

К.М. КУБРАКОВ¹, В.М. СЕМЕНОВ¹, И.А. КОВАЛЕВА²

БЕТА-ЛАКТАМАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛИКВОРА ПРИ АЦИНЕТОБАКТЕР ГНОЙНЫХ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТАХ

УО «Витебский государственный медицинский университет»¹,

УЗ «Витебская областная клиническая больница»²

Республика Беларусь

Цель. Установить роль *Acinetobacter spp.* в развитии гнойных менингоэнцефалитов, оценить уровень бета-лактамазной активности ликвора и провести анализ ее клинической значимости у нейрохирургических пациентов.

Материал и методы. Изучены положительные бактериологические анализы ликвора, полученные у 52 пациентов нейрохирургического отделения УЗ «Витебская областная клиническая больница» в 2010-2015 годах с гнойным менингоэнцефалитом (МЭ). Идентификация и чувствительность микроорганизмов выполнена тест-системами на микробиологическом анализаторе АТВ Expression. Для оценки бета-лактамазной активности (БЛА) ликвора использовали тест-систему «Биолактам» (ООО «Сивитал», Республика Беларусь).

Результаты. Из 57 выделенных штаммов 38,60% (95% ДИ: 25,56-51,63) составляла грамположительная флора, 61,40% (95% ДИ: 48,37-74,44) – грамотрицательные микроорганизмы. Грамположительная флора была представлена родом *Staphylococcus* 21,05%, (95% ДИ: 10,14-31,97) и семейством *Streptococcaceae* 17,54%, (95% ДИ: 7,36-27,73). Грамнегативные бактерии включали: *A. baumannii* 36,84% (95% ДИ: 23,93-49,76), *P. aeruginosa* 12,28% (95% ДИ: 3,49-21,07), *K. pneumonia* 10,53% (95% ДИ: 2,53-18,74) и *Cirtobacter* 1,75%.

Медиана БЛА ликвора (n=17) равнялась 41,82% (95% ДИ: 27,22-56,44); min 5,60%, max 78,29%. При *A. baumannii* (n=8) значение БЛА ликвора составило 43,01% (95% ДИ: 17,63%-68,49%). Возбудитель был резистентен в 100% случаев к цефалоспорином III-IV поколения и имипенему, в 83% к меропенему и амикацину, в 66% к офлоксацину и ципрофлоксацину, в 50% к левофлоксацину, к ампициллин/сульбактаму 0% случаев.

Заключение. В 61,40% случаев гнойных МЭ в позднем послеоперационном периоде вызывается грамотрицательными возбудителями. Ведущим возбудителем гнойных МЭ является *A. baumannii* (36,84%). Показатель БЛА ликвора с *A. baumannii* выше порогового значения (20%) в два раза и составляет 43,01%. При этом возбудитель проявляет высокую резистентность к цефалоспорином III-IV поколения, карбапенемам, фторхинолонам. Высокие показатели БЛА ликвора являются гарантом резистентности возбудителя к антибактериальным препаратам.

Ключевые слова: менингоэнцефалит, нейрохирургия, возбудитель, антибиотики, резистентность, бета-лактамазная активность, Биолактам

Objectives. To determine the role of *Acinetobacter spp.* in the development of purulent meningoencephalitis, to assess the level of beta-lactamase activity (BLA) of liquor and to analyze its clinical significance in neurosurgical patients.

Methods. Positive bacteriological liquor samples obtained from 52 patients with purulent meningoencephalitis of neurosurgery department of ME “Vitebsk Regional Clinical Hospital” in 2010-2015 have been studied. Identification and sensitivity of microorganisms were performed by test systems (ATB Expression Microbiological Culture Analyzer). To assess the beta-lactamase activity (BLA) of liquor the test system “Biolactam” (LTD “Sivital”, the Republic of Belarus) was applied.

Results. Gram-positive flora composed 38,60% (95% CI: 25,56-51,63) out of 57 isolated strains, gram-negative microorganisms – 61.40% (95% CI: 48,37-74,44). Gram-positive flora was represented by native *Staphylococcus* 21,05%, (95% CI: 10,14-31,97) and the family *Streptococcaceae* 17,54% (95% CI: 7,36-27,73). The Gram-positive bacteria include *A. baumannii* – 36,84% (95% CI: 23,93-49,76), *P. aeruginosa* – 12.28% (95% CI: 3,49-21,07), *K. pneumonia* – 10 53% (95% CI: 2,53-18,74) and *Cirtobacter* – 1,75%.

