

К.М. КУБРАКОВ, В.М. СЕМЕНОВ, И.А. КОВАЛЕВА,
С.К. ЗЕНЬКОВА, В.В. СКВОРЦОВА

АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОСНОВНЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГНОЙНЫХ МЕНИНГИТОВ У НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

УО «Витебский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

Цель. Изучить этиологическую структуру гнойных менингоэнцефалитов у пациентов нейрохирургического профиля в позднем послеоперационном периоде, определить резистентность основных возбудителей к антибактериальным препаратам.

Материал и методы. Бактериологический анализ ликвора выполнен у 98 пациентов в позднем послеоперационном периоде в связи с появлением у них клинических признаков гнойного менингоэнцефалита. Средний возраст пациентов составил 48 (40-56) лет, преобладали представители мужского пола – 84,69% (n=83). Идентификацию и оценку чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам выполняли с помощью тест-систем на микробиологическом анализаторе АТВ Expression и методом стандартных бумажных дисков (Becton Dickinson (США)).

Результаты. У 29 человек (29,59%) были выделены 53 возбудителя. Грамотрицательные микроорганизмы идентифицированы в 81,17% случаев (n=43), в 18,87% была получена грамположительная микрофлора (n=10). Грамположительные штаммы включали *S. aureus* – 9,43% (n=5), *S. haemolyticus* (n=2), *S. pneumoniae* (n=2), а также 1 изолят *E. faecalis*. Группа грамотрицательных бактерий была представлена *K. pneumoniae* – 9,43% (n=5) и неферментирующими грамотрицательными палочками – 38 изолятов (71,70%), которые включали 35 штаммов *A. baumannii* (66,04%) и 3 изолята *P. aeruginosa* (5,66%). *A. baumannii* являлся высокорезистентным штаммом к наиболее часто применяемым в стационаре антибактериальным препаратам (цефалоспорином III-IV поколения, аминогликозидам). Установлена высокая резистентность *S. aureus* к широкому кругу антибиотиков и в частности к оксацилину, цефазолину, цефтриаксону.

Заключение. Доминирующим возбудителем гнойных менингоэнцефалитов у нейрохирургических пациентов в позднем послеоперационном периоде является *A. baumannii*. Высокая устойчивость и полирезистентность основных возбудителей гнойных менингоэнцефалитов к антибиотикам требует проведения постоянного бактериологического мониторинга и своевременного внесения коррекции в протоколы антибактериальной терапии.

Ключевые слова: менингоэнцефалит, нейрохирургические операции, послеоперационный период, возбудители, антибиотикорезистентность

Objectives. To study the etiological structure of the bacterial meningoencephalitis in neurosurgical patients in the late postoperative period, determine the resistance of the main causative agents to antibacterial drugs.

Methods. Bacteriological analysis of liquor was performed in 98 patients in the late postoperative period due to the development of bacterial meningoencephalitis clinical signs. The average age of patients was 48 (40-56) years, males dominated – 84,69% (n = 83). The identification and assessment of the sensitivity of microorganisms towards antimicrobial agents was carried out with the help of the test-system on the microbiological analyzer АТВ Expression and by the method of standard paper discs (Becton Dickinson (USA)).

Results. In 29 persons (29,59%) 53 pathogens were identified. Gram-negative microorganisms were identified in 81,17% of cases (n=43), gram-positive microorganisms (n=10) were obtained in 18,87%. Gram-positive strains included *S. aureus* – 9,43% (n=5), *S. haemolyticus* (n=2), *S. pneumoniae* (n=2), and one isolate *E. faecalis*. The group was represented by gram-negative bacteria *K. pneumoniae* 9,43% (n=5) and non-fermenting gram-negative rods – 38 isolates (71,70%), which included 35 isolates of *A. baumannii* (66,04%) and 3 isolate of *P. aeruginosa* (5,66%). *A. baumannii* strain is highly resistant to commonly used antibiotics in hospital (cephalosporins III-IV-generation, aminoglycosides). The high resistance of *S. aureus* to broad-spectrum antibiotics particular to oxacillin, cefazolin, ceftriaxone has been determined.

Conclusions. In the late postoperative period the dominant causative agent of pyogenic meningoencephalitis in neurosurgical patients is *A. baumannii*. High resistance and polyresistance of the main causative agents of bacterial meningoencephalitis towards antibiotics requires the conduction of permanent bacteriological monitoring and timely correction of antibacterial therapy protocols.

