта с немедленной заменой и внутривенной и/или интратекальной АМТ также оце-

нивалось в вышеупомянутом рандомизированном исследовании и последующем нерандомизированном когортном исследовании [147, 148]. Данная стратегия была успешной приблизительно у 90% пациентов. Однако другие исследования показали, что этот подход эффективен только у 65-75% пациентов с инфекцией, ассоциированной с ШС [145, 146], при этом риск неудачи и реинфекции остается достаточно высоким.

Наиболее часто практикуемый подход к хирургическому лечению шунтовых инфекций включает системную АМТ в комбинации с удалением некоторых или всех компонентов инфицированного шунта и последующей постановкой вентрикулярного дренажа [140, 149].

Наличие дренажного катетера позволяет контролировать параметры СМЖ (при необходимости), включая бактериологические исследования СМЖ, и вводить антибиотики интравентрикулярно, если это потребуется. Желудочковый дренаж также позволяет продолжить лечение гидроцефалии и избежать последствий, связанных с удалением шунта. Когда посевы из дренажа становятся отрицательными, он удаляется, и может быть установлен новый шунт (рекомендации по срокам замены ШС представлены ниже). Однако даже с этим подходом в 10-20% случаев лечение оказывается безуспешным [140, 145, 146, 149, 150]. Из существующих исследований не вполне ясно, должен ли удаляться весь шунт либо только его внешняя часть, хотя логично ожидать, что полное удаление, если это возможно, было бы лучшим подходом. Другой вариант – удаление шунта с отсрочкой замены (лечение инфекции антибиотиками в отсутствие шунтирующих устройств на период терапии), хотя данный подход не устраняет причину, по которой первоначально был установлен шунт.

У пациентов с интратекальными баклофеновыми инфузионными помпами их удаление требовалось у всех пациентов с глубокими инфекциями [22]. Лечение инфекций, ассоциированных с устройствами для глубокой мозговой стимуляции, требует хирургического удаления инфицированных компонентов с последующей АМТ на протяжении 2-6 недель [24, 25].

Таким образом,

1. Полное удаление инфицированной ШС и замена на НЖД в сочетании с внутривенной АМТ рекомендованы у пациентов с инфицированными ШС (сильная, низкое).

2. При инфицировании дренажа рекомендуется его удаление (сильная, низкое).

3. При инфицировании интратекальной инфузионной помпы рекомендуется ее удаление (сильная, низкое).

4. При инфицировании устройств для глубокой стимуляции мозга рекомендуется их удаление (сильная, низкое).

Оценка ответа пациентов на проводимую терапию МиВСМП. Не существует доказательств того, что отслеживание маркеров воспаления (т.е. количества лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов или СРБ) полезно в мониторинге ответа на терапию МиВСМП. У пациентов с МиВСМП должны выполняться контрольные посевы СМЖ; как правило, посевы должны быть отрицательными в течение нескольких дней до установки нового

шунта. Ретроспективное исследование среди пациентов до 18 лет изучало, способно ли обычное бактериологическое исследование СМЖ у пациентов с НЖД выявлять венитрит [44]. У всех пациентов с развившейся инфекцией проводились рутинные ежедневные посевы СМЖ, и результаты данных исследований не позволили обнаружить инфекцию до появления клинических симптомов. Все 7 пациентов с инфекцией имели лихорадку ($>38,5^{\circ}\text{C}$) и периферический лейкоцитоз ($>11\,000/\text{мм}^3$) в тот день, когда была диагностирована инфекция, у одного пациента имелись отклонения в СМЖ. Проспективное исследование также продемонстрировало бесполезность рутинного анализа СМЖ для прогнозирования и диагностики бактериального менингита, ассоциированного с НЖД [55]. Другое исследование оценивало, изменялась ли частота венитритов, если частота взятия СМЖ была снижена до одного раза в каждые 3 дня [151]. В данном исследовании проспективная выборка пациентов с наружными вентрикулярными дренажами сравнивалась с двумя историческими группами сравнения в двух отделениях интенсивной терапии высокоспециализированных клиник. Частота венитритов снизилась с 17% до 11% в целом, а у пациентов с доказанным венитритом с 10% до 3%, после уменьшения частоты взятия СМЖ.

Таким образом,

1. Ответ на терапию у пациентов с МиВСП должен контролироваться на основании клинических параметров (сильная, низкое).

2. У пациентов с МиВСП с НЖД рекомендован контроль бактериологических посевов, чтобы убедиться в стерилизации СМЖ (сильная, низкое).

3. У пациентов без стабильного клинического улучшения рекомендованы дополнительные исследования СМЖ, чтобы убедиться, что ее показатели улучшаются, и рост по результатам бактериологических исследований СМЖ отсутствует (сильная, низкое).

4. Для НЖД, не используемых для лечения шунтовых инфекций, ежедневное исследование СМЖ с бактериологическим посевом не рекомендовано, если для этого нет клинических показаний (сильная, низкое).

Рекомендации по возможным срокам реимплантации инфицированных ранее ШС. После удаления инфицированной ШС оптимальные сроки ее замены достоверно не известны. Ранняя повторная установка может повысить риск рецидива, но задержка в реимплантации может повысить риск вторичной инфекции НЖД. Время реимплантации должно выбираться индивидуально, исходя из выделенных микроорганизмов, тяжести венитрита и на основании улучшения показателей СМЖ, а также ее стерилизации в ответ на АМТ. Общую продолжительность АМТ тяжело отделить от сроков перестановки шунта. Некоторые источники рекомендуют продлить АМТ на несколько дней после замены шунта, в то время как другие определяют общую продолжительность терапии на основании получения отрицательных посевов СМЖ и не продлевают АМТ после реимплантации ШС.

У пациентов с шунтовой инфекцией, вызванной КНС, с нормальными показателями СМЖ, наличие отрицательных посевов СМЖ на протяжении 48 ч. после

экстернализации в целом подтверждает, что удаление устройства влияет на лечение, и что пациенту может быть поставлен новый шунт на третий день после удаления предыдущего. Если были выделены КНС и при этом имеются патологические отклонения в СМЖ (например, плеоцитоз, патологические биохимические показатели), вероятно, имеется истинная инфекция. Если повторные посевы отрицательны, обычно рекомендуют АМТ в течение 7 дней до переустановки шунта. Однако, если повторные посевы СМЖ положительные, АМТ продолжается до отрицательных результатов посевов СМЖ на протяжении 7-10 последовательных дней до установки нового шунта. Этот подход также рекомендуется для инфекций, вызванных *P. acnes* [130]. Для шунтовых инфекций, вызванных *S. aureus* или грамотрицательными бактериями, до переустановки шунта рекомендован 10-дневный курс АМТ с отрицательными посевами СМЖ [13, 152], хотя некоторые источники при выделении грамотрицательных бактерий рекомендуют 21 день АМТ. Некоторые эксперты также предлагают осуществлять взятие контрольного образца СМЖ для бактериологического посева через 3 дня без АМТ, чтобы окончательно удостовериться в эрадикации инфекции перед реимплантацией шунта; данный период времени выбран случайно и не является рекомендуемым для рутинного использования. Вышеперечисленные рекомендации детально не исследовались, и некоторые пациенты могут потребовать более длительной АМТ до того момента, как им будет реимплантирован новый шунт. Более того, значительные вариации наблюдались в длительности АМТ у пациентов с шунтовыми инфекциями [140, 149]. Тщательное наблюдение после реимплантации также имеет решающее значение для уверенности в успехе терапии.

Независимо от вида лечения, инфекция ШС может рецидивировать. В одном исследовании [140], частота рецидивов составила 26% и в 2/3 случаев была вызвана тем же самым микроорганизмом. Частота рецидивов у пациентов с шунтовой инфекцией, вызванной *S. epidermidis*, достигала 29%.

В недавнем исследовании у детей факторы риска реинфекции были ассоциированы с постановкой сложных ШС (множественные шунты или один шунт с несколькими катетерами одновременно), предсердным шунтированием, любым осложнением после первого эпизода инфекции (например, нарушение функционирования шунта, кровоизлияние, ликворея), или с непостоянно отрицательными результатами посевов СМЖ, определяемых как положительные результаты посева СМЖ с последующей их стерилизацией и повторными положительными результатами на протяжении периода терапии [141].

Таким образом,

1. У пациентов с инфекцией, вызванной КНС или *P. acnes*, с нормальными показателями СМЖ и отсутствием ее роста на протяжении 48 ч. после экстернализации, новый шунт должен быть переустановлен как можно раньше (на третий день) после удаления предыдущего шунта (сильная, низкое).

2. У пациентов с инфекцией, вызванной КНС или *P. acnes* с патологическими отклонениями в СМЖ, но отрицательными результатами повторных бактериологи-

ческих посевов, новый шунт должен быть переустановлен после 7 дней АМТ (сильная, низкое); если повторные посевы СМЖ положительные, АМТ рекомендована до тех пор, пока СМЖ не будет оставаться стерильной на протяжении 7-10 дней подряд до того момента, как будет установлен новый шунт (сильная, низкое).