The median of BLA of liquor (n=17) was equal to 41.82% (95% CI: 27,22-56,44); min 5,60%, max 78,29%. When *A. baumannii* (n=8), the value BLA of liquor was 43,01% (95% CI: 17,63%-68,49%). Pathogen was resistant to the third/fourth-generation cephalosporin and imipenem in 100% of cases; to meropenem and amikacin – in 83% of cases, to ofloxacin and ciprofloxacin – in 66%, to levofloxacin in 50%, to ampicillin/sulbactam in 0% of cases.

Conclusion. In the late postoperative period purulent meningoencephalitis is caused by gram-negative pathogens in 61,40% of cases. The common causative agent of purulent meningoencephalitis is considered to be *A. baumannii* (36,84%). The value BLA of liquor with *A. baumannii* (43,01%) is two folds higher than the threshold one (20%). This pathogen reveals high resistance to the third/fourth-generation cephalosporin, carbapenems and fluoroquinolones. High value of BLA of liquor is the guarantor of the pathogen resistance to antibacterial drugs.

Keywords: meningoencephalitis, neurosurgery, pathogen, antibiotics, resistance, beta-lactamase activity, Biolactam

Введение

Одной из серьезных проблем медицины являются внутрибольничные инфекции [1, 2, 3, 4]. На страницах журналов этот вопрос довольно часто обсуждается в связи с возрастающими случаями осложнений после хирургических вмешательств в условиях стационара [3, 5, 6]. Посттравматические и послеоперационные гнойные менингоэнцефалиты (МЭ) являются одними из наиболее тяжелых осложнений [1, 3, 4, 7].

В настоящее время, несмотря на несколько возросшую этиологическую роль грамположительных микроорганизмов и грибов, как возбудителей различных нозокомиальных инфекций, все же штаммы грамотрицательных микроорганизмов с множественной резистентностью к антибактериальным препаратам представляют серьезную проблему в стационарах различных стран мира [2, 4, 8, 9]. Предрасполагающими факторами развития инфекции в отделениях интенсивной терапии являются тяжелые сопутствующие заболевания, длительная искусственная вентиляция легких, предшествующая антибактериальная терапия [1, 3, 10].

Наиболее актуальными возбудителями нозокомиальных инфекций (кроме ангиогенных и сепсиса) являются микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae и неферментирующие грамотрицательные палочки (НГОП), к которым относятся *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* [4, 6, 8, 11]. Указанные микроорганизмы поддерживают свою жизнеспособность в среде, содержащей антимикробные средства, посредством выработки бета-лактамаз, в том числе и металлобеталактамаз, активацией системы эффлюкса (активного выведения проникшего в клетку препарата), нарушением проницаемости клеточной мембраны [1, 12, 13]. То есть системы жизнеобеспечения микробов разнонаправлены, и дополняют друг друга, что резко увеличивает устойчивость всей клетки в целом.

Acinetobacter spp. обычно вызывает госпитальные инфекции у физически ослабленных и тяжелобольных иммунокомпрометированных пациентов [5, 8]. К тому же, согласно данным литературы, в этиологической структуре послеоперационных гнойно-воспалительных процессов в нейрохирургии все больше возрастает значение штаммов именно *Acinetobacter spp.* с высоким уровнем и широким спектром приобретенной устойчивости к антибиотикам [4, 6,

8, 10]. Ассоциированные с этим микроорганизмом МЭ и абсцессы мозга встречаются почти исключительно при нейрохирургических вмешательствах и травмах спинного мозга [1].

МЭ может развиваться остро или иметь постепенное начало. Изменения цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при МЭ, вызванном *Acinetobacter spp.*, не отличаются от соответствующих изменений при МЭ другой бактериальной этиологии и представлены плеоцитозом с преобладанием нейтрофилов, увеличением уровня белка, молочной кислоты и незначительным снижением уровня глюкозы [1].

Предполагаемыми факторами риска развития ацинетобактерного МЭ являются: тяжелое коматозное состояние пациента, как до операции, так и после, длительная ИВЛ, сопутствующая иммуносупрессия, наличие цереброспинальной фистулы, наружная вентрикулостомия, нерациональное использование антибактериальных препаратов в нейрохирургических и реанимационных отделениях [1, 9, 10, 11].

Acinetobacter spp. является в настоящее время проблемным возбудителем нозокомиальных МЭ, поражающим преимущественно пациентов находящихся в тяжелом состоянии, адаптированным к обитанию в госпитальной среде и обладающим высокой резистентностью к большинству антимикробных препаратов [5, 10, 11].