Keywords: meningoencephalitis, neurosurgical operations, postoperative period, causative pathogens, antibiotic resistance

Novosti Khirurgii. 2013 Nov-Dec; Vol 21 (6): 78-83

Antibiotic resistance of the main causative pathogens of bacterial meningitis in neurosurgical patients

K.M. Kubrakov, V.M. Semenov, I.A. Kovaleva, S.K. Ziankova, V.V. Skvortsova

Введение

Хирургические инфекции занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и летальности среди инфекционно-воспалительной патологии. Гнойно-воспалительные процессы оболочек и ткани головного мозга относятся к наиболее тяжелым формам инфекционной патологии, что негативно отражается на общем прогнозе для жизни пациента [1, 2, 3].

В последние годы количество гнойно-воспалительных осложнений после неотложных нейрохирургических операций имеет тенденцию к росту и достигает 5,5%, а при открытых проникающих повреждениях черепа – 20-29% [4, 5, 6]. Частота вторичных гнойных менингитов составляет (1-19%), однако тяжесть заболевания и высокий процент летальности заставляет ученых совершенствовать раннюю диагностику и оптимизировать рациональное лечение [1, 4, 6]. Показатель летальности при гнойных менингитах находится на уровне 30%, достигая более высоких цифр при грамотрицательной микрофлоре [4, 7].

Посттравматические и послеоперационные менингоэнцефалиты (МЭ) являются одним из наиболее тяжелых осложнений черепно-мозговой травмы и экстренных нейрохирургических вмешательств [3, 6, 8, 9].

Основная этиологическая роль в возникновении гнойных МЭ в послеоперационном периоде у нейрохирургических больных принадлежит стафилококкам и грамотрицательным бактериями, что подтверждается наблюдениями в различных стационарах [9, 10, 11]. Грамотрицательные микроорганизмы составляли треть всего числа возбудителей. Однако в последние годы произошли изменения в структуре возбудителей и их антибиотикорезистентности [12, 13, 14]. Отмечается стойкая тенденция к повышению частоты инфицирования грамотрицательной неферментирующей флорой (псевдомонады, ацинетобактеры) и уменьшение грамположительной, повысился удельный вес *Candida spp.* [13, 14, 15].

Антибактериальную терапию МЭ следует назначать незамедлительно, сразу же после установления диагноза, подтвержденного результатами цереброспинальной пункции. На первом этапе, до выделения возбудителя, речь идет об эмпирической терапии. Поскольку бактериологическое исследование порой затягивается на неопределенное время руководствоваться следует именно эмпирическим выбором антибиотиков, эффективных в отношении наиболее распространенных в данном конкретном клиническом стационаре пато-

генов [1, 4, 6, 14, 15]. Ситуация осложняется еще и тем, что наблюдается высокая частота выделения устойчивых форм микроорганизмов, с высоким уровнем и широким спектром приобретенной устойчивости к антибиотикам [7, 12, 13].

Знание этиологической структуры гнойных МЭ и антибиотикорезистентности ведущих патогенов является необходимым для оптимального проведения как эмпирической, так и рациональной антибиотикотерапии [1, 10, 13].

Цель исследования. Изучить этиологическую структуру гнойных менингоэнцефалитов (МЭ) у пациентов нейрохирургического профиля в позднем послеоперационном периоде, определить резистентность основных возбудителей к антибактериальным препаратам.

Материал и методы

У 98 пациентов для бактериологического анализа был взят ликвор, выполнено 243 посева. Анализ проводили по два и более раза в зависимости от течения патологического процесса. Пациенты находились на лечении в нейрохирургическом отделении УЗ «Витебская областная клиническая больница» в 2010-2013 годах, где им были выполнены операции в связи с наличием внутричерепных объемных образований – травматических внутричерепных гематом (открытая ЧМТ – 26 (26,53%) человек, закрытая ЧМТ – 48 (48,98%)), опухоль головного мозга – 15 (15,3%), нетравматических внутримозговых кровоизлияний – 9 (9,18%) случаев. Медиана возраста пациентов составила 48 (40-56) лет, преобладали представители мужского пола – 83 (84,69%).