3. У пациентов с инфекцией, вызванной *S. aureus* или грамотрицательными бактериями, новый шунт должен быть переустановлен через 10 дней после достижения отрицательных результатов посева СМЖ (сильная, низкое).

4. Использование периода отмены АМТ перед контрольным посевом СМЖ для подтверждения эрадикации инфекции перед реимплантацией нового шунта не рекомендуется (сильная, низкое).

Современные возможности профилактики развития МиВСМП

Для минимизации вероятности развития инфекции у пациентов, которым устанавливают ШС, были проведены многочисленные исследования конкретных хирургических техник; однако данные работы имеют значительные методологические недостатки. Многие из рекомендуемого основываются на описанных факторах риска шунтовых инфекций. В одном проспективном рандомизированном контролируемом исследовании 61 пациента, которые подверглись 84-м процедурам шунтирования, частота шунтовых инфекций была меньше среди тех, у кого применялись катетеры, импрегнированные антибиотиком (4,3% против 21%, $p=0,038$) [153], хотя в данном случае высокая частота инфекций отмечалась в контрольной группе. Существуют данные, что использование двойных перчаток может снизить частоту инфицирования СМЖ при шунтировании [154], также важны хорошая хирургическая техника [155] и соблюдение мер инфекционного контроля [156]. Имеются относительно сильные доказательства необходимости использования профилактической АМТ перед хирургической установкой шунта, хотя большинство клинических испытаний, поддерживающих данные рекомендации, были проведены до того, как начали использовать катетеры, импрегнированные антибиотиком. Последние на настоящий момент еще недостаточно изучены, но их использование выглядит многообещающим. Изученные вмешательства подробно рассмотрены в последующих разделах.

Антимикробная профилактика. Существующие данные говорят о необходимости периперационного профилактического назначения АМП пациентам, которые подвергаются постановке ШС или НЖД. Несмотря на то что ни одно рандомизированное исследование, посвященное периперационной профилактике АМП, не было достаточно мощным, чтобы достоверно установить ее эффективность, некоторые мета-анализы указывают, что данный подход снижает частоту инфекций примерно на 50% [156, 157]. Систематический Кокрановский обзор указывает, что отношение рисков снижения инфекции составляло 0,52 (95% ДИ 0,36-0,74) [158]. АМП необходимо вводить перед разрезом, чтобы достичь адекватной тканевой концентрации, и их необходимо продолжать в течение 24 ч. после операции, так

как в исследованиях, которые включены в данные мета-анализы, терапия в основном назначалась в течение этого периода.

В отношении профилактики инфекции, ассоциированной с дренированием субарахноидального пространства, существует один обзор [15], цитирующий 10 исследований, в которых изучалось профилактическое использование антибиотиков [46, 67, 159-166]. В одном из исследований, которое описывает 102 вентрикулостомии у 70 пациентов [164], 44 пациента получали АМП, в то время как 26 АМТ не проводилась. В данном исследовании показано снижение частоты вентрикулита с 27% до 9%. В восьми последующих исследованиях разница отсутствовала [15, 46, 159-161, 167], однако с оговоркой, что они не обладали достаточной мощностью для выявления частоты события от 1 до 10%. В недавнем крупном обзоре 35 исследований, опубликованных с 1972 по 2013 гг., отмечено, что около половины включенных исследований описывают использование периперационной АМТ [16], но не оценивают ее эффективность. Некоторые исследования также показывают, что профилактическое использование АМП приводит к развитию вентрикулитов, вызванных резистентными микроорганизмами [161, 166]. В одном исследовании в подгруппе пациентов, которые получали профилактически АМП, было отмечено развитие вентрикулитов, вызванных MRSA и *Candida spp.* [162]. В другой работе частота вентрикулитов, вызванных грамотрицательными микроорганизмами, была выше среди пациентов, которые получали антибиотики с профилактической целью [159]. Однако были опубликованы и сообщения, противоречащие вышеуказанным. В проспективном исследовании, проведенном в Бразилии [168], 75% пациентов получали АМП с профилактической целью, при этом не было выявлено значимых различий по частоте вентрикулита в сравнении с подгруппой пациентов, которые не получали антибиотики. Другое исследование, проведенное в Нидерландах, также не продемонстрировало различий в проценте пациентов, у которых развился вентрикулит [169]. Ограничения данных исследований в том, что большинство из них являются ретроспективными, имеют недостаточную мощность, в них используются различные определения термина «вентрикулит» и не во всех из них сообщается о неблагоприятных эффектах (например, о неблагоприятных реакциях на АМП и инфицировании резистентными микроорганизмами).

Пролонгированное использование системных АМП с профилактической целью при НЖД. Несмотря на то, что применение АМП с целью периперационной профилактики при постановке НЖД является общепринятым, профилактическое назначение системных антибиотиков в течение всего времени нахождения НЖД является более противоречивым. В одном исследовании было отмечено, что частота развития инфекций была равной 3,8% в подгруппе пациентов, которые получали АМП профилактически в течении всей продолжительности стояния НЖД, и 4,0% в подгруппе пациентов, которые получали только периперационную АМТ [159]. Это позволяет предположить, что профилактическое введение антибиотиков во время дренирования не приводит к значительному снижению риска развития вентрикулита

и может вызывать появление резистентных микроорганизмов. Для сравнения, другое исследование демонстрирует пользу профилактического назначения АМП (частота инфицирования СМЖ 2,6% против 10,6% у тех, кто получал антибиотики только периоперационно, $p=0,001$) [162]. Однако важно отметить, что инфекции среди пациентов, которые получали антимикробную профилактику, были вызваны более вирулентными антибиотикорезистентными патогенами, и летальность в этом случае также была выше (66% против 41%). При объединенной оценке 9 исследований частота инфекций СМЖ была 8,1% среди тех, кто получал антибиотики периоперационно, и 5,3% среди тех, кто получал АМП в течении всего времени нахождения НЖД [15, 167]. Это послужило рекомендацией сохранять профилактическую АМП у всех пациентов, пока стоит НЖД, хотя данный подход практикуется не во всех клинических учреждениях. Одно рандомизированное исследование, в котором сравнивали плацебо и применение триметоприма/сульфаметаксозола, не показало значимых различий в частоте развития венрикулита между двумя группами [170]. В другом рандомизированном исследовании, в котором сравнивали только периоперационное использование антибиотиков (ампициллин/сульбактам внутривенно) и пролонгированное назначение АМП (ампициллин/сульбактам и азтреонам), было выявлено, что у пациентов, которые получали ампициллин/сульбактам и азтреонам длительно, значительно реже имело место развитие венрикулита (3 из 115, 3%), чем у пациентов, которые получали ампициллин/сульбактам только периоперационно (12 из 113, 11%; $p<0,05$) [162]. Недостатки данного исследования в том, что в нем не было дано четкое определение понятия «венрикулит» и продолжительность нахождения НЖД не была точно указана для обеих групп. Еще одно важное открытие, сделанное в указанной работе, состоит в том, что инфекции, вызванные резистентными микроорганизмами, такими как MRSA и *Candida spp.*, чаще выявлялись в подгруппе пациентов, получавших антибиотики пролонгированно. Летальность в данной подгруппе составила 66% (2 из 3), в то же время летальность в подгруппе пациентов, которые получали антибиотики только периоперационно, составила 41% (5 из 12).

В систематическом обзоре, объединившем данные 2 рандомизированных и 4 наблюдательных исследований [171], при проведении пролонгированной системной антимикробной профилактики отмечалось снижение относительного риска до 0,45, хотя для данных исследований были характерны методологические недостатки и разнородность. Определения венрикулита варьировали, виды и дозы антибиотиков были различны, отрицательные эффекты были недостаточно изучены, большинство исследований были ретроспективными и не исключали наличия смещений. В свете данных открытий и учитывая наличие эффективной альтернативы (т.е. импрегнированных антибиотиками катетеров), **продолгованное использование системных антибиотиков с целью профилактики инфекций у пациентов с НЖД не рекомендуется**, хотя пролонгированное использование остается в практике некоторых центров. В недавнем исследовании получены данные, что добавление пролонгированной

системной терапии у пациентов с импрегнированными антибиотиком НЖД не снижало заболеваемость венрикулитом, однако было ассоциировано с более высоким риском нозокомиальных инфекций (инфекций кровотока и вентилятор-ассоциированной пневмонии), а также с более высокой стоимостью лечения [172].

