
К.М. КУБРАКОВ, А.Н. КОСИНЕЦ, А.В. АКУЛЕНКО

ИНТРАТЕКАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ У НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С МЕНИНГОЭНЦЕФАЛИТАМИ

УО «Витебский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

В статье представлен обзор современной литературы о методах и путях введения антибактериальных препаратов у нейрохирургических больных с внутричерепными гнойно-воспалительными осложнениями. Предпочтительным путем назначения антибиотиков является внутривенный. В нейрохирургии применяется также интратекальное введение антибактериальных средств. Однако в литературе нет четко обоснованных данных для определения показаний к назначению антибактериальных препаратов данным способом. Выделены статистически достоверные критерии интратекального назначения антибактериальных препаратов путем применения модели краткосрочного прогноза летальных исходов у нейрохирургических больных с послеоперационными менингоэнцефалитами. Модель включает некоторые показатели крови (количество лейкоцитов, лимфоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, скорость оседания эритроцитов), цереброспинальной жидкости (количественное содержание белка, относительное содержание нейтрофилов и лимфоцитов), наличие ушиба головного мозга тяжелой степени, ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: нейрохирургия, менингоэнцефалит, эндолумбальный путь введения, антибиотикотерапия.

The review of the modern literature is presented in the article concerning the methods and ways of the antimicrobial preparations administration in the neurosurgery patients with intracranial pyo-inflammatory complications. A preferable way of antibiotics administration is intravenous one. Intrathecal injection of antimicrobial preparation is also used in neurosurgery. However in literature there are no clearly motivated data for indication of antimicrobial preparation by this way. The statistical reliable criteria are chosen for the intrathecal administration the antimicrobial preparation by using the short-term prognosis model of lethal outcomes in the patients with postoperative meningoencephalitis. The model includes some findings of the blood (amount of leukocytes, lymphocytes, neutrophils, and erythrocyte sedimentation rate), cerebrospinal fluid (the quantitative content of protein, relative content of neutrophils and lymphocytes), presence of the traumatic brain injury of heavy degree, ischemic heart disease.

Keywords: neurosurgery, meningoencephalitis, endolumbar administration, antibiotic therapy.

Введение

Стремительное развитие медицинской и фармацевтической науки, внедрение современных методов диагностики, создание новых антибактериальных препаратов не позволили до конца решить проблему гнойно-воспалительных осложнений (ГВО) в нейрохирургии [1, 9, 10, 23, 24]. Увеличивается число тяжело протекающих и не

поддающихся традиционному лечению осложненных форм гнойных внутричерепных процессов [1, 12, 18, 23]. Несмотря на использование в клинической практике новых антибиотиков, прогноз для больных с внутричерепными ГВО остается неблагоприятным. Суммарная летальность при ГВО составляет 5–15% [9, 24], достигая при бактериальных менингоэнцефалитах (МЭ) 25%, венитрикулитах – 80%, абсцессах го-

ловного мозга – 21–60% [12, 19, 24]. Одной из причин высокой летальности является увеличение числа антибиотикорезистентной микрофлоры [1, 6, 10, 23].

Инфекционные поражения вещества головного мозга, мозговых оболочек и ликворосодержащих пространств, в силу особого положения центральной нервной системы в организме, представляют собой чрезвычайно грозные состояния, требующие принятия энергичных мер уже при появлении первых признаков неблагополучия, ухудшении неврологического статуса [12, 27].

При лечении гнойных процессов ведущим методом терапии является этиотропный [7]. Однако лечение внутримозговых бактериальных инфекций центральной нервной системы имеет свои особенности, обусловленные несовершенством местных защитных сил организма по отношению к инфекции и физиологией гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), затрудняющего, в частности, проникновение лекарственных средств в патологический очаг [3, 8, 10].

Эффективность терапии определяется, прежде всего, правильным подбором антибактериального препарата [15, 21, 27]. Для этого необходимо знание его антимикробного спектра действия, чувствительности к нему возбудителя, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики [16, 26]. Существенное значение для повышения эффективности лечения имеет выбор метода введения антибиотика и особенности его сочетания с другими препаратами (синергизм, аддитивность, антагонизм) [15]. В итоге, успех антибиотикотерапии определяется возможностью препарата создавать терапевтическую концентрацию в области пораженных тканей для конкретного возбудителя [18, 27].

При лечении МЭ следует учитывать способность антибиотика проникать через ГЭБ. Принято считать, что для полной стерилизации ликвора концентрация антибиотика должна в десять и более раз превы-

шать видовую минимальную бактерицидную концентрацию возбудителя [25].

На способность антибиотиков при их парентеральном применении проникать в ликвор оказывают влияние ряд факторов: состояние ГЭБ, растворимость препаратов в липидах, степень их связывания белками сыворотки крови [4, 14]. Многие антибиотики практически не попадают в ликвор при наличии неизмененного барьера [14, 19, 26]. При гнойных послеоперационных осложнениях у нейрохирургических больных, как правило, ГЭБ нарушен изначально, однако наличие локального повреждения барьера в зоне оперативного вмешательства не снижает его роли на других участках мозга в регулировании проникновения антибиотиков в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ). В условиях развивающегося воспаления оболочек мозга проницаемость барьера увеличивается в 3–6 раз, что дает возможность достижения бактерицидных концентраций в ЦСЖ [5, 20, 21].

При гнойных МЭ основным путем введения антибактериальных препаратов является внутривенный [7, 11, 22, 26]. Наличие ГЭБ не всегда позволяет достичь бактерицидной концентрации в тканях мозга и ЦСