

К.М. КУБРАКОВ

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТОВ
У НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

УО «Витебский государственный медицинский университет»

Республика Беларусь

Статья посвящена проблеме диагностики и лечения наиболее частого из внутричерепных гнойно-воспалительных осложнений – менингоэнцефалиту (МЭ). Представлен анализ 146 случаев пациентов с послеоперационным МЭ, оперированных по поводу тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ), заболеваний головного мозга и сосудистой патологии. Показано, что приоритетное значение в диагностике и рациональном лечении больных с МЭ принадлежит изучению состава цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Проведено бактериологическое изучение ЦСЖ у 65 больных. Идентификация и оценка чувствительности микроорганизмов проводилась с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе АТВ Expression. Доказана возрастающая роль грамотрицательной полирезистентной микрофлоры (53,3%) в этиологической структуре послеоперационного МЭ, при этом 33,3% случаев из них обусловлены *Acinetobacter baumannii*. На основании данных об этиологической структуре и чувствительности к антибиотикам разработаны схемы рациональной антибиотикотерапии МЭ у нейрохирургических больных.

Ключевые слова: менингоэнцефалит, диагностика, полирезистентная флора, антибиотикотерапия, профилактика.

The article is devoted to the problem of diagnostics and treatment of the most widely spread intracranial pyo-inflammatory complications – to meningoencephalitis (ME). The death rate at the given pathology reaches 20-30 %. The analysis of 146 cases of the patients with postoperative ME, who were operated on with severe cranial-cerebral traumas, diseases of the brain and vascular pathology is presented in the article. It is shown, that priority value in diagnostics and treatment of the patients with ME belongs to studying of the structure of the cerebrospinal fluid (CSF). Bacteriological studying of CSF in 65 patients was performed. Identification and estimation of microorganisms sensitivity was carried out by means of the tests - systems on the biochemical analyzer АТВ Expression. The growing role of gram negative polyresistant microflora (53,3 %) in the etiological structure of the postoperative ME was proved; 33,3 % of cases of them were caused by *Acinetobacter baumannii*. On the basis of the data concerning the structure and sensitivity to antibiotics, circuitries of the rational antibiotic therapy of ME in the neurosurgical patients are developed.

Keywords: meningoencephalitis, diagnostics, polyresistant flora, antibiotic therapy, prophylaxis.

Введение

Двадцатый век характеризовался неуклонным повсеместным ростом травматизма [2, 4]. На долю повреждений черепа и головного мозга приходится от 12 до 40% всех травм. Нейротравмы приводят к высокой летальности и инвалидности, что

связано не только с непосредственным повреждением головного мозга, но и с разнообразными осложнениями [8, 11]. В последние годы количество гнойно-воспалительных осложнений после неотложных нейрохирургических операций имеет тенденцию к росту и составляет около 5,5%, а при открытых проникающих повреждениях че-

репа – 20%. [11,15,19]. Смертность при бактериальных менингитах достигает 30% [8,13].

Существует мнение, что открытая ЧМТ является первично инфицированной [4]. С появлением новых штаммов микроорганизмов, особенно внутрибольничных, нечувствительных к антибиотикам, борьба с гнойно-воспалительными осложнениями и их профилактика приобретает важное медико-социальное значение [3, 6].

При ЧМТ воспалительные процессы могут локализоваться на различных уровнях. Существуют следующие варианты: гнойная рана мягких тканей головы, остеомиелит костей черепа, субдуральная эмпиема, гнойно-воспалительные поражения мозговых оболочек (менингит), энцефалит, вентрикулит, абсцесс головного мозга и их разнообразное сочетание. Однако среди перечисленных осложнений лидирующее место занимает воспаление мягкой мозговой оболочки – менингит [9].

Цель исследования

Изучить особенности клинического течения послеоперационных МЭ у нейрохирургических больных, установить этиологическую структуру и определить чувствительность выделенных возбудителей к антибиотикам, разработать схемы рациональной антибактериальной терапии МЭ.