Катетеры, импрегнированные антибиотиком (КИА). КИА для шунтирующих операций создавались в течение нескольких десятилетий и относительно недавно были внедрены в клиническую практику. Они, как правило, импрегнированы миноциклином или клиндамицином, в комбинации с рифампицином. В одном рандомизированном исследовании, включавшем 110 пациентов, которым были установлены ШС, импрегнированные клиндамицином и рифампицином, отмечена тенденция к снижению частоты инфицирования с 16,6% до 6% ($p=0,084$) [173]. Однако данное исследование имело следующие недостатки – малую выборку пациентов и высокую частоту инфекций в контрольной группе. Другие неконтролируемые исследования пациентов с ШС являлись противоречивыми: некоторые подтверждали [174, 175], иные опровергали вышеуказанные результаты [176, 177]. В мета-анализе объединенных данных 12 исследований, в которых сравнивали КИА и не импрегнированные венрикулоперитонеальные шунты, было отмечено статистически значимое снижение частоты инфекций среди пациентов, которым были установлены шунты, импрегнированные антибиотиком (отношение риска 0,37; $p<0,0001$) [178]. В другом систематическом литературном обзоре 5613 процедур шунтирования, использование импрегнированных антибиотиком шунтов было ассоциировано со сниженным риском шунтовых инфекций (3,3% против 7,2%; $p<0,00001$) [179], при этом значимые различия отмечались как у детей, так и у взрослых. Использование данных катетеров не было ассоциировано с инфицированием микроорганизмами, резистентными к антибиотикам.

Использование шунтов, импрегнированных антибиотиками, не только снижает частоту инфекций, но и приводит к значимой экономии средств стационара [180]. В исследовании, в котором сравнивалась эффективность использования КИА при лечении 12589 последовательных случаев гидроцефалии из 287 стационаров у взрослых и детей [181], применение КИА ассоциировалось со значимым снижением инфекций как среди взрослых (2,2% против 3,6%; $p=0,02$), так и среди детей (2,6% против 7,1%; $p<0,01$). Снижение частоты инфицирования было продемонстрировано независимо от мощности стационара, количества шунтираний в год, расположения стационара, а также факторов риска пациента.

Сходные результаты были отмечены при постановке НЖД, импрегнированных антибиотиком. Рандомизированное исследование 306 пациентов с установленными НЖД, импрегнированными миноциклином и рифампицином, показало снижение частоты инфицирования СМЖ с 9,4 до 1,3% в сравнении с пациентами, которым были установлены НЖД без покрытия [182]. Средняя продолжительность НЖД в обеих подгруппах была сходной. Однако 95% пациентов в обеих подгруппах также получали пролонгированную профилактику АМП, используемые при этом средства не указаны. Объединенные

в мета-анализ данные 5 исследований показали статистически значимое преимущество НЖД, импрегнированных антибиотиком (относительный риск 0,31; $p=0,009$) [178].

Sonabend и соавт. [171] провели систематический обзор исследований, в которых использовали импрегнированные антибиотиком НЖД. В данный мета-анализ были включены одно рандомизированное контролируемое исследование [182] и 3 когортных [183-185], в которых изучалась эффективность покрытых антибиотиками НЖД для профилактики венстрикулита. Объединенный анализ показал, что при использовании импрегнированных антибиотиками НЖД относительный риск составляет 0,19 (95% ДИ 0,007-0,52). Венстрикулит развился у 2 пациентов (1,3%) с данными дренажами и у 13 пациентов (9,6%), которых лечили с использованием стандартных не покрытых антибиотиками дренажей ($p=0,0012$). У пациентов контрольной группы из образцов СМЖ наиболее часто выделяли КНС, в то время как из образцов СМЖ, которые были взяты у пациентов группы лечения, определяли *E. faecalis*, *S. aureus* и *Enterobacter aerogenes*. Данное исследование четко не определяло частоту контаминации и колонизации по сравнению с частотой явной инфекции. В другой работе, сравнивающей 47 детей, которых лечили с постановкой покрытых клиндамицином и рифампицином НЖД, и 44 ребенка, которым были установлены стандартные дренажи [185], культуры СМЖ были положительны у 14 пациентов из 44 в контрольной группе (31,8%) и только у 1 пациента из 47 (2,1%), которым были установлены покрытые антибиотиком катетеры, что показывает статистически значимое снижение частоты венстрикулитов при использовании покрытых антибиотиками НЖД ($p<0,05$). В другом исследовании сравнивали пролонгированную антимикробную профилактику (ампициллин/сульбактам и цефтриаксон) и использование покрытых рифампицином и клиндамицином НЖД [186]; промежуточный анализ данных показал, что венстрикулит не развился в обеих группах.

Аллергические или системные осложнения, непосредственно связанные с АМП в КИА, были редки. При использовании для шунтирующих вмешательств КИА не ассоциированы с более высоким риском поздних шунтовых инфекций в сравнении с данными исторического контроля [187].

Избирательная ревизия через фиксированные интервалы времени. Наибольшим риском при использовании НЖД является развитие вторичной инфекции [15]. Более длительное нахождение дренажа приводит к более высокому риску. Три исследования подтверждают данный вывод [46, 55, 165]. Это было также показано в другом обзоре, который продемонстрировал, что более длительное нахождение НЖД ассоциировано с более высоким риском развития инфекции [188], хотя увеличение риска может исчезнуть спустя некоторое время. Профилактическая смена катетера была призвана снизить этот риск, однако подобная смена через каждые 5 дней не привела к значительному снижению риска инфицирования СМЖ [189, 190]. В одном исследовании 103 пациентов, которым были установлены НЖД более чем на 5 дней [190], частота инфицирования СМЖ состави-

ла 7,8% в группе, где пациентам заменяли дренажи каждые 5 дней, и 3,8% в группе, где замена не проводилась ($p=0,5$). Это говорит о том, что единственный НЖД может использоваться так долго, как клинически необходимо или пока замена не будет обязательна вследствие инфицирования СМЖ или неисправности самого катетера. К тому же, никаких значимых различий не было выявлено между пациентами, госпитализированными в отделения интенсивной терапии или обычные палаты, а также в клинических исходах между этими двумя группами.

Таким образом, в дополнение к использованию КИА, **риск инфицирования может быть снижен незамедлительным удалением НЖД, когда он больше не нужен, но не путем профилактической замены катетера через установленный интервал.** Несмотря на то, что это пока еще четко не отражено в имеющихся публикациях, однако, экстраполируя результаты клинических исследований других постоянных катетеров, вероятно, что попытка поддержания стерильной, закрытой системы, позволяющей избегать инфекции внутри системы, и наблюдение за дренированием также приведут к минимизации вероятности инфицирования.

Комбинированные вмешательства. Многие исследования, направленные на профилактику шунтовых инфекций, подробно рассматривают отдельные вмешательства для снижения инфекционных рисков. Однако использование «практических комплексов» (bundles) также может быть полезным при создании стандартизированных протоколов для шунтирующих вмешательств. Недавно Hydrocephalus Clinical Research Network попыталась создать в ряде центров 11-этапный протокол с целью снижения частоты шунтовых инфекций. Исследование, проведенное в нескольких нейрохирургических центрах, включало всех детей, которым были установлены ШС или проводились их ревизии [191]. Инициативу поддержал 21 хирург и она включала 1571 процедуру у 1004 детей. Полное соблюдение протокола отмечалось у 75% пациентов, в других 20% случаев соблюдалось 10 из 11 шагов. Частота инфицирования снизилась с 8,8% (до использования протокола) до 5,7% (при использовании протокола) (снижение относительного риска на 36%, $p=0,0028$). Это свидетельствует о том, что использование стандартизированного протокола и снижение количества вариантов действий путем приверженности общему протоколу – эффективная мера для снижения частоты шунтовых инфекций. Даже только соблюдение правильной техники мытья рук всеми членами команды являлось независимым предиктором снижения инфекционных рисков. Факторами, ассоциированными с повышенным инфицированием, были использование катетеров BioGlide, а также применение антисептического крема любым членом хирургической бригады. Однако, характер данного исследования исключает возможность с уверенностью определить отдельные пункты из целого комплекса причин. Выявление других факторов, которые ассоциированы с инфекцией, может привести к добавлению новых действий в протокол для снижения инфекционных рисков в будущем.

Для пациентов с НЖД приверженность контрольному списку вмешательства, который включает гигиену рук,

подходящую подготовку кожи с повидон-йодом, обеспечение полного высыхания кожи перед вмешательством, использование всех пяти максимально стерильных барьеров (стерильных перчаток, стерильной одежды, шапки, маски и большой стерильной драпировки) и соблюдение политики ухода за НЖД привело к снижению частоты инфекции с 16 на 1000 до 4,5 на 1000 катетер-дней. В дальнейшем частота инфицирования снизилась до 1,3 на 1000 катетер-дней [192]. Внедрение данного протокола в итоге привело к тому, что не произошло ни одного случая инфицирования за 25-месячный период. Однако данное исследование, как и многие аналогичные не рандомизированные сравнения протоколов ухода, начинается с осознания недавнего роста частоты инфицирования, делая некоторые достигнутые улучшения возможными за счет снижения средних показателей.

Таким образом,

1. Периоперационное профилактическое назначение АМП рекомендуется пациентам, которым устанавливаются ШС (сильная, умеренное).

2. Периоперационное профилактическое назначение АМП рекомендуется пациентам, которым устанавливают НЖД (сильная, умеренное).

3. Пролонгированная антимикробная профилактика в течение всего времени нахождения НЖД является сомнительной и не рекомендуется (сильная, умеренное).

4. Рекомендуется использование импрегнированных антибиотиком ШС и дренажей (сильная, умеренное).