В позднем послеоперационном периоде у всех пациентов были выявлены клинические признаки развития воспалительных изменений оболочек головного мозга, которые включали общеинфекционный, гипертензионно-гидроцефальный синдром и симптомокомплекс раздражения мозговых оболочек. В периферической крови отмечался лейкоцитоз – 13,8 (10,6-15,9) $\times 10^9$ /л, со сдвигом лейкоцитарной формулы влево: юные нейтрофилы – 3% палочкоядерные 10%, сегментоядерные 81%, лимфоциты 6%, СОЭ – 33,4 (21,3-45,5) мм/час. У пациентов повышалась температура тела – 38,6°C (37,4-39,8), наблюдалась тахикардия 108-120 уд./мин.

Ликвор забирался при проведении диагностических спинномозговых пункций в положении лежа под местной анестезией и отправлялся на общий и бактериологический анализ.

При исследовании спинномозговой жидкости учитывались ликворное давление, цвет, содержание белка, клеточный состав, микрофлора и ее чувствительность к антибиотикам.

Ликворное давление было повышено 157 (142-172) мм вод.ст. Цвет варьировал от желтоватого до интенсивно буро-серого, иногда белесого. Консистенция и его прозрачность были обусловлены повышением содержания белка и клеток. Содержание белка находилось в пределах 3,82 (2,68-5,29) г/л. При микроскопии количество лейкоцитов достигло 19000 и более в 1 мкл, в среднем составляя 4860 в 1 мкл, при этом преобладали нейтрофилы.

Анализ ликвора на микрофлору проводили в РНПЦ «Инфекция в хирургии» и бактериологической лаборатории УЗ «Витебская областная клиническая больница». Идентификация и оценка чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам выполнялась с помощью тест-систем (ID 32 E, ID 32 S) на микробиологическом анализаторе ATB Expression и методом стандартных бумажных дисков (Vecton Dickinson (США)). Для определения чувствительности использовали стрипы фирмы «bioMerieux»: ATB STAPH 5 — для стафилококков, ATB STREP 5 — для стрептококков, ATB ENTEROC 5 — для энтерококков, ATB PSE 5 — для псевдомонад и других неферментирующих грамотрицательных палочек, ATB FUNGUS 3 — для грибов.

Статистический анализ был проведен с расчетом частоты признака, 95% доверительного интервала (95% ДИ), медианы и интерквартильного интервала Me (LQ-UQ).

Результаты и обсуждение

При анализе бактериологических посевов 98 пациентов, у 29 человек (29,59%) были выделены возбудители. Из 53 штаммов в 10 случаях была идентифицирована грамположительная флора, что составило 18,87% (95% ДИ: 7,98-29,76), в остальных 43 случаях были выявлены грамотрицательные микроорганизмы — 81,17% (95% ДИ: 70,24-91,02).

Грамположительная флора включала представителей рода *Staphylococcus* (*S. aureus*) и семейство Streptococcaceae по 5 штаммов (9,44%) (95% ДИ: 1,30-17,57) соответственно. Из семейства стрептококков выделены *S. haemolyticus* и *S. pneumoniae* — по 2 штамма (3,77%), а также 1 изолят (1,88%) *E. faecalis*.

Патогенами из группы грамотрицательных бактерий являлись: 5 штаммов представители семейства Enterobacteriaceae — *K. pneumoniae* (9,44%) (95% ДИ: 1,30-17,57) и неферменти-

рующие грамотрицательные палочки (НГОП) — 38 изолятов (71,70%) (95% ДИ: 59,16-14,23). НГОП были представлены возбудителем *A. baumannii* — 35 штаммов (66,04%) (95% ДИ: 52,86-79,22) и 3 изолятами — *P. aeruginosa* (5,66%).