Остановившись на проблеме резистентности к применяемым в стационарах антибактериальным препаратам, хочется заострить внимание на уровне их устойчивости к препаратам бета-лактаминового ряда, которые в настоящее время первенствуют среди антибиотиков для лечения гнойно-воспалительных явлений в любых органах и систем человека [12, 13]. Однако ограничением применения препаратов этой группы является резистентность к ним микроорганизмов в результате синтеза бактериями бета-лактамаз — бактериальных ферментов, инактивирующих применяемые бета-лактаминные антибиотики путем гидролиза одной из связей бета-лактаминового кольца [12, 13].

В этой ситуации в процессе лечения наряду с детекцией возбудителя и его спектра устойчивости складывается необходимость определения уровня бета-лактаминазной активности (БЛА) ликвора, как среды для жизнедеятельности микроорганизмов-возбудителей МЭ. Тест-система «БиоЛактам», предназначена для определения и количественной оценки уровня БЛА, что необходимо для решения вопроса о

целесообразности применения бета-лактамных антибиотиков в лечении пациентов [12].

БЛА ликвора может быть измерена в автоматическом режиме с помощью ИФА-анализаторов и полученная информация дает возможность быстро и точно назначить режим рациональной антибиотикотерапии для конкретного клинического случая. К числу преимуществ тест-системы «БиоЛактам» относится небольшое время, необходимое для анализа (0,5-1 час) по сравнению с диско-диффузионным методом (от 24-72 часа), а также высокая воспроизводимость результатов [12].

Относительно высокая (более 20%) БЛА ЦСЖ соответствует (1,9-3,2 раза) вероятности неудачи стартовой эмпирической антибактериальной терапии МЭ, что выражается в необходимости замены первоначально назначенной схемы лечения на антибиотики резерва, включая бета-лактамные препараты (карбапенемы, цефалоспорины IV-го поколения) и антибиотики второй линии из других фармакологических групп [12, 13].

Таким образом, определение уровня БЛА ликвора может позволить отследить тенденции изменения профиля резистентности к применяемым препаратам, а также правильно сделать выбор в сторону того или иного антибиотика для начала рациональной антибактериальной терапии, а в последующем, снизить вероятность развития осложнений, длительность лечения и его стоимость [12, 13].

Опираясь на вышеизложенное, можно утверждать, что в сложившейся ситуации от правильности назначения эмпирической антибактериальной терапии напрямую зависит успех в лечении, а показания к назначению определенной комбинации препаратов, в свою очередь, опираются на точное установление возбудителя в максимально короткие сроки, а также выяснение спектра резистентности патогена к наиболее часто используемым антибактериальным препаратам [14]. При этом результаты определения уровня БЛА ликвора позволяют обоснованно назначать режим антибиотикотерапии МЭ, проводить своевременную коррекцию и прогнозировать ее эффективность.

Цель исследования. Установить роль *Acinetobacter spp.* в развитии гнойных менингоэнцефалитов, оценить уровень БЛА ликвора и провести анализ ее клинической значимости у нейрохирургических пациентов.

Материал и методы

В нейрохирургическом стационаре УЗ «Витебская областная клиническая больница»

в 2010-2015 годах находились на лечении 52 пациента с тяжелой черепно-мозговой травмой, опухолевыми новообразованиями головного мозга и острым нарушением мозгового кровообращения. Превалировали представители мужского пола – 45 (86,53%) человек. Медиана возраста мужчин составила 47 (39-55) лет, женщин (n=7) – 51 (43-59) год. Из 52 пациентов 43 (82%) были выполнены операции в связи с наличием острых и подострых субдуральных гематом, вдавленных переломов черепа, опухолей головного мозга и нетравматических внутримозговых кровоизлияний.

У всех пациентов (n=52) на 4-6 сутки нахождения в стационаре были выявлены клинические признаки развития воспалительных изменений оболочек головного мозга, которые включали общеинфекционный, гипертензионно-гидроцефальный синдромы и симптомокомплекс раздражения мозговых оболочек. В периферической крови отмечался лейкоцитоз – $13,4 (11,2-15,8) \times 10^9/\text{л}$, со сдвигом лейкоформулы влево: палочкоядерные нейтрофилы 9 (6-12)%, сегментоядерные нейтрофилы 76 (67-84)%, лимфоциты 11 (7-15)%, моноциты 4 (2-6)%, ускоренная СОЭ – 37,4 (23,8-51) мм/час. Температура тела пациентов была высокая – $38,9^\circ\text{C} (37,8-40,1)$, наблюдалась умеренная тахикардия 100-120 уд./мин.