5. Пациентам с НЖД не рекомендуется их замена через определенные интервалы времени (сильная, умеренное).

6. При постановке ШС и НЖД рекомендуется использование стандартизированных протоколов (сильная, умеренное).

Роль профилактического использования антибиотиков у нейрохирургических пациентов и пациентов с ликвореей

В то время как периоперационное применение АМП продемонстрировало снижение риска краниальных раневых инфекций [193-196], оно не показало снижения риска менингита после краниотомии [193, 194] или менингита после постановки ШС [197]. Для профилактики раневых краниальных инфекций первая доза антибиотика должна быть введена в течение первого часа хирургического вмешательства, и АМП должна быть прекращена в течение 24 ч. после окончания вмешательства [198].

Пациенты с переломом основания черепа или ликвореей заслуживают особого внимания. Общая частота менингита у таких пациентов, как сообщается, составляет 1,4% [199]. Однако среди тех, кто имеет вдавленный перелом черепа (до 6% пациентов с повреждениями головы) [200], частота менингита достигает 10,6% [201]. В обзоре 51 пациента с посттравматической ликвореей, которая не разрешилась в течение 24 ч., риск развития менингита снизился с 21% до 10% при использовании профилактических АМП [202]. Однако в другом исследовании пациентов с травматической пневмоцефалией назначение цефтриаксона не привело

к снижению риска бактериального менингита [203]. В Кокрановском систематическом обзоре оценивали 208 участников из 4 рандомизированных исследований, которые посчитали подходящими для включения в мета-анализ [158]. Не было выявлено значимых различий между группами антимикробной профилактики и контрольными группами с точки зрения сокращения числа случаев менингита, общей летальности, летальности от менингита и необходимости хирургической коррекции у пациентов с истечением СМЖ. Ликворея – главный фактор риска развития менингита, хотя большинство случаев посттравматической ликвореи остаются нераспознаваемыми [199, 204]. Большинство случаев ликвореи разрешаются самостоятельно в течение 7 дней, однако, если ликворея персистирует, показано хирургическое вмешательство.

Поскольку *Streptococcus pneumoniae* – важный патоген, осложняющий течение травм головы и ликвореи [205, 206], является обоснованной попытка предотвратить инфекции, вызванные данным микроорганизмом, используя пневмококковую вакцину, хотя клинических исследований, оценивающих эффективность данного подхода, недостаточно. Тем не менее, существуют специальные рекомендации для взрослых и детей с ликвореей. Для неиммунизированных детей 6-18 лет и взрослых 19 и более лет с ликвореей, 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина должна быть назначена в первую очередь с последующим использованием 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины как минимум через 8 недель [207, 208]. Advisory Committee on Immunization Practices недавно рекомендовал для всех невакцинированных взрослых 65 лет и старше использование как 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины, так и 23-валентной полисахаридной вакцины, которые должны быть назначены последовательно с введением полисахаридной вакцины спустя 6-12 месяцев после конъюгированной [209].

Таким образом,

1. Рекомендуется периоперационное применение АМП у нейрохирургических пациентов для профилактики инфекций, ассоциированных с хирургическим вмешательством (сильная, высокое).

2. Пациентам с переломами основания черепа и ликвореей профилактическое применение АМП не рекомендуется (сильная, умеренное).

3. Пациентам с переломами основания черепа и длительной ликвореей (>7 дней) рекомендуется попытаться устранить ликворею (сильная, низкое).

4. Пациентам с переломами основания черепа и ликвореей рекомендуется антипневмококковая вакцинация (сильная, умеренное).

В заключение следует отметить, что диагностика и лечение пациентов с МиВСМП, а также профилактика развития данных состояний являются достаточно сложными проблемами современного здравоохранения, для адекватного решения которых необходимо комплексное взаимодействие врачей-нейрохирургов, нейрореаниматологов, инфекционистов, клинических микробиологов, клинических фармакологов и специалистов в области инфекционного контроля.

Литература

- Edwards R.J., Drake J.M. Cerebrospinal fluid devices. In: Winn, HR, ed. Youmans & Winn Neurological Surgery. 7th ed. 2017:1638-1643.
- Renier D., Lacombe J., Pierre-Kahn A., Sainte-Rose C., Hirsch J.F. Factors causing acute shunt infection. Computer analysis of 1174 operations. *J Neurosurg.* 1984;61(6):1072-1078.
- Younger J.J., Simmons J.C., Barrett F.F. Operative related infection rates for ventriculoperitoneal shunt procedures in a children's hospital. *Infect Control.* 1987;8(2):67-70.
- Quigley M.R., Reigel D.H., Kortyna R. Cerebrospinal fluid shunt infections. Report of 41 cases and a critical review of the literature. *Pediatr Neurosci.* 1989;15(3):111-120.
- Kontny U., Höfling B., Gutjahr P., et al. CSF shunt infections in children. *Infection.* 1993;21(2):89-92.
- Piatt J.H., Carlson C.V. A search for determinants of cerebrospinal fluid shunt survival: retrospective analysis of a 14-year institutional experience. *Pediatr Neurosurg.* 1993;19(5):233-241; discussion 242.
- McGirt M.J., Leveque J.-C., Wellons J.C., et al. Cerebrospinal fluid shunt survival and etiology of failures: a seven-year institutional experience. *Pediatr Neurosurg.* 2002;36(5):248-255.
- Vinchon M., Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Childs Nerv Syst.* 2006;22(7):692-697.
- Conen A., Walti L.N., Merlo A., et al. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis.* 2008;47(1):73-82.
- Choux M., Genitori L., Lang D., Lena G. Shunt implantation: reducing the incidence of shunt infection. *J Neurosurg.* 1992;77(6):875-880.
- Winston K.R. Hair and neurosurgery. *Neurosurgery.* 1992;31(2):320-329.
- Morissette I., Gourdeau M., Francoeur J. CSF shunt infections: a fifteen-year experience with emphasis on management and outcome. *Can J Neurol Sci.* 1993;20(2):118-122.
- van de Beek D., Drake J.M., Tunkel A.R. Nosocomial bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2010;362(2):146-154.
- Simon T.D., Butler J., Whitlock K.B., et al. Risk factors for first cerebrospinal fluid shunt infection: findings from a multi-center prospective cohort study. *J Pediatr.* 2014;164(6):1462-1468.e2.
- Lozier A.P., Sciacca R.R., Romagnoli M.F., Connolly E.S. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery.* 2002;51(1):170-181; discussion 181-182.
- Ramanan M., Lipman J., Shorr A., Shankar A. A meta-analysis of ventriculostomy-associated cerebrospinal fluid infections. *BMC Infect Dis.* 2015;15:3.
- Governale L.S., Fein N., Logsdon J., Black P.M. Techniques and complications of external lumbar drainage for normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery.* 2008;63(4 Suppl 2):379-384; discussion 384.
- Motta F., Antonello C.E. Analysis of complications in 430 consecutive pediatric patients treated with intrathecal baclofen therapy: 14-year experience. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;13(3):301-306.
- Fjelstad A.-B., Hommelstad J., Sorteberg A. Infections related to intrathecal baclofen therapy in children and adults: frequency and risk factors. *J Neurosurg Pediatr.* 2009;4(5):487-493.
- Vender J.R., Hester S., Waller J.L., Rekito A., Lee M.R. Identification and management of intrathecal baclofen pump complications: a comparison of pediatric and adult patients. *J Neurosurg.* 2006;104(1 Suppl):9-15.
- Ghosh D., Mainali G., Khera J., Luciano M. Complications of intrathecal baclofen pumps in children: experience from a tertiary care center. *Pediatr Neurosurg.* 2013;49(3):138-144.
- Hester S.M., Fisher J.F., Lee M.R., Macomson S., Vender J.R. Evaluation of salvage techniques for infected baclofen pumps in pediatric patients with cerebral palsy. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;10(6):548-554.
- Wunderlich C.A., Krach L.E. Gram-negative meningitis and infections in individuals treated with intrathecal baclofen for spasticity: a retrospective study. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(6):450-455.
- Fily F., Haegelen C., Tattevin P., et al. Deep brain stimulation hardware-related infections: a report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2011;52(8):1020-1023.
- Stenehjem E., Armstrong W.S. Central nervous system device infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2012;26(1):89-110.
- Bergey G.K., Morrell M.J., Mizrahi E.M., et al. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology.* 2015;84(8):810-817.
- Kourbeti I.S., Vakis A.F., Ziakas P., et al. Infections in patients undergoing craniotomy: risk factors associated with post-craniotomy meningitis. *J Neurosurg.* 2015;122(5):1113-1119.
- Durand M.L., Calderwood S.B., Weber D.J., et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med.* 1993;328(1):21-28.
- Tsai M.-H., Lu C.-H., Huang C.-R., et al. Bacterial meningitis in young adults in Southern Taiwan: clinical characteristics and therapeutic outcomes. *Infection.* 2006;34(1):2-8.
- Castelblanco R.L., Lee M., Hasbun R. Epidemiology of bacterial meningitis in the USA from 1997 to 2010: a population-based observational study. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(9):813-819.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ.* 2008;336(7652):1049-1051.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ.* 2008;336(7654):1170-1173.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ.* 2008;336(7651):995-998.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E., et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-926.
- Jaeschke R., Guyatt G.H., Dellinger P., et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ.* 2008;337:a744.
- George R., Leibrock L., Epstein M. Long-term analysis of cerebrospinal fluid shunt infections. A 25-year experience. *J Neurosurg.* 1979;51(6):804-811.
- Schoenbaum S.C., Gardner P., Shillito J. Infections of cerebrospinal fluid shunts: epidemiology, clinical manifestations, and therapy. *J Infect Dis.* 1975;131(5):543-552.
- Walters B.C., Hoffman H.J., Hendrick E.B., Humphreys R.P. Cerebrospinal fluid shunt infection. Influences on initial management and subsequent outcome. *J Neurosurg.* 1984;60(5):1014-1021.
- Braxton E.E., Ehrlich G.D., Hall-Stoodley L., et al. Role of biofilms in neurosurgical device-related infections. *Neurosurg Rev.* 2005;28(4):249-255.
- Snowden J.N., Beaver M., Smeltzer M.S., Kielian T. Biofilm-infected intracerebroventricular shunts elicit inflammation within the central nervous system. *Infect Immun.* 2012;80(9):3206-3214.
- Bryant M.S., Bremer A.M., Tepas J.J., et al. Abdominal complications of ventriculoperitoneal shunts. Case reports and review of the literature. *Am Surg.* 1988;54(1):50-55.
- Piatt J.H., Garton H.J.L. Clinical diagnosis of ventriculoperitoneal shunt failure among children with hydrocephalus. *Pediatr Emerg Care.* 2008;24(4):201-210.
- Garton H.J., Kestle J.R., Drake J.M. Predicting shunt failure on the basis of clinical symptoms and signs in children. *J Neurosurg.* 2001;94(2):202-210.
- Rogers E.A., Kimia A., Madsen J.R., Nigrovic L.E., Neuman M.I. Predictors of ventricular shunt infection among children presenting to a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2012;28(5):405-409.
- Odio C., McCracken G.H., Nelson J.D. CSF shunt infections in pediatrics. A seven-year experience. *Am J Dis Child.* 1984;138(12):1103-1108.
- Mayhall C.G., Archer N.H., Lamb V.A., et al. Ventriculostomy-related infections. A prospective epidemiologic study. *N Engl J Med.* 1984;310(9):553-559.
- Gerner-Smidt P., Stenager E., Kock-Jensen C. Treatment of ventriculostomy-related infections. *Acta Neurochir (Wien).* 1988;91(1-2):47-49.