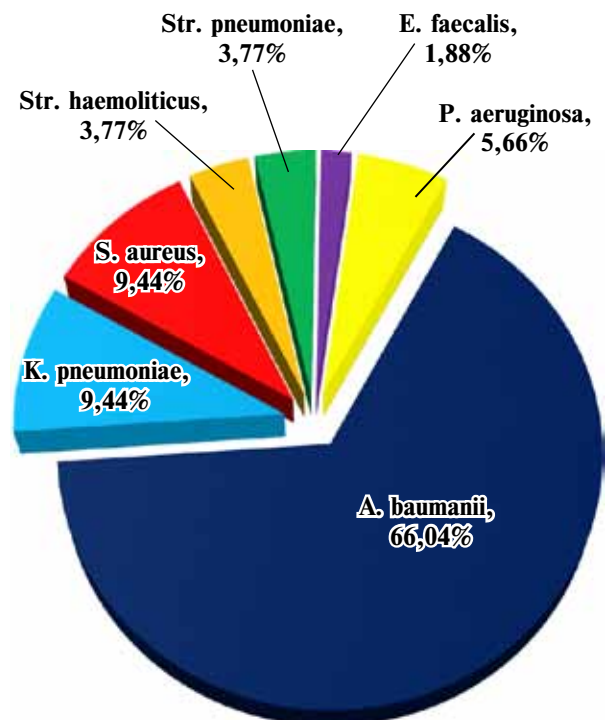
Ассоциации возбудителей были выделены у 2 пациентов и в обоих случаях они были представлены комбинацией возбудителей *S. aureus* + *A. baumannii*.

Спектр микробной флоры и соотношение патогенов между собой представлены на рисунке 1.

При анализе чувствительности к антибактериальным препаратам *A. baumannii* показал высокую резистентность (100%) к цефалоспорином III-IV поколения (цефтриаксону, цефоперазону, цефтазидиму, цефепиму), гентамицину 86%, амикацину 78%, офлоксацину 78%, имипенему 69%, меропенему 55%, ципрофлоксацину 55% и 14% к левофлоксацину. К ампициллин/сульбактаму были резистентны только 7% выделенных штаммов (рис. 2). По данным литературы, сульбактам обладает внутренней антимикробной активностью против *A. baumannii*, которая не зависит от нахождения с ним в комбинации бета-лактамно-го препарата.

Следовательно, полученные клинические изоляты *A. baumannii*, являются высокорезистентными штаммами к наиболее часто применяемым в стационаре антибактериальным

Рис. 1. Спектр микробной флоры у нейрохирургических пациентов с гнойным МЭ



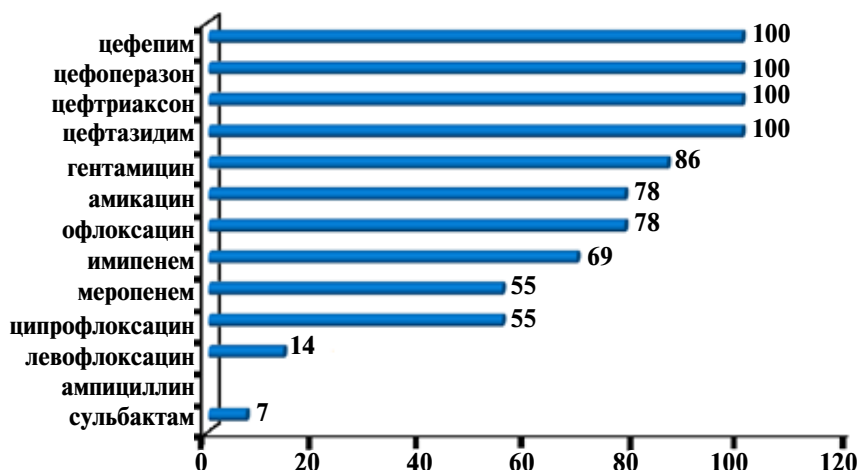


Рис. 2. Резистентность штаммов *A. baumannii* к антибактериальным препаратам, % (n=35)

препаратам. При этом высокая устойчивость выявлялась к 6 и более антибиотикам, что указывает на полирезистентность выделенного возбудителя.

Остальные представители грамотрицательной флоры (*K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*) также были высокорезистентны к цефтазидиму, цефоперазону, цефепиму и амикацину (в 100% случаев), устойчивость к имипенему и меропенему составила 33% и 35% соответственно, зато все полученные изоляты были высокочувствительны к офлоксацину (100%) и левофлоксацину (100%).

Согласно полученным данным, наиболее эффективными антибактериальными препаратами для терапии вторичных грамотрицательных нозокомиальных МЭ у нейрохирургических пациентов являются ампициллин/сульбактам, левофлоксацин, меропенем.