Материал и методы

Проводился анализ клинических признаков картины МЭ и результатов вспомогательных методов обследования больных с ЧМТ (краниография, рентгеновская компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), эхоэнцефалография). Выполнялось количественное и качественное изучение состава ЦСЖ, определение микрофлоры в ликворе и ее чув-

ствительности к антибактериальным препаратам с помощью тест-систем на биохимическом анализаторе АТВ Expression и методом стандартных бумажных дисков. Статистическую обработку данных проводили с помощью электронных таблиц Excel 7. (Microsoft, USA) и пакета прикладных программ Statistica 6.0 (Stat Soft, USA) [14].

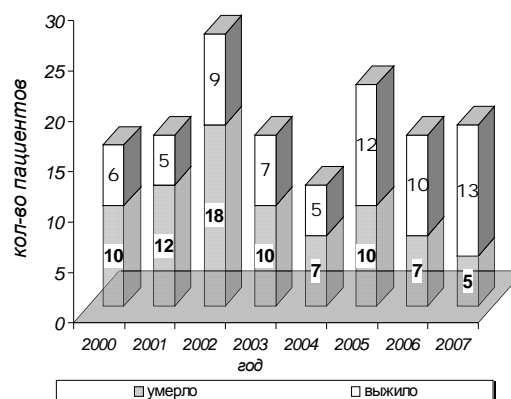
Результаты и обсуждение

За 2000 – 2007 гг. в клинике неврологии и нейрохирургии УО "ВГМУ" находилось 146 больных с МЭ. (рис. 1).

Закрытая ЧМТ диагностирована у 69 (47,2%) человек, открытая у 54 (36,9%), проникающая у 18 пациентов. Опухоль головного мозга выявлена в 14 (9,5%) наблюдениях, острое нарушение мозгового кровообращения в 6 (4,1%) случаях, абсцесс головного мозга у 3 (2%) больных. Переломы костей свода и основания черепа, посредством краниографии и КТ, выявлены у 74 человек. У 106 (72,6%) больных с тяжелой ЧМТ уровень сознания определяли по шкале комы Глазго и соответствовал 4–9 баллам, при наличии выраженной общемозговой и очаговой симптоматики.

Оперативное вмешательство было выполнено 131 (89,7%) больному. По поводу

Рис. 1. Распределение нейрохирургических больных с МЭ по годам (n=146)



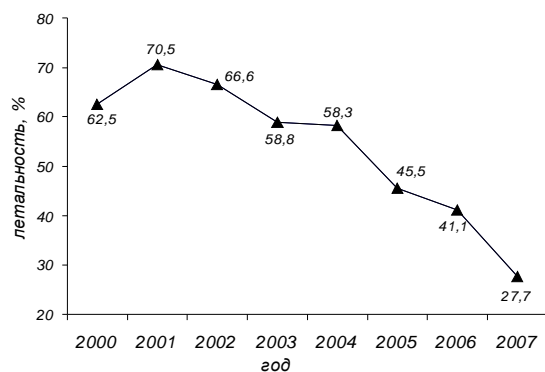
травматических внутримозговых гематом оперировано 108 пострадавших, острых нарушений мозгового кровообращения 6 пациентов, опухолей и абсцессов головного мозга – 14 и 3 соответственно. Повторные операции были проведены в 37 случаях.

Из 146 пациентов умерло 79, летальность составила 54,1%, при этом уровень летальности в 2001 году достигал 70,5%, а в 2007 – 27,7%. (рис. 2). Во всех случаях клинический и патологоанатомический диагнозы совпали.

Трудности распознавания гнойно-воспалительных интракраниальных осложнений заключались в том, что их признаки накладывались на симптоматику травматической болезни головного мозга. Среди факторов риска развития осложнений следует отметить хронические соматические заболевания, пожилой возраст, а также повторные нейрохирургические вмешательства.

Обычно экзогенное инфицирование происходит контактным путем из ран мягких тканей головы [19]. Особую опасность представляют переломы костей свода и основания черепа с сопутствующей ликвореей, открытые проникающие ЧМТ, огнестрельные ранения и наличие в полости черепа отломков костей и инородных тел.