48. Walti L.N., Conen A., Coward J., Jost G.F., Trampuz A. Characteristics of infections associated with external ventricular drains of cerebrospinal fluid. *J Infect.* 2013;66(5):424-431.
49. Chen H.-P., Lai C.-H., Chan Y.-J., et al. Clinical significance of *Acinetobacter* species isolated from cerebrospinal fluid. *Scand J Infect Dis.* 2005;37(9):669-675.
50. Hader W.J., Steinbok P. The value of routine cultures of the cerebrospinal fluid in patients with external ventricular drains. *Neurosurgery.* 2000;46(5):1149-1153; discussion 1153-1155.
51. Wiberg K., Birnbaum A., Gradon J. Causes and presentation of meningitis in a Baltimore community hospital 1997-2006. *South Med J.* 2008;101(10):1012-1016.
52. Oostenbrink R., Moons K.G., Theunissen C.C., et al. Signs of meningeal irritation at the emergency department: how often bacterial meningitis? *Pediatr Emerg Care.* 2001;17(3):161-164.
53. Malheiro L., Gomes A., Barbosa P., Santos L., Sarmiento A. Infectious Complications of Intrathecal Drug Administration Systems for Spasticity and Chronic Pain: 145 Patients From a Tertiary Care Center. *Neuromodulation.* 2015;18(5):421-427.
54. Forgacs P., Geyer C.A., Freidberg S.R. Characterization of chemical meningitis after neurological surgery. *Clin Infect Dis.* 2001;32(2):179-185.
55. Schade R.P., Schinkel J., Roelandse F.W., et al. Lack of value of routine analysis of cerebrospinal fluid for prediction and diagnosis of external drainage-related bacterial meningitis. *J Neurosurg.* 2006;104(1):101-108.
56. Tung H., Raffel C., McComb J.G. Ventricular cerebrospinal fluid eosinophilia in children with ventriculoperitoneal shunts. *J Neurosurg.* 1991;75(4):541-544.
57. Fulkerson D.H., Boaz J.C. Cerebrospinal fluid eosinophilia in children with ventricular shunts. *J Neurosurg Pediatr.* 2008;1(4):288-295.
58. Heidemann S.M., Fiore M., Sood S., Ham S. Eosinophil activation in the cerebrospinal fluid of children with shunt obstruction. *Pediatr Neurosurg.* 2010;46(4):255-258.
59. Pfisterer W., Mühlbauer M., Czech T., Reinprecht A. Early diagnosis of external ventricular drainage infection: results of a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74(7):929-932.
60. Pfausler B., Beer R., Engelhardt K., et al. Cell index – a new parameter for the early diagnosis of ventriculostomy (external ventricular drainage)-related ventriculitis in patients with intraventricular hemorrhage? *Acta Neurochir (Wien).* 2004;146(5):477-481.
61. Brouwer M.C., Thwaites G.E., Tunkel A.R., van de Beek D. Dilemmas in the diagnosis of acute community-acquired bacterial meningitis. *Lancet.* 2012;380(9854):1684-1692.
62. Kim H.-I., Kim S.-W., Park G.-Y., et al. The causes and treatment outcomes of 91 patients with adult nosocomial meningitis. *Korean J Intern Med.* 2012;27(2):171-179.
63. Nigrovic L.E., Malley R., Macias C.G., et al. Effect of antibiotic pretreatment on cerebrospinal fluid profiles of children with bacterial meningitis. *Pediatrics.* 2008;122(4):726-730.
64. Banks J.T., Bharara S., Tubbs R.S., et al. Polymerase chain reaction for the rapid detection of cerebrospinal fluid shunt or ventriculostomy infections. *Neurosurgery.* 2005;57(6):1237-1243; discussion 1237-1243.
65. Steinbok P., Cochrane D.D., Kestle J.R. The significance of bacteriologically positive ventriculoperitoneal shunt components in the absence of other signs of shunt infection. *J Neurosurg.* 1996;84(4):617-623.
66. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. January 2015. Available at: www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf. Accessed 11 April 2016.
67. Sundbärg G., Nordström C.H., Söderström S. Complications due to prolonged ventricular fluid pressure recording. *Br J Neurosurg.* 1988;2(4):485-495.
68. Palabiyikoglu I., Tekeli E., Cokca F., et al. Nosocomial meningitis in a university hospital between 1993 and 2002. *J Hosp Infect.* 2006;62(1):94-97.
69. Marinovic T., Skrlin J., Vilendecic M., Rotim K., Grahovac G. Multiple *Aspergillus* brain abscesses in immuno-competent patient with severe cranio-facial trauma. *Acta Neurochir (Wien).* 2007;149(6):629-632; discussion 632.
70. Mazumder S.A., Cleveland K.O. Cryptococcal meningitis after neurosurgery. *Am J Med Sci.* 2010;339(6):582-583.
71. Safdieh J.E., Mead P.A., Sepkowitz K.A., Kiehn T.E., Abrey L.E. Bacterial and fungal meningitis in patients with cancer. *Neurology.* 2008;70(12):943-947.
72. Kainer M.A., Reagan D.R., Nguyen D.B., et al. Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone in Tennessee. *N Engl J Med.* 2012;367(23):2194-2203.
73. Smith R.M., Schaefer M.K., Kainer M.A., et al. Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone injections. *N Engl J Med.* 2013;369(17):1598-1609.
74. Kauffman C.A., Pappas P.G., Patterson T.F. Fungal infections associated with contaminated methylprednisolone injections. *N Engl J Med.* 2013;368(26):2495-2500.
75. Huy N.T., Thao N.T., Diep D.T., et al. Cerebrospinal fluid lactate concentration to distinguish bacterial from aseptic meningitis: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2010;14(6):R240.
76. Sakushima K., Hayashino Y., Kawaguchi T., Jackson J.L., Fukuhara S. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid lactate for differentiating bacterial meningitis from aseptic meningitis: a meta-analysis. *J Infect.* 2011;62(4):255-262.
77. Leib S.L., Boscacci R., Gratzl O., Zimmerli W. Predictive value of cerebrospinal fluid (CSF) lactate level versus CSF/blood glucose ratio for the diagnosis of bacterial meningitis following neurosurgery. *Clin Infect Dis.* 1999;29(1):69-74.
78. Wong G.K., Poon W.S., Ip M. Use of ventricular cerebrospinal fluid lactate measurement to diagnose cerebrospinal fluid infection in patients with intraventricular haemorrhage. *J Clin Neurosci.* 2008;15(6):654-655.
79. Maskin L.P., Capparelli F., Mora A., et al. Cerebrospinal fluid lactate in post-neurosurgical bacterial meningitis diagnosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(9):1820-1825.
80. Stein M., Schomacher J., Scharbrodt W., Preuss M., Oertel M.F. Cerebrospinal fluid lactate concentration after withdrawal of metabolic suppressive therapy in subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2012;114:333-337.
81. Schwarz S., Bertram M., Schwab S., Andrassy K., Hacke W. Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med.* 2000;28(6):1828-1832.
82. Berger C., Schwarz S., Schaebitz W.R., Aschoff A., Schwab S. Serum procalcitonin in cerebral ventriculitis. *Crit Care Med.* 2002;30(8):1778-1781.
83. Omar A.S., El Shawarby A., Singh R. Early monitoring of ventriculostomy-related infections with procalcitonin in patients with ventricular drains. *J Clin Monit Comput.* 2015;29(6):759-765.
84. Li Y., Zhang G., Ma R., et al. The diagnostic value of cerebrospinal fluids procalcitonin and lactate for the differential diagnosis of post-neurosurgical bacterial meningitis and aseptic meningitis. *Clin Biochem.* 2015;48(1-2):50-54.
85. Deutch S., Dahlberg D., Hedegaard J., et al. Diagnosis of ventricular drainage-related bacterial meningitis by broad-range real-time polymerase chain reaction. *Neurosurgery.* 2007;61(2):306-311; discussion 311-312.
86. Biesbroek J.M., Verduyn Lunel F.M., Kragt J.J., Amelink G.J., Frijns C.J. Culture-negative *Candida* meningitis diagnosed by detection of *Candida* mannan antigen in CSF. *Neurology.* 2013;81(17):1555-1556.
87. Verweij P.E., Brinkman K., Kremer H.P., Kullberg B.J., Meis J.F. *Aspergillus* meningitis: diagnosis by non-culture-based microbiological methods and management. *J Clin Microbiol.* 1999;37(4):1186-1189.
88. Machetti M., Zotti M., Veroni L., et al. Antigen detection in the diagnosis and management of a patient with probable cerebral aspergillosis treated with voriconazole. *Transpl Infect Dis.* 2000;2(3):140-144.
89. Malani A.N., Singal B., Wheat L.J., et al. (1,3)- β -D-glucan in cerebrospinal fluid for diagnosis of fungal meningitis associated with contaminated methylprednisolone injections. *J Clin Microbiol.* 2015;53(3):799-803.
90. Lyons J.L., Thakur K.T., Lee R., et al. Utility of measuring (1,3)- β -D-glucan in cerebrospinal fluid for diagnosis of fungal central nervous system infection. *J Clin Microbiol.* 2015;53(1):319-322.
91. Ferreira N.P., Otta G.M., do Amaral L.L., da Rocha A.J. Imaging aspects of pyogenic infections of the central nervous system. *Top Magn Reson Imaging.* 2005;16(2):145-154.