S. aureus был наиболее устойчив к оксациллину, цефотаксиму и цефтриаксону (80% резистентных штаммов), цефазолину – 75%, меропенему и левофлоксацину по 25%. К ванкомицину, амикацину оказались 100% чув-

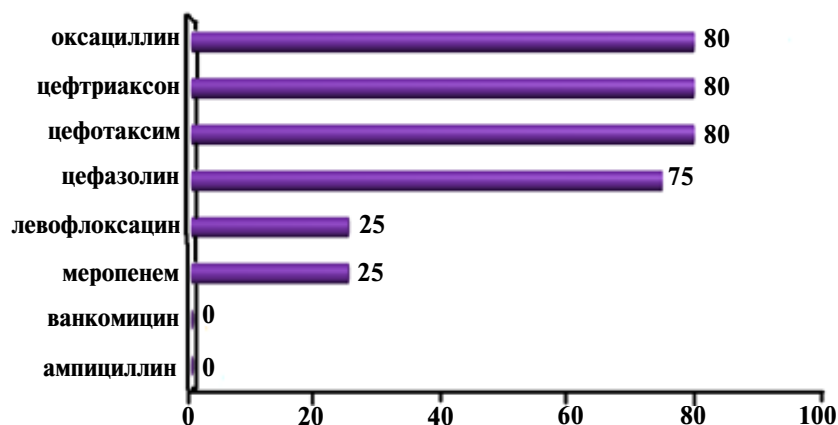
ствительны все полученные изоляты.

Установленная высокая резистентность *S. aureus* к широкому кругу антибиотиков, в частности к оксациллину, позволяет отнести данные штаммы к оксациллин-резистентным стафилококкам (MRSA), которая также сочетается с устойчивостью к препаратам цефалоспоринового ряда (цефазолину, цефотаксиму, цефтриаксону).

Среди выделенной популяции стрептококков 50% возбудителей оказались устойчивы к ампициллину, 20% – к цефтриаксону, 25% – к ципрофлоксацину. В 100% случаев все штаммы были чувствительны к ванкомицину, меропенему и офлоксацину. Устойчивость золотистого стафилококка и стрептококков к антибактериальным препаратам отражена на рис. 3,4.

При выборе препаратов для лечения резистентных стафилококков необходимо провести исследование чувствительности выделенных клинических изолятов к антибактериальным препаратам. До получения данных микробиологического анализа при эмпирическом выбо-

Рис. 3. Резистентность штаммов золотистого стафилококка к антибактериальным препаратам, % (n=5)



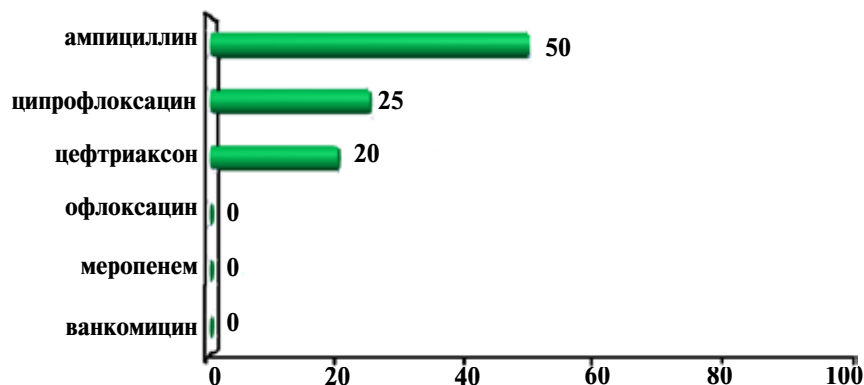


Рис. 4. Резистентность штаммов стрептококков к антибактериальным препаратам, % (n=5)

ре антибиотика следует отдать предпочтение ванкомицину, как препарату выбора. В качестве препаратов второго ряда можно использовать амикацин, офлоксацин, меропенем, особенно при смешанном инфицировании.

Таким образом, в этиологической структуре гнойных МЭ у нейрохирургических пациентов в позднем послеоперационном периоде 81,17% случаев приходится на грамотрицательных возбудителей и 71,70% случаев составляют представители НГОП. При этом доминирующим возбудителем гнойных МЭ является мультирезистентный *A. baumannii*, частота которого достигает 66,04%. Доля стафилококков и стрептококков составляет менее 20%.

Выделенная микрофлора высокорезистентна к препаратам бета-лактаминового ряда (пенициллинам, цефалоспорином III-IV поколения), что необходимо учитывать при составлении схем рациональной антибактериальной терапии.