Для диагностики МЭ исследовали ЦСЖ. Ликвор забирался при проведении диагностических спинномозговых пункций с измерением давления и отправлялся в клиническую лабораторию на общий анализ. При анализе учитывались стандартные для этих исследований показатели: цвет и прозрачность жидкости, содержание глюкозы, белка, хлоридов, клеточный состав.

Ликворное давление было повышено до 200 (180-230) мм вод.ст. Цвет варьировал от желтоватого до зеленого, но в большинстве случаев белесого. Консистенция и его прозрачность были обусловлены повышением содержания белка и клеток. Содержание белка находилось в пределах 1,15-28,9 г/л. При микроскопии количество лейкоцитов часто не поддавалось подсчету, в среднем составляло 5655 в 1 мкл, при этом во всех 100% случаях преобладали нейтрофилы.

Бактериологический анализ ликвора проводили в Республиканском научно-практическом центре «Инфекция в хирургии» и бактериологической лаборатории УЗ «Витебская областная клиническая больница». Идентификация и оценка чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам выполнялась с помощью тест-систем на микробиологическом анализаторе АТВ Expression

и методом стандартных бумажных дисков (Becton Dickinson (США)). Для определения чувствительности использовали стрипы фирмы “bioMerieux”: АТВ STAPH — для стафилококков, АТВ STREP — для стрептококков, АТВ PSE — для псевдомонад.

Для оценки БЛА ликвора использовалась тест-система «Биолактам» (ООО «Сивитал», Республика Беларусь, регистрационный номер Мн-7.115570-1011), предназначенная для выявления и количественной оценки бета-лактамазной активности в биологических субстратах.

В основе функционирования тест-системы лежит хроматографическая методика, базирующаяся на изменении окраски синтетического антибиотика цефалоспоринового ряда (нитроцефина) при распаде его бета-лактамной связи. При этом происходит батохромный сдвиг в хромофорной системе молекулы, и окраска реакционной смеси меняется с желтой на красно-оранжевую. Максимум поглощения продукта реакции меняется с 390 нм на 486 нм, что и делает возможным спектрофотометрическую детекцию. Бета-лактамазная активность оценивается в % распада стандартного количества используемого цефалоспорина, вносимого в пробу.

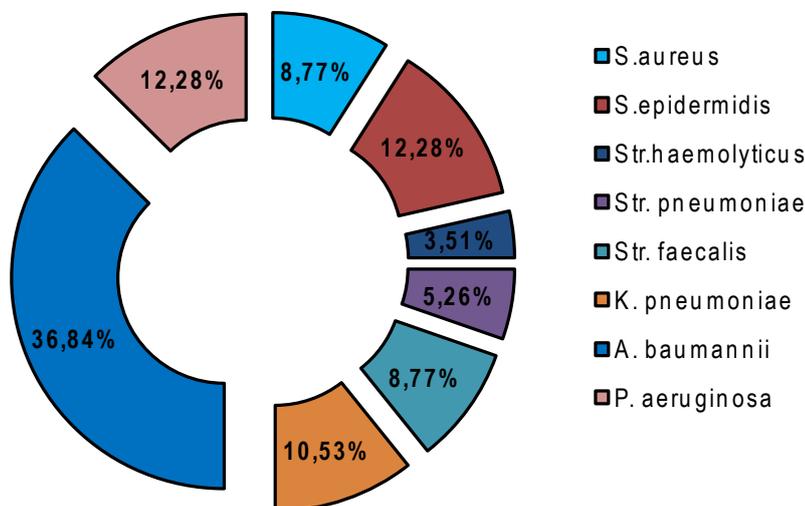
Статистический анализ был проведен пакетом прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA) с расчетом частоты признака, 95% доверительного интервала (95% ДИ), медианы и интерквартильного интервала Me (LQ-UQ).

Результаты

Этиологическая структура МЭ

У 52 человек были выделены возбудители.

Рис. 1. Этиологическая структура гнойных менингоэнцефалитов



Из 57 штаммов в 22 случаях была идентифицирована грамположительная флора, что составило 38,60% (95% ДИ: 25,56-51,63), в 35 случаях были выявлены грамотрицательные микроорганизмы — 61,40% (95% ДИ: 48,37-74,44).

Грамположительная флора была представлена 12 (21,05%, 95% ДИ: 10,14-31,97) штаммами представителями рода *Staphylococcus* и 10 изолятами — семейства *Streptococcaceae* (17,54%, 95% ДИ: 7,36-27,73).