92. Kline M.W., Kaplan S.L. Computed tomography in bacterial meningitis of childhood. *Pediatr Infect Dis J.* 1988;7(12):855-887.
93. Tunkel A.R., Hartman B.J., Kaplan S.L., et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39(9):1267-1284.
94. Rybak M., Lomaestro B., Rotschafer J.C., et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(1):82-98.
95. Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E., et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):285-292.
96. Gombert M.E., Landesman S.H., Corrado M.L., et al. Vancomycin and rifampin therapy for *Staphylococcus epidermidis* meningitis associated with CSF shunts: report of three cases. *J Neurosurg.* 1981;55(4):633-636.
97. Nau R., Prange H.W., Menck S., et al. Penetration of rifampicin into the cerebrospinal fluid of adults with uninfamed meninges. *J Antimicrob Chemother.* 1992;29(6):719-724.
98. Dunne W.M., Mason E.O., Kaplan S.L. Diffusion of rifampin and vancomycin through a *Staphylococcus epidermidis* biofilm. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37(12):2522-2526.
99. Gill C.J., Murphy M.A., Hamer D.H. Treatment of *Staphylococcus epidermidis* ventriculo-peritoneal shunt infection with linezolid. *J Infect.* 2002;45(2):129-132.
100. Milstone A.M., Dick J., Carson B., Siberry G.K. Cerebrospinal fluid penetration and bacteriostatic activity of linezolid against *Enterococcus faecalis* in a child with a ventriculoperitoneal shunt infection. *Pediatr Neurosurg.* 2007;43(5):406-409.
101. Yilmaz A., Dalgic N., Müslüman M., et al. Linezolid treatment of shunt-related cerebrospinal fluid infections in children. *J Neurosurg Pediatr.* 2010;5(5):443-448.
102. Maranich A.M., Rajnik M. Successful treatment of vancomycin-resistant enterococcal ventriculitis in a pediatric patient with linezolid. *Mil Med.* 2008;173(9):927-929.
103. Graham P.L., Ampofo K., Saiman L. Linezolid treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* ventriculitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(8):798-800.
104. Antony S.J., Hoffman-Roberts H.L., Foote B.S. Use of daptomycin as salvage therapy in the treatment of central nervous system infections including meningitis and shunt infections. *Infect Dis Clin Pract.* 2012;20:161-163.
105. Kullar R., Chin J.N., Edwards D.J., et al. Pharmacokinetics of single-dose daptomycin in patients with suspected or confirmed neurological infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(7):3505-3509.
106. Foster D.R., Rhoney D.H. *Enterobacter* meningitis: organism susceptibilities, antimicrobial therapy and related outcomes. *Surg Neurol.* 2005;63(6):533-537; discussion 537.
107. Wolff M.A., Young C.L., Ramphal R. Antibiotic therapy for *Enterobacter* meningitis: a retrospective review of 13 episodes and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 1993;16(6):772-777.
108. Kim B.-N., Peleg A.Y., Lodise T.P., et al. Management of meningitis due to antibiotic-resistant *Acinetobacter* species. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(4):245-255.
109. Moon C., Kwak Y.G., Kim B.-N., Kim E.S., Lee C.-S. Implications of postneurosurgical meningitis caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Infect Chemother.* 2013;19(5):916-919.
110. Falagas M.E., Tansarli G.S., Ikawa K., Vardakas K.Z. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;56(2):272-282.
111. Capitano B., Nicolau D.P., Potoski B.A., et al. Meropenem administered as a prolonged infusion to treat serious gram-negative central nervous system infections. *Pharmacotherapy.* 2004;24(6):803-807.
112. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D.R., et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-50.
113. Groll A.H., Giri N., Petraitis V., et al. Comparative efficacy and distribution of lipid formulations of amphotericin B in experimental *Candida albicans* infection of the central nervous system. *J Infect Dis.* 2000;182(1):274-282.
114. Patterson T.F., Thompson G.R., Denning D.W., et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):e1-60.
115. Wen D.Y., Bottini A.G., Hall W.A., Haines S.J. Infections in neurologic surgery. The intraventricular use of antibiotics. *Neurosurg Clin N Am.* 1992;3(2):343-354.
116. Tamber M.S., Klimo P., Mazzola C.A., Flannery A.M., Pediatric Hydrocephalus Systematic Review and Evidence-Based Guidelines Task Force. Pediatric hydrocephalus: systematic literature review and evidence-based guidelines. Part 8: Management of cerebrospinal fluid shunt infection. *J Neurosurg Pediatr.* 2014;14(Suppl 1):60-71.
117. Infection in Neurosurgery Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. The management of neurosurgical patients with postoperative bacterial or aseptic meningitis or external ventricular drain-associated ventriculitis. *Br J Neurosurg.* 2000;14:7-12.
118. Ziai W.C., Lewin J.J. Improving the role of intraventricular antimicrobial agents in the management of meningitis. *Curr Opin Neurol.* 2009;22(3):277-282.
119. Pfausler B., Haring H.P., Kampfl A., et al. Cerebrospinal fluid (CSF) pharmacokinetics of intraventricular vancomycin in patients with staphylococcal ventriculitis associated with external CSF drainage. *Clin Infect Dis.* 1997;25(3):733-735.
120. Pfausler B., Spiss H., Beer R., et al. Treatment of staphylococcal ventriculitis associated with external cerebrospinal fluid drains: a prospective randomized trial of intravenous compared with intraventricular vancomycin therapy. *J Neurosurg.* 2003;98(5):1040-1044.
121. Wang J.-H., Lin P.-C., Chou C.-H., et al. Intraventricular antimicrobial therapy in postneurosurgical Gram-negative bacillary meningitis or ventriculitis: a hospital-based retrospective study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2014;47(3):204-210.
122. Wilkie M.D., Hanson M.F., Statham P.F., Brennan P.M. Infections of cerebrospinal fluid diversion devices in adults: the role of intraventricular antimicrobial therapy. *J Infect.* 2013;66(3):239-246.
123. Ng K., Mabasa V.H., Chow I., Ensom M.H. Systematic review of efficacy, pharmacokinetics, and administration of intraventricular vancomycin in adults. *Neurocrit Care.* 2014;20(1):158-171.
124. Imberti R., Cusato M., Accetta G., et al. Pharmacokinetics of colistin in cerebrospinal fluid after intraventricular administration of colistin methanesulfonate. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(8):4416-4421.
125. Tängdén T., Enblad P., Ullberg M., Sjölin J. Neurosurgical gram-negative bacillary ventriculitis and meningitis: a retrospective study evaluating the efficacy of intraventricular gentamicin therapy in 31 consecutive cases. *Clin Infect Dis.* 2011;52(11):1310-1316.
126. Chen K., Wu Y., Wang Q., et al. The methodology and pharmacokinetics study of intraventricular administration of vancomycin in patients with intracranial infections after craniotomy. *J Crit Care.* 2015;30(1):218.e1-5.
127. Shah S.S., Ohlsson A., Shah V.S. Intraventricular antibiotics for bacterial meningitis in neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(7):CD004496.
128. Cook A.M., Mieure K.D., Owen R.D., Pesaturo A.B., Hatton J. Intracerebroventricular administration of drugs. *Pharmacotherapy.* 2009;29(7):832-845.
129. Brown E.M., Edwards R.J., Pople I.K. Conservative management of patients with cerebrospinal fluid shunt infections. *Neurosurgery.* 2006;58(4):657-665; discussion 657-665.
130. Arnell K., Cesarini K., Lagerqvist-Widh A., Wester T., Sjölin J. Cerebrospinal fluid shunt infections in children over a 13-year period: anaerobic cultures and comparison of clinical signs of infection with *Propionibacterium acnes* and with other bacteria. *J Neurosurg Pediatr.* 2008;1(5):366-372.
131. Williamson J.C., Glazier S.S., Peacock J.E. Successful treatment of ventriculostomy-related meningitis caused by vancomycin-resistant *Enterococcus* with intravenous and intraventricular quinupristin/dalfopristin. *Clin Neurol Neurosurg.* 2002;104(1):54-56.
132. Cruciani M., Navarra A., Di Perri G., et al. Evaluation of intraventricular teicoplanin for the treatment of neurosurgical shunt infections. *Clin Infect Dis.* 1992;15(2):285-289.