Выводы

1. Доминирующим возбудителем гнойных МЭ у нейрохирургических пациентов в позднем послеоперационном периоде является *A. baumannii*, частота выделения которого достигает 66,04%. Доля стафилококков и стрептококков составляет менее 20%.

2. Среди возбудителей наибольшее клиническое значение имеет высокая резистентность основных патогенов к бета-лактаминам препаратам (пенициллинам, цефалоспорином III-IV поколения), аминогликозидам и антибиотикам другим групп.

3. Наиболее эффективными антибактериальными препаратами для лечения грамотрицательных МЭ у нейрохирургических пациентов являются ампициллин/сульбактам, левофлоксацин, меропенем. При выявлении грамположительной флоры предпочтение следует отдать препарату выбора — ванкомицину.

4. Установленная высокая устойчивость и полирезистентность основных возбудителей гнойных МЭ к антибиотикам диктует необходимость проведения постоянного мониторинга ситуации и своевременного внесения корректив в протоколы антибактериальной терапии с учетом реальной картины в конкретном отделении.

Работа выполнялась в соответствии с планом ГНТП «Разработать тест систему для дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных поражений ЦНС с целью оптимизации антибактериальной терапии». Финансовой поддержки со стороны кампаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получили.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марк С. Гринберг. Нейрохирургия / С. Марк. — М. : МЕДпресс-информ, 2010. — 1008 с.
2. Etiology, risks factors, therapy of nosocomial cerebrovascular infections / A. Ondrusova [et al.] // Neuro Endocrinol Lett. — 2007 Jun. — Vol. 28. — Suppl. 2. — P. 7–10.
3. Ткачик И. П. Рациональная антибиотикотерапия госпитальных инфекций в нейрохирургии / И. П. Ткачик // Бюл. УАН. — 1998. — № 4. — С. 110–14.
4. Moore A. J. Neurosurgery. Principles and Practice / A. J. Moore, W. D. Newell. — London : Springer, 2005. — 687 p.
5. Бартлетт Д. Антимикробная терапия : карман. справ. / Д. Бартлетт ; пер. с англ.: Н. Г. Ивановой, А. В. Снеговской ; под ред. В. А. Ананича. — М. : Практика, 2007. — 440 с.
6. Старченко А. А. Клиническая нейрореаниматология : рук. для врачей. — 3-е изд. — М. : МЕДпресс-информ, 2007. — 944 с.
7. Empirical treatment of adult postsurgical nosocomial meningitis / D. De Bels [et al.] // Acta Neurochir. — 2002 Oct. — Vol. 144, N 10. — P. 989–95.
8. Современные аспекты иммунопатогенеза и иммунокоррекции у больных с внутричерепными инфекционно-воспалительными осложнениями / С.

В. Сучков [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2004. – № 2. – С. 323–29.

9. Quagliarello V. Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology, and progress / V. Quagliarello, W. M. Scheld // N Engl J of Med. – 1992 Sep 17. – Vol. 327, N 12. – P. 864–72.

10. Лебедев В. В. Профилактика и лечение гнойного менингита / В. В. Лебедев, В. В. Крылов // Нейрохирургия. – 1998. – № 1. – С. 51–57.

11. Кубраков К. М. Диагностика и лечение менингоэнцефалитов у нейрохирургических больных / К. М. Кубраков // Новости хирургии. – 2008. – Т. 16, № 3. – С. 106–13.

12. Post-surgical meningitis due to multiresistant Acinetobacter baumannii. Effective treatment with intravenous and/or intraventricular colistin and therapeutic dilemmas / E. Paramythiotou [et al.] // J Med Mal Infect. – 2007 Feb. – Vol. 37, N 2. – P. 124–25.

13. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus meningitis in adults: a multicenter study of 86 case / V. Pin-

tado [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2012 Jan. – Vol. 91, N 1. – P. 10–17.

14. 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.

15. 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 Jun. – Vol. 7, N 6. – P. 787–93.

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, декан лечебного факультета УО «Витебский государственный медицинский университет».

Ковалева И.А., студентка 5 курса лечебного факуль-

тета УО «Витебский государственный медицинский университет».

Зенькова С.К. к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней УО «Витебский государственный медицинский университет».

Скворцова В.В. к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней УО «Витебский государственный медицинский университет».

Поступила 20.05.2013 г.