Стафилококки включали *S. aureus* — 5 штаммов (8,77%, 95% ДИ: 1,20-16,34) и 7 возбудителей *S. epidermidis* (12,28%, 95% ДИ: 3,49-21,07).

Представители семейства *Streptococcaceae*: *Str. haemolyticus* — 2 штамма (3,51%), *Str. pneumoniae* — 3 штамма (5,26%), а также 5 изолятов (8,77%, 95% ДИ: 1,20-16,34) *Str. faecalis*.

Патогенами из группы грамотрицательных бактерий являлись: представители семейства *Enterobacteriaceae*: 6 штаммов *K. pneumoniae* (10,53%, 95% ДИ: 2,53-18,74), 1 изолят *Cirrobacter* (1,75%) и НГОП — 28 изолятов (49,12%, 95% ДИ: 35,74-62,51). НГОП были представлены возбудителями: *A. baumannii* — 21 штамм (36,84%, 95% ДИ: 23,93-49,76) и 7 изолятов *P. aeruginosa* (12,28%, ДИ: 3,49-21,07). Спектр микробной флоры представлен на рис. 1.

Бета-лактамазная активность ЦСЖ при гнойных МЭ

Оценка уровня БЛА ликвора выполнена 17 пациентам, минимальное значение составило 5,60%, максимальное — 78,29%, медиана БЛА — 41,82%, 95% ДИ: 27,22-56,44.

При МЭ у пациентов с грамположительными возбудителями (n=7) уровень БЛА ликвора был 30,89%, 95% ДИ: 8,98%-52,81%, с гра-

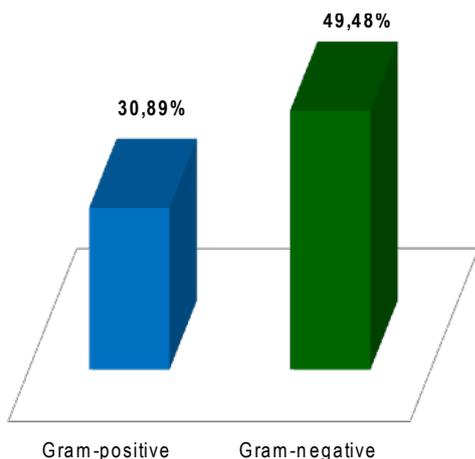


Рис. 2. БЛА ликвора в зависимости от строения клеточной стенки микроорганизма

мотрицательными микроорганизмами (n=10) – 49,48%, 95% ДИ: 27,99%-70,97%. (рис. 2.)

Следовательно, при грамотрицательных МЭ уровень БЛА ликвора более выраженный, чем при грамположительных возбудителях, что подтверждает способность грамотрицательных микроорганизмов вырабатывать бета-лактамазы [13].

В группе пациентов из 8 человек с подтвержденным МЭ *A. baumannii* значение БЛА ликвора составило 43,01%, 95% ДИ: 17,63%-68,49%. Уровень БЛА колебался в пределах от минимального выявленного уровня 5,60% до максимального – 77,26%. При этом активность выше 20% (пороговый уровень) отмечалась в 75% случаев МЭ.