133. Erritouni M., Ktaich N., Rahal J.J., et al. Use of daptomycin for the treatment of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococcal ventriculitis. *Case Rep Med.* 2012;2012:593578.
134. Elvy J., Porter D., Brown E. Treatment of external ventricular drain-associated ventriculitis caused by *Enterococcus faecalis* with intraventricular daptomycin. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(2):461-462.
135. Jaspan H.B., Brothers A.W., Campbell A.J., et al. Multidrug-resistant *Enterococcus faecium* meningitis in a toddler: characterization of the organism and successful treatment with intraventricular daptomycin and intravenous tigecycline. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(4):379-381.
136. Mueller S.W., Kiser T.H., Anderson T.A., Neumann R.T. Intraventricular daptomycin and intravenous linezolid for the treatment of external ventricular-drain-associated ventriculitis due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Ann Pharmacother.* 2012;46(12):e35.
137. Katragkou A., Roilides E. Successful treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* central nervous system infections with colistin. *J Clin Microbiol.* 2005;43(9):4916-4967.
138. Falagas M.E., Bliotzi I.A., Tam V.H. Intraventricular or intrathecal use of polymyxins in patients with Gram-negative meningitis: a systematic review of the available evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;29(1):9-25.
139. Rodríguez Guardado A., Blanco A., Asensi V., et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(4):908-913.
140. Kestle J.R., Garton H.J., Whitehead W.E., et al. Management of shunt infections: a multicenter pilot study. *J Neurosurg.* 2006;105(3 Suppl):177-181.
141. Simon T.D., Mayer-Hamblett N., Whitlock K.B., et al. Few Patient, Treatment, and Diagnostic or Microbiological Factors, Except Complications and Intermittent Negative Cerebrospinal Fluid (CSF) Cultures During First CSF Shunt Infection, Are Associated With Reinfection. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014;3(1):15-22.
142. Nelson J.D. Cerebrospinal fluid shunt infections. *Pediatr Infect Dis.* 1984;3(3 Suppl):S30-32.
143. Jones R.F., Stening W.A., Kwok B.C., Sands T.M. Third ventriculostomy for shunt infections in children. *Neurosurgery.* 1993;32(5):855-859; discussion 860.
144. Shimizu T., Luciano M.G., Fukuhara T. Role of endoscopic third ventriculostomy at infected cerebrospinal fluid shunt removal. *J Neurosurg Pediatr.* 2012;9(3):320-326.
145. Yogev R. Cerebrospinal fluid shunt infections: a personal view. *Pediatr Infect Dis.* 1985;4(2):113-118.
146. Schreffler R.T., Schreffler A.J., Wittler R.R. Treatment of cerebrospinal fluid shunt infections: a decision analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21(7):632-636.
147. James H.E., Walsh J.W., Wilson H.D., Connor J.D. The management of cerebrospinal fluid shunt infections: a clinical experience. *Acta Neurochir (Wien).* 1981;59(3-4):157-166.
148. James H.E., Walsh J.W., Wilson H.D., et al. Prospective randomized study of therapy in cerebrospinal fluid shunt infection. *Neurosurgery.* 1980;7(5):459-463.
149. Whitehead W.E., Kestle J.R. The treatment of cerebrospinal fluid shunt infections. Results from a practice survey of the American Society of Pediatric Neurosurgeons. *Pediatr Neurosurg.* 2001;35(4):205-210.
150. Turgut M., Alabaz D., Erbey F., et al. Cerebrospinal fluid shunt infections in children. *Pediatr Neurosurg.* 2005;41(3):131-136.
151. Williams T.A., Leslie G.D., Dobb G.J., Roberts B., van Heerden P.V. Decrease in proven ventriculitis by reducing the frequency of cerebrospinal fluid sampling from extraventricular drains. *J Neurosurg.* 2011;115(5):1040-1046.
152. Chapman P.H., Borges L.F. Shunt infections: prevention and treatment. *Clin Neurosurg.* 1985;32:652-664.
153. Stone J., Gruber T.J., Rozzelle C.J. Healthcare savings associated with reduced infection rates using antimicrobial suture wound closure for cerebrospinal fluid shunt procedures. *Pediatr Neurosurg.* 2010;46(1):19-24.
154. Tulipan N., Cleves M.A. Effect of an intraoperative double-gloving strategy on the incidence of cerebrospinal fluid shunt infection. *J Neurosurg.* 2006;104(1 Suppl):5-8.
155. Pirotte B.J., Lubansu A., Bruneau M., et al. Sterile surgical technique for shunt placement reduces the shunt infection rate in children: preliminary analysis of a prospective protocol in 115 consecutive procedures. *Childs Nerv Syst.* 2007;23(11):1251-1261.
156. Haines S.J., Walters B.C. Antibiotic prophylaxis for cerebrospinal fluid shunts: a meta-analysis. *Neurosurgery.* 1994;34(1):87-92.
157. Langley J.M., LeBlanc J.C., Drake J., Milner R. Efficacy of antimicrobial prophylaxis in placement of cerebrospinal fluid shunts: meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 1993;17(1):98-103.
158. Ratilal B., Costa J., Sampaio C. Antibiotic prophylaxis for surgical introduction of intracranial ventricular shunts. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD005365.
159. Alleyne C.H., Hassan M., Zabramski J.M. The efficacy and cost of prophylactic and perioperative antibiotics in patients with external ventricular drains. *Neurosurgery.* 2000;47(5):1124-1127; discussion 1127-1129.
160. Aucoin P.J., Kotilainen H.R., Gantz N.M., et al. Intracranial pressure monitors. Epidemiologic study of risk factors and infections. *Am J Med.* 1986;80(3):369-376.
161. Clark W.C., Muhlbauer M.S., Lowrey R., et al. Complications of intracranial pressure monitoring in trauma patients. *Neurosurgery.* 1989;25(1):20-24.
162. Poon W.S., Ng S., Wai S. CSF antibiotic prophylaxis for neurosurgical patients with ventriculostomy: a randomised study. *Acta Neurochir Suppl.* 1998;71:146-148.
163. Schultz M., Moore K., Foote A.W. Bacterial ventriculitis and duration of ventriculostomy catheter insertion. *J Neurosci Nurs.* 1993;25(3):158-164.
164. Stenager E., Gerner-Smidt P., Kock-Jensen C. Ventriculostomy-related infections – an epidemiological study. *Acta Neurochir (Wien).* 1986;83(1-2):20-23.
165. Smith R.W., Alksne J.F. Infections complicating the use of external ventriculostomy. *J Neurosurg.* 1976;44(5):567-570.
166. Wyler A.R., Kelly W.A. Use of antibiotics with external ventriculostomies. *J Neurosurg.* 1972;37(2):185-187.
167. Lozier A.P., Sciacca R.R., Romagnoli M.F., Connolly E.S. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery.* 2008;62(Suppl 2):688-700.
168. Camacho E.F., Boszczowski I., Basso M., et al. Infection rate and risk factors associated with infections related to external ventricular drain. *Infection.* 2011;39(1):47-51.
169. Hoefnagel D., Dammers R., Ter Laak-Poort M.P., Avezaat C.J. Risk factors for infections related to external ventricular drainage. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150(3):209-214; discussion 214.
170. Blomstedt G.C. Results of trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in ventriculostomy and shunting procedures. A double-blind randomized trial. *J Neurosurg.* 1985;62(5):694-697.
171. Sonabend A.M., Korenfeld Y., Crisman C., et al. Prevention of ventriculostomy-related infections with prophylactic antibiotics and antibiotic-coated external ventricular drains: a systematic review. *Neurosurgery.* 2011;68(4):996-1005.
172. Murphy R.K., Liu B., Srinath A., et al. No additional protection against ventriculitis with prolonged systemic antibiotic prophylaxis for patients treated with antibiotic-coated external ventricular drains. *J Neurosurg.* 2015;122(5):1120-1126.
173. Govender S.T., Nathoo N., van Dellen J.R. Evaluation of an antibiotic-impregnated shunt system for the treatment of hydrocephalus. *J Neurosurg.* 2003;99(5):831-839.
174. Pattavilakom A., Xenos C., Bradfield O., Danks R.A. Reduction in shunt infection using antibiotic impregnated CSF shunt catheters: an Australian prospective study. *J Clin Neurosci.* 2007;14(6):526-531.
175. Sciubba D.M., Stuart R.M., McGirt M.J., et al. Effect of antibiotic-impregnated shunt catheters in decreasing the incidence of shunt infection in the treatment of hydrocephalus. *J Neurosurg.* 2005;103(2 Suppl):131-136.
176. Kan P., Kestle J. Lack of efficacy of antibiotic-impregnated shunt systems in preventing shunt infections in children. *Childs Nerv Syst.* 2007;23(7):773-777.
177. Ritz R., Roser F., Morgalla M., et al. Do antibiotic-impregnated shunts