Рисунок 2. Летальность нейрохирургических больных с МЭ по годам (n=146)



Следует иметь в виду, что МЭ могут быть гематогенного и ятрогенного происхождения [11, 13].

Клиническая картина МЭ обычно проявлялась общеинфекционными признаками, гипертензионно-гидроцефальным синдромом и симптомокомплексом раздражения мозговых оболочек. Общеинфекционными проявлениями были повышение температуры $38,2 \pm 1,05^\circ\text{C}$, тахикардия до 100–120 уд./мин, изменения периферической крови (лейкоцитоз – $13,4 \pm 3,9 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы $13 \pm 6\%$, сегментоядерные нейтрофилы $81 \pm 13\%$, лимфоциты $7 \pm 4\%$, СОЭ – $32,2 \pm 17,5$ мм/час). Внутримозговая гипертензия проявлялась выраженной цефалгией, повторной рвотой, угнетением сознания различной степени выраженности или, наоборот, психомоторным возбуждением, эпилептическими припадками. Ригидность мышц шеи, симптомы Кернига и Брудзинского указывали на вовлечение в процесс мозговых оболочек. Следует отметить, что у лиц пожилого и старческого возраста, а также находящихся в коматозном состоянии, менингеальный синдром был выражен незначительно, а порой отсутствовал вообще. Часто не наблюдалось корреляции между выраженными воспалительными признаками ЦСЖ и клиническими проявлениями МЭ.

У ряда больных с МЭ обнаруживалась дисфункция черепно-мозговых нервов. Вовлечение желудочковой системы, мозгового вещества (венитрикулит, энцефалит, абсцесс) резко отягощали состояние больных, вследствие нарастания гипертензии, появления дислокационных признаков и очаговых неврологических симптомов.

Бесспорное значение в диагностике МЭ, наряду с учетом неврологического статуса и результатов инструментальных методов исследования (МРТ, КТ), имеет исследование ЦСЖ [1, 9]. Ликвор получали путем поясничной пункции. Пункцию про-

водили в положении больного лежа на боку с соблюдением всех правил асептики и под местной анестезией. Следует учитывать наличие ряда противопоказаний к поясничному проколу при ЧМТ, что требует проведения соответствующих превентивных мер. В то же время извлечение ЦСЖ способствует снижению внутричерепного давления, улучшению церебральной гемодинамики и освобождению ликвора от продуктов распада крови и токсинов.

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

Во всех наблюдениях отмечалось повышение ликворного давления, составлявшего 205 ± 25 мм вод.ст. в положении больного лежа. Цвет ликвора варьировал от желтоватого до интенсивно буро-серого, иногда белесого. Консистенция и его прозрачность были обусловлены значительным повышением содержания белка и клеток. Содержание белка находилось в пределах 0,66 – 15,6 г/л. При микроскопии количество лейкоцитов достигло 19000 и более в 1 мкл., в среднем составляя 5235 в 1 мкл, при этом преобладали нейтрофилы. В зависимости от периода и течения заболевания клеточный состав изменялся. При благоприятном течении МЭ цитоз постепенно уменьшался, при ухудшении – нарастал. Менялось соотношение между двумя группами клеток: в разгар заболевания доминировали нейтрофилы, позже – лимфоциты. Клеточный состав ЦСЖ являлся индикатором активности воспалительного процесса и показателем эффективности лечения. В острой стадии МЭ наблюдалась клеточно-белковая диссоциация.

Для установления этиологии МЭ проводилось микробиологическое исследование ЦСЖ. Бактериологическое изучение ликвора выполнено у 64 пациентов с МЭ,

развившимся после операций по поводу внутричерепных заболеваний. Возбудитель был выявлен у 37 больных (57,81%), у 27 пациентов (42,19%), имевших развернутую клиническую картину МЭ, этиологический фактор установить, вообще не удалось. Это до некоторой степени было обусловлено тем, что всем лицам с проникающими ЧМТ, оперированным с профилактической целью еще до определения возбудителя назначались антибиотики широкого спектра действия, которые препятствовали росту микрофлоры [5, 8, 18]. Среди 37 больных с установленным этиологическим агентом у 29 (78,37%) микроорганизмы были выделены в виде монокультуры, у 8 (21,62%) пациентов в составе ассоциаций. Ассоциации состояли из грамположительных кокков – у 4 больных, грамотрицательных и грамположительных бактерий в 4 наблюдениях. Следовательно, у больных с МЭ возбудители чаще выделялись в виде монокультуры (78,37%), чем в составе ассоциаций.