По результатам 21 бактериологических по-

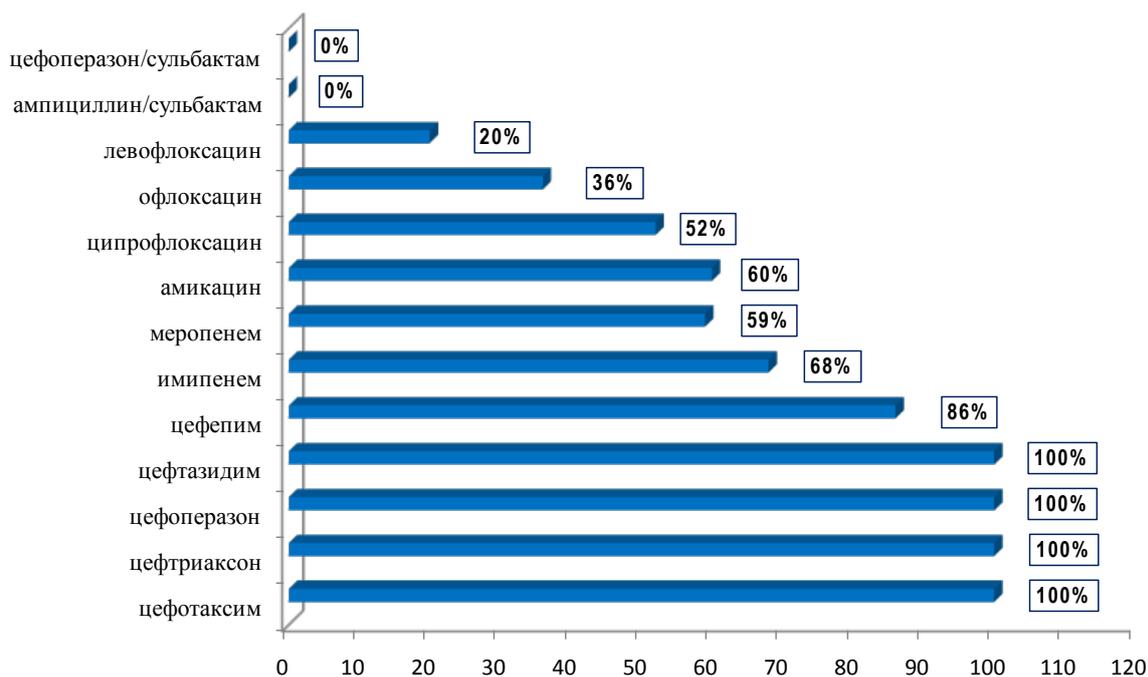
сева пациентов с МЭ при *A. baumannii* установлен высокий уровень резистентности к бета-лактамам антибиотикам: цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, цефтазидим – 100%, цефепим – 86%, имипенем – 68%, меропенем – 59%. Резистентность к другим группам составила: амикацин – 60%, цiproфлоксацин – 52%, офлоксацин – 36%, левофлоксацин – 20%, ампициллин/сульбактам – 0%, цефоперазон/сульбактам – 0%. (рис. 3)

При высоком уровне БЛА (выше 20%) резистентность к цефалоспорином III-IV поколений (цефепиму, цефоперазону, цефтазидиму, цефтриаксону) была 100%, к меропенему – 83%, имипенему – 100%, амикацину – 83%, офлоксацину – 66% цiproфлоксацину – 66%, левофлоксацину – 50%. Возбудитель оказался чувствительным только к ампициллин/сульбактаму в 100% случаев.

Устойчивость *A. baumannii* (n=6) к антибактериальным препаратам при высоких (>20%) показателях БЛА представлена на рисунке 4.

Таким образом, при уровне БЛА ликвора более 20% выделенные штаммы *A. baumannii* высокорезистентны к препаратам бета-лактаманного ряда (цефалоспорином III-IV поколения, карбапенемам) – наиболее часто применяемым в стационаре, при этом переходящий уровень 20% БЛА ликвора является гарантом неудачи стартовой эмпирической терапии этими препаратами, что необходимо учитывать при составлении схем рациональной антибактериальной терапии.