- in hydrocephalus therapy reduce the risk of infection? An observational study in 258 patients. *BMC Infect Dis.* 2007;7:38.
178. Thomas R., Lee S., Patole S., Rao S. Antibiotic-impregnated catheters for the prevention of CSF shunt infections: a systematic review and meta-analysis. *Br J Neurosurg.* 2012;26(2):175-184.
 179. Parker S.L., Anderson W.N., Lilienfeld S., Megerian J.T., McGirt M.J. Cerebrospinal shunt infection in patients receiving antibiotic-impregnated versus standard shunts. *J Neurosurg Pediatr.* 2011;8(3):259-265.
 180. Attenello F.J., Garces-Ambrossi G.L., Zaidi H.A., Sciubba D.M., Jallo G.I. Hospital costs associated with shunt infections in patients receiving antibiotic-impregnated shunt catheters versus standard shunt catheters. *Neurosurgery.* 2010;66(2):284-289; discussion 289.
 181. Parker S.L., McGirt M.J., Murphy J.A., et al. Comparative effectiveness of antibiotic-impregnated shunt catheters in the treatment of adult and pediatric hydrocephalus: analysis of 12,589 consecutive cases from 287 US hospital systems. *J Neurosurg.* 2015;122(2):443-448.
 182. Zabramski J.M., Whiting D., Darouiche R.O., et al. Efficacy of antimicrobial-impregnated external ventricular drain catheters: a prospective, randomized, controlled trial. *J Neurosurg.* 2003;98(4):725-730.
 183. Harrop J.S., Sharan A.D., Ratliff J., et al. Impact of a standardized protocol and antibiotic-impregnated catheters on ventriculostomy infection rates in cerebrovascular patients. *Neurosurgery.* 2010;67(1):187-191; discussion 191.
 184. Gutiérrez-González R., Boto G.R., González N., et al. [Effect of antibiotic-impregnated catheters on the incidence of infection after cerebrospinal fluid shunting]. *Med Clin (Barc).* 2008;131(4):121-124.
 185. Tamburrini G., Massimi L., Caldarelli M., Di Rocco C. Antibiotic impregnated external ventricular drainage and third ventriculostomy in the management of hydrocephalus associated with posterior cranial fossa tumours. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150(10):1049-1055; discussion 1055-1056.
 186. Wong G.K., Poon W.S., Ng S.C., Ip M. The impact of ventricular catheter impregnated with antimicrobial agents on infections in patients with ventricular catheter: interim report. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;102:53-55.
 187. Sciubba D.M., McGirt M.J., Woodworth G.F., Carson B., Jallo G.I. Prolonged exposure to antibiotic-impregnated shunt catheters does not increase incidence of late shunt infections. *Childs Nerv Syst.* 2007;23(8):867-871.
 188. Park P., Garton H.J., Kocan M.J., Thompson B.G. Risk of infection with prolonged ventricular catheterization. *Neurosurgery.* 2004;55(3):594-599; discussion 599-601.
 189. Holloway K.L., Barnes T., Choi S., et al. Ventriculostomy infections: the effect of monitoring duration and catheter exchange in 584 patients. *J Neurosurg.* 1996;85(3):419-424.
 190. Wong G.K., Poon W.S., Wai S., et al. Failure of regular external ventricular drain exchange to reduce cerebrospinal fluid infection: result of a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(6):759-761.
 191. Kestle J.R., Riva-Cambrin J., Wellons J.C., et al. A standardized protocol to reduce cerebrospinal fluid shunt infection: the Hydrocephalus Clinical Research Network Quality Improvement Initiative. *J Neurosurg Pediatr.* 2011;8(1):22-29.
 192. Hill M., Baker G., Carter D., et al. A multidisciplinary approach to end external ventricular drain infections in the neurocritical care unit. *J Neurosci Nurs.* 2012;44(4):188-193.
 193. Korinek A.-M., Baugnon T., Golmard J.-L., et al. Risk factors for adult nosocomial meningitis after craniotomy: role of antibiotic prophylaxis. *Neurosurgery.* 2006;59(1):126-133; discussion 126-133.
 194. Korinek A.-M., Golmard J.-L., Elcheick A., et al. Risk factors for neurosurgical site infections after craniotomy: a critical reappraisal of antibiotic prophylaxis on 4,578 patients. *Br J Neurosurg.* 2005;19(2):155-162.
 195. Barker F.G. Efficacy of prophylactic antibiotics for craniotomy: a meta-analysis. *Neurosurgery.* 1994;35(3):484-490; discussion 491-492.
 196. Geraghty J., Feely M. Antibiotic prophylaxis in neurosurgery. A randomized controlled trial. *J Neurosurg.* 1984;60(4):724-726.
 197. Schmidt K., Gjerris F., Osgaard O., et al. Antibiotic prophylaxis in cerebrospinal fluid shunting: a prospective randomized trial in 152 hydrocephalic patients. *Neurosurgery.* 1985;17(1):1-5.
 198. Bratzler D.W., Houck P.M., Surgical Infection Prevention Guidelines Writers Workgroup, American Academy of Orthopaedic Surgeons, American Association of Critical Care Nurses, American Association of Nurse Anesthetists, et al. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis.* 2004;38(12):1706-1715.
 199. Baltas I., Tsoulfa S., Sakellariou P., et al. Posttraumatic meningitis: bacteriology, hydrocephalus, and outcome. *Neurosurgery.* 1994;35(3):422-426; discussion 426-427.
 200. Heary R.F., Hunt C.D., Krieger A.J., Schulder M., Vaid C. Nonsurgical treatment of compound depressed skull fractures. *J Trauma.* 1993;35(3):441-447.
 201. Bullock M.R., Chesnut R., Ghajar J., et al. Surgical management of depressed cranial fractures. *Neurosurgery.* 2006;58(3 Suppl):S56-60; discussion Si-iv.
 202. Friedman J.A., Ebersold M.J., Quast L.M. Post-traumatic cerebrospinal fluid leakage. *World J Surg.* 2001;25(8):1062-1066.
 203. Eftekhar B., Ghodsi M., Nejat F., Ketabchi E., Esmaeeli B. Prophylactic administration of ceftriaxone for the prevention of meningitis after traumatic pneumocephalus: results of a clinical trial. *J Neurosurg.* 2004;101(5):757-761.
 204. Choi D., Spann R. Traumatic cerebrospinal fluid leakage: risk factors and the use of prophylactic antibiotics. *Br J Neurosurg.* 1996;10(6):571-575.
 205. Levin S., Nelson K.E., Spies H.W., Lepper M.H. Pneumococcal meningitis: the problem of the unseen cerebrospinal fluid leak. *Am J Med Sci.* 1972;264(4):319-327.
 206. Jones S.R., Luby J.P., Sanford J.P. Bacterial meningitis complicating cranial-spinal trauma. *J Trauma.* 1973;13(10):895-900.
 207. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(40):816-819.
 208. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(25):521-524.
 209. Tomczyk S., Bennett N.M., Stoecker C., et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63(37):822-825.