Из 45 микроорганизмов идентифицированы представители рода *Staphylococcus* – 13 штаммов (28,8%), семейства *Streptococcaceae* – 8 штаммов (17,7%), *Enterobacteriaceae* – 5 штаммов (11,1%), семейства *Pseudomonadaceae* – 4 штамма (8,8%), НГОП - 15 штаммов (33,3%) (рис. 3).

Стафилококки были представлены *S. aureus* – 4 штамма (30,7%) и коагулазоотрицательными стафилококками (КОС): *S. saprophyticus* – 4 изолята (30,7%), *S. epidermidis* – 5 штаммов (38,4%).

Стрептококки определялись как род *Enterococcus Spp.* – 4 штамма (50%), род *Streptococcus* – 2 штамма (25%) и 2 изолята (25%) *Aerococcus viridans*.

Энтеробактерии были идентифицированы как *E.coli* – 2 штамма (40%), *P.vulgaris* – 1 (20%) и 2 изолята (40%) *Klebsiella spp.*

Псевдомонады идентифицированы как *P.aeruginosa*, НГОП представлен видом *Acinetobacter baumannii*.

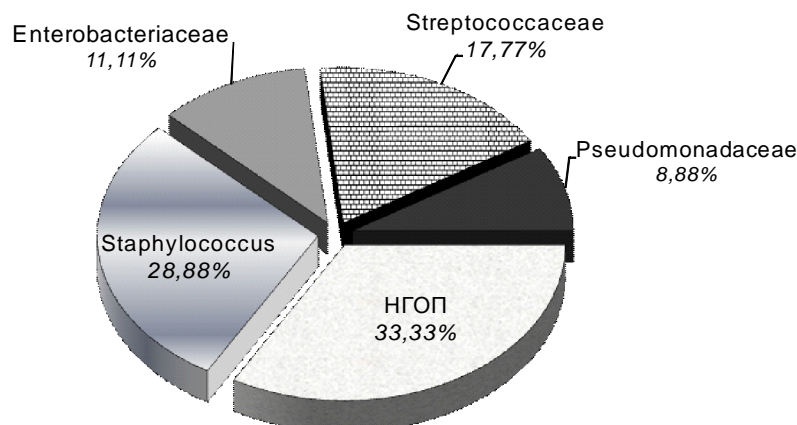


Рисунок 3. Спектр микробной флоры у нейрохирургических больных с МЭ.

У пациентов с МЭ из ЦСЖ чаще высеивался *Acinetobacter baumannii* ($p < 0,01$), реже *S. aureus* ($p < 0,01$).

Таким образом, при изучении этиологической структуры микроорганизмов у нейрохирургических больных с МЭ установлено, что в 53,3 % случаев микробным фактором является грамотрицательная микрофлора. При этом доминирующая роль (33,3%) принадлежит *Acinetobacter baumannii* ($p < 0,01$).

Наиболее точный метод подбора антибактериальных средств основан на определении микроорганизмов и установлении их чувствительности к препаратам [3, 5, 6, 24].

Определялась чувствительность выделенных штаммов к антибиотикам. Стафилококки оказались чувствительны к ванкомицину (100%) штаммов, меропенему (87,5%), цефепиму, цефтриаксону (80%) случаев, амикацину (75%), цiproфлоксацину, офлоксацину (66,6%), цефотаксиму (58,3%), хлорамфениколу, оксациллину (50%), канамицину, гентамицину, ампициллину (33,3%) соответственно.