Рис. 3. Резистентность *A. baumannii* (n=21) к антибактериальным препаратам



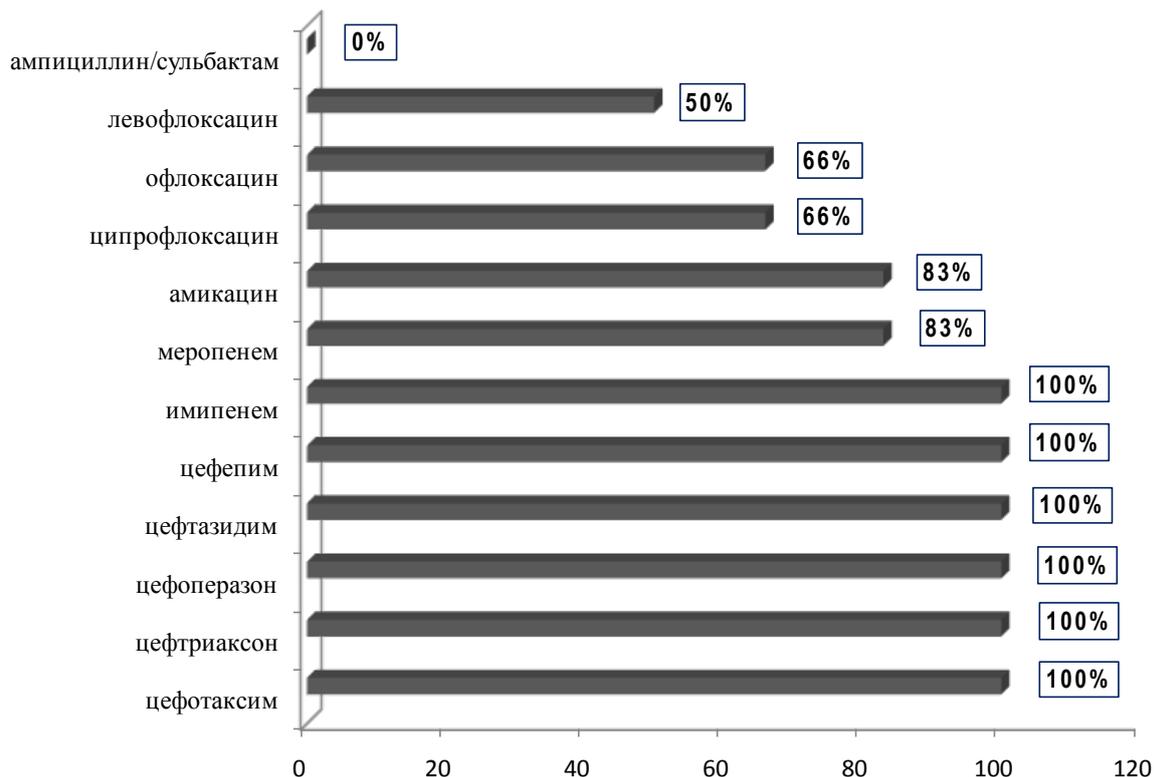


Рис. 4. Резистентность *A. baumannii* (n=6) к антибактериальным препаратам, при уровне БЛА >20%.

Обсуждение

Наличие гематоэнцефалического барьера затрудняет проникновение в центральную нервную систему не только патогенных возбудителей, но и антибактериальных препаратов, что безусловно сказывается на результатах лечения пациентов с гнойным МЭ.

Рациональная антибактериальная терапия МЭ строится на основе выделенного возбудителя и его чувствительности к антибактериальным препаратам. Мониторинг микробного пейзажа и резистентности основных групп возбудителей является также одним из важнейших аспектов оптимизации деэскалационного режима эмпирической антибактериальной терапии в нейрохирургической практике.

Полученные нами данные отражают общие тенденции развития гнойных МЭ у нейрохирургических пациентов, в этиологической структуре которых в позднем послеоперационном периоде 61,4% случаев приходится на грамотрицательных возбудителей. При этом в 49,12% случаев главную роль играют представители НГОП. Доминирующим возбудителем МЭ является *A. baumannii*, подтвержденная частота встречаемости которого составляет 36,84%.

Регистрация биологической резистентности ликвора к бета-лактамам антибиотикам

позволяет количественно оценивать ее уровень и выявить группу лиц с высокой (более 20%) БЛА. Замена таким пациентам бета-лактамов первой линии на препараты резерва приведет к снижению летальности и сокращению срока госпитального этапа лечения данной категории лиц.

Наиболее эффективными антибактериальными препаратами для терапии вторичных грамотрицательных нозокомиальных МЭ у нейрохирургических пациентов являются ингибиторозащищенные аминопенициллины, фторхинолоны, карбапенемы и их комбинации.

Выводы

1. Причиной развития гнойных МЭ у нейрохирургических пациентов в позднем послеоперационном периоде в 61,40% случаев являются грамотрицательные возбудители.

2. Доминирующим возбудителем гнойных МЭ является *A. baumannii*, частота встречаемости которого составляет 36,84%. Патогенами из грамположительных микроорганизмов в 21,05% являются штаммы рода *Staphylococcus*, а в 17,54% – семейства *Streptococcaceae*.

3. Медиана БЛА ликвора при гнойных МЭ составляет 41,82%, 95% ДИ: 27,22-56,44. При МЭ с грамположительными возбудителями БЛА ликвора 30,89%, 95% ДИ: 8,98%-52,81%,

с грамотрицательными микроорганизмами – 49,48%, 95% ДИ: 27,99%-70,97%.

4. Уровень БЛА ликвора у пациентов с *A. baumannii* МЭ составляет 43,01%, 95% ДИ: 17,63%-68,49%. При этом активность выше порогового значения (20%) отмечалась в 75% случаев ацинетобактерных МЭ.

5. При высоком уровне БЛА (выше 20%) *A. baumannii* проявляет высокую резистентность к препаратам бета-лактаманной группы – цефалоспорином III–IV поколения и карбапенемам, фторхинолонам, что необходимо учитывать при назначении антибиотикотерапии.

6. Высокие показатели БЛА ликвора (выше 20%) являются гарантом значительной резистентности возбудителя к антибактериальным препаратам.