Стрептококки были чувствительны к меропенему, ванкомицину (100%) штаммов, цефепиму (83,3%), цiproфлоксацину (71,4%), амикацину, нетилмицину, цефтри-

аксону (66,6%), цефотаксиму (62,5%), офлоксацину (60%), ампициллину (33,3%) штаммов. Все виды стрептококков оказались резистентны к гентамицину, хлорамфениколу.

Энтеробактерии показали чувствительность к меропенему (80%) штаммов, цiproфлоксацину, азтреонаму (75%), имипенему, цефтриаксону (66,6%), цефотаксиму (60%), офлоксацину, амикацину (50%) случаев, цефепиму (40%), гентамицину (25%). Устойчивы к амоксициллин+клавулановая кислота.

Псевдомонады проявляли высокую чувствительность к меропенему (75%) штаммов, имипенему, цефепиму, цефтазидиму, (66,6%), цiproфлоксацину, офлоксацину (50%), амикацину (50%), гентамицину (33,3%). В то же время они были устойчивы к цефтриаксону, цефотаксиму.

Ацинетобактер оказался чувствителен к ампициллин+сульбактаму в 100% случаев, левофлоксацину, амикацину (66,66%), меропенему (60%) штаммов, цiproфлоксацину (53,3%), офлоксацину (50%), цефепиму (42,7%), амоксициллин+клавулановая кислота (40%) чувствительных штаммов. Ацинетобактер показал высокую устойчивость к цефотаксиму, цефтриаксону, цефта-

зидиму, гентамицину (0%) чувствительных штаммов.

Таким образом, результаты бактериологических исследований свидетельствуют о том, что штаммы, выделенные от пациентов с МЭ, характеризуются множественной устойчивостью к антибиотикам, что характерно для госпитальной инфекции.

Лечение МЭ имеет свои особенности, так как воспалительный процесс при МЭ протекает в изолированном пространстве полости черепа, ограниченном гематоэнцефалическим барьером (ГЭБ), когда проникновение в мозговую ткань антибактериальных препаратов крайне затруднено [20, 21]. Введение же антибиотиков непосредственно в мозговую ткань представляет определенную опасность из-за токсического и epileptogenicного эффектов [7]. Дополнительное неблагоприятное воздействие на течение гнойного процесса оказывает возможное развитие иммунодефицита у нейрохирургических больных [9, 15].

Терапия МЭ должна быть комплексной [2, 9, 23]. Она включает антибактериальную терапию (комбинация антибиотиков широкого спектра действия с использованием различных путей их введения), сульфаниламидные препараты, противогрибковые средства, иммунокорригирующую и дезинтоксикационную терапию. Кроме того, корригируют минеральный обмен, проводят витаминотерапию, высококалорийную диетотерапию, применяют препараты, улучшающие реологические свойства крови (реоглюман и др.) [5, 12].

Для лечения МЭ используют те антибиотики, которые при внутримышечном и внутривенном введении хорошо проникают через ГЭБ и достигают терапевтической концентрации в ЦСЖ и при этом не оказывают существенных побочных эффектов со стороны нервной системы [17].

Установлено, что хорошо проникают через ГЭБ изониазид, метронидазол, ри-

фампицин, флуконазол, хлорамфеникол, циклосерин, сульфаниламиды, этамбутол, меропенем [8, 23].

При наличии воспалительных изменений в оболочках мозга также можно использовать азтреонам, амикацин, нетилмицин, ампициллин, амоксициллин, ванкомицин, доксициклин, имипенем, канамицин, оксациллин, офлоксацин, пенициллин, пефлоксацин, пиперациллин, цефалоспорины III поколения, ципрофлоксацин [21].

Плохо достигают мишени, даже при наличии воспалительных изменений в мозговых оболочках, азлоциллин, гентамицин, карбенициллин, ломефлоксацин, макролиды, норфлоксацин, стрептомицин, тобрамицин. Практически полностью не проникают через ГЭБ амфотерицин В, клиндамицин, линкомицин, полимиксин В [3, 6].

При МЭ внутривенное введение антибактериальных препаратов является предпочтительным путем введения, но для некоторых антибиотиков можно использовать и внутримышечно [10-12, 22]. Однако иногда внутривенное и внутримышечное введение антибиотиков не позволяет достичь бактерицидной концентрации в тканях мозга и ЦСЖ и не дает ожидаемых результатов [10, 22]. В некоторых случаях можно применять эндолумбальное введение антибактериальных препаратов [8, 12, 16]. Его применяют в сочетании с другими способами, но в литературе нет четко обоснованных данных для определения показаний к назначению антибактериальных препаратов интратекально и его применение крайне ограничено [10, 16, 22, 23]. Выбор способа введения антибактериальных препаратов является сложной задачей и должен определяться индивидуально с учетом особенностей конкретного случая.

С учетом выявленной микрофлоры и определения ее чувствительности к антибактериальным препаратам, разработаны

Таблица 1

Схема рациональной антибиотикотерапии нейрохирургических больных с МЭ

<i>Возбудитель</i>	<i>Препараты 1 ряда</i>	<i>Препараты 2 ряда</i>
Стафилококки	Цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) ± аминогликозиды (амикацин); ванкомицин	Ванкомицин; меропенем; цефепим; фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин); линезолид
Стрептококки	Цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) ± аминогликозиды (амикацин); ванкомицин	Меропенем; ванкомицин; цефепим; фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин); линезолид
Энтеробактерии	Цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) ± аминогликозиды (амикацин)	Меропенем; цiproфлоксацин; азтреонам
Псевдомонады	Цефалоспорины III (цефтазидим), цефепим ± аминогликозиды (амикацин)	Меропенем ± фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин); цефепим ± аминогликозиды
Ацинетобактер	Меропенем ± аминогликозиды (амикацин)	Ампициллин + сульбактам; меропенем ± фторхинолоны (левофлоксацин, офлоксацин)
Состав микрофлоры не известен	Цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим), цефепим + аминогликозиды (амикацин)	Меропенем; ванкомицин; Ампициллин + сульбактам; фторхинолоны

схемы рациональной антибактериальной терапии послеоперационных МЭ (таблица 1).

Выводы

1. Идентификация возбудителя при бактериологическом исследовании ЦСЖ у 57,81% нейрохирургических больных с МЭ обеспечивает рациональное назначение антибактериальных препаратов.

2. Частота выявления возбудителей при послеоперационных МЭ в монокультуре

составляет 78,37%, а в ассоциациях 21,63%. Возросла роль грамотрицательной микрофлоры, которая определялась в 53,3% случаев МЭ. При этом в 33,3% из них обнаруживается *Acinetobacter baumannii* ($p < 0,01$). Штаммы, выделенные от нейрохирургических пациентов с МЭ, характеризуются множественной устойчивостью к антибиотикам, что характерно для госпитальной инфекции.

3. Антибактериальная терапия эффективная в отношении полирезистентной грамположительной и грамотрицательной