Конфликт интересов отсутствует

ЛИТЕРАТУРА

1. Старченко А. А. Руководство по клинической нейрореаниматологии / А. А. Старченко ; под общ. ред. В. А. Хилько. – 2-е изд. – М. : Бино, 2013. – 824 с.
2. Empirical treatment of adult postsurgical nosocomial meningitis / D. De Bels [et al.] // *Acta Neurochir.* – 2002 Oct. – Vol. 144, N 10. – P. 989–95. doi: 10.1007/s00701-002-1001-y.
3. Postoperative central nervous system infection: incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures / S. Me. Clelland, S. Mc Clelland 3rd, W. A. Hall // *Clin Infect Dis.* – 2007 Jul 1. – Vol. 45, N 1. – P. 55–59.
4. Антибиотикорезистентность основных возбудителей гнойных менингитов у нейрохирургических пациентов / К. М. Кубраков [и др.] // *Новости хирургии.* – 2013. – Т. 21, № 6. – С. 78–83.
5. Influence of third-generation cephalosporin resistance on adult in-hospital mortality from post-neurosurgical bacterial meningitis / C. J. Chang [et al.] // *Microbiol Immunol Infect.* – 2010 Aug. – Vol. 43, N 4. – P. 301–309. doi: 10.1016/S1684-1182(10)60047-3.
6. Post-surgical meningitis due to multiresistant *Acinetobacter baumannii*. Effective treatment with intravenous and/or intraventricular Colistin and therapeutic dilemmas / E. Paramythiotou [et al.] // *Med Mal Infect.* – 2007 Feb. – Vol. 37, N 2. – P. 124–25. doi: 10.1016/j.medmal.2006.11.011.
7. Infections in patients undergoing craniotomy: risk factors associated with post-craniotomy meningitis / I. S. Kourbeti [et al.] // *Neurosurgery.* – 2015 May. – Vol. 122, N 5. – P. 1113–19. doi: 10.3171/2014.8.JNS132557.
8. Yang M. Nosocomial meningitis caused by *Acinetobacter baumannii*: risk factors and their impact on patient outcomes and treatments / M. Yang, Z. Hu, F. Hu // *Future Microbiol.* – 2012. – N 7. – P. 787–93. doi: 10.2217/fmb.12.42.
9. Gram-negative bacillary meningitis after cranial surgery or trauma in adults / S. Briggs [et al.] // *Scand J Infect Dis.* – 2004. – Vol. 36, N 3. – P. 165–73. doi: 10.1080/00365540410027193.
10. Mortality rate in patients with nosocomial *Acinetobacter* meningitis from a Brazilian hospital / F. F. Tuon [et al.] // *Braz J Infect Dis.* – 2010 Sep-Oct. – Vol. 14, N 5. – P. 437–40. doi: 10.1016/s1413-8670(10)700 90-8.
11. Post-neurosurgical meningitis due to Colistin heteroresistant *Acinetobacter baumannii* / M. Moosavian [et al.] // *Microbiol.* – 2014. Oct. – Vol. 7, N 10. – P. 175–81. doi: 10.5812/jjm.12287.
12. Выявление продукции бета-лактамаз бактериями при помощи тест-системы «БиоЛактам» / В. М. Семенов [и др.] // *Вестн. ВГМУ.* – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 84–90.
13. Samaha-Kfoury J. N. Recent developments in -lactamases and extended spectrum -lactamases / J. N. Samaha-Kfoury, G. F. Araj // *BMJ.* – 2003 Nov 22. – Vol. 27, N 7425 – P. 1209–13.
14. Neurosurgical gram-negative bacillary ventriculitis and meningitis: a retrospective study evaluating the efficacy of intraventricular gentamicin therapy in 31 consecutive cases / T. Tangden [et al.] // *J Clin Infect Dis.* – 2011 Jun. – Vol. 52, N 11. – P. 1310–16. doi: 10.1093/cid/cir197.

Адрес для корреспонденции

210023, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, д. 27,
УО «Витебский государственный
медицинский университет»,
кафедра неврологии и нейрохирургии,
тел. раб.: +375 212 22-71-94,
e-mail: k-kubrakov@yandex.ru,
Кубраков Константин Михайлович

Сведения об авторах

Кубраков К.М., к.м.н., доцент, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии УО «Витебский государственный медицинский университет».
Семенов В.М., д.м.н., профессор, заведующий ка-

федрой инфекционных болезней УО «Витебский государственный медицинский университет».
Ковалева И.А., врач-интерн УЗ «Витебская областная клиническая больница».

Поступила 16.06.2015 г.