микрофлоры, назначенная в соответствии с предложенными схемами рациональной антибиотикотерапии, обеспечила снижение летальности с 70,5% (2001 г.) до 27,7% (2007 г.), что имеет важное медицинское, социальное и экономическое значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова, И. А. Бактериологический мониторинг гнойно-воспалительных осложнений при проникающих огнестрельных черепно-мозговых ранениях мирного времени / И. А. Александрова, Г. Г. Шагинян, В. Ф. Имшенецкая // III Съезд нейрохирургов России: тез: докл. – СПб., 2002. – С. 4.
2. Алексеенко, Ю. В. Диагностика и лечение черепно-мозговой травмы / Ю. В. Алексеенко, Р. Н. Протас. – Витебск: ВГМУ, 1995. – 79 с.
3. Косинец, А. Н. Антибактериальная терапия в гнойной хирургии. Руководство / А. Н. Косинец, В. К. Окулич, В. П. Булавкин; под ред. А. Н. Косинца. – Витебск: ВГМУ, 2002. – 600 с.
4. Гайдар, Б. В. Боевые повреждения черепа и головного мозга / Б. В. Гайдар, Ю. А. Шулев, В. Е. Парфенов // Журн. Вопр. Нейрохирургии. – 1997. – № 4. – С. 46-49.
5. Обоснование выбора антимикробного препарата для рациональной этиотропной терапии при гнойно-воспалительных осложнениях у больных нейрохирургического профиля / Б. В. Гайдар [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2001. – № 1(5). – С. 3-5.
6. Илюкевич, Г. В. Антимикробная химиотерапия в хирургии / Г. В. Илюкевич. – Мн.: Бел. наука, 2003. – 150 с.
7. Кубраков, К. М. Неврологические побочные реакции при антибактериальной терапии / К. М. Кубраков, Р. Н. Протас, Л. Р. Выхристенко // Медицинские новости. – 2006. – № 1. – С. 18-23.
8. Лебедев, В. В. Неотложная нейрохирургия / В. В. Лебедев, В. В. Крылов. – М.: "Медицина", 2000. – 567 с.
9. Мурашкин, С. В. Профилактика и лечение инфекционных осложнений при черепно-мозговых ранениях и травмах / С. В. Мурашкин, С. В. Ефременко // Новые технологии в нейрохирургии: материалы VII Междунар. симпозиума. – СПб., 2004. – С. 44-45.
10. Неврология: пер. с англ. / под ред. М. Самуэльса. – М., Практика, 1997. – 640 с.
11. Нейротравматология: справочник / под ред. А. Н. Коновалова [и др.]. – М.: ИПП "Вазар – Ферро", 1993. – 351 с.
12. Практическая нейрохирургия: руководство для врачей / под ред. Б. В. Гайдара. – СПб.: Гиппократ, 2002. – 648 с.
13. Протас, Р.Н. Клиника, диагностика и лечение абсцессов головного мозга / Р.Н. Протас // Мед. новости. – 2000. – № 1. – С. 34-37.
14. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – М., Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
15. Старченко, А. А. Клиническая нейроиммунология хирургических заболеваний головного мозга / А. А. Старченко; под ред. В. А. Хилько. – Санкт-Петербургское мед. изд., 2001. – Ч. 2. – 324 с.
16. Царенко, С. В. Ликвороферез и интратекальное введение химиотерапевтических средств при лечении посттравматических и послеоперационных менингитов / С. В. Царенко [и др.] // III Съезд нейрохирургов России: тез: докл. – СПб., 2002. – С. 444.
17. Andes, D. R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis / D. R. Andes, W. A. Craig // Infect. Dis. Clin. North. Am. – 1999. – Vol. 13, N 3. – P. 585-618.
18. Buckwold, F. J. Hospital-acquired bacterial meningitis in neurosurgical patients / F. J. Buckwold, R. Hand, R. R. Hansebout // J. Neurosurgery. – 1977. – Vol. 6, N 4. – P. 494-500.
19. Chowdhuru, M. N. Antibacterial agents in infections of the central nervous system / M. N. Chowdhuru, A. R. Tunkel // Infect. Dis. Clin. North. Am. – 2000. – Vol. 14, N 2. – P. 391-408.
20. Garvey, G. Current concepts of bacterial infections of the central nervous system / G. Garvey // J. Neurosurg. – 1983. – Vol. 59. – P. 735-744.
21. Gorbach, S. L. Pocket Book of Antimicrobial Therapy & Prevention / S. L. Gorbach, J. Mensa, J. M. Gatell. – 1997. – 315 p.
22. Hughes, R. Neurological Emergencies / R. Hughes. – 4-th ed. – London, 2003. – 479 p.
23. Tauber, M. G. General principles of therapy of pyogenic meningitis / M. G. Tauber, M. A. Sande // Infect. Dis. Clin. North. Am. – 1990. – Vol. 4, N 4. – P. 661-676.
24. Thea, D. Use antibacterial agents in infections of the central nervous systems / D. Thea, M. Barza // Infect. Dis. Clin. North. Am. – 1999. – Vol. 3, N 3. – P. 555-570.

Поступила 23.05.2008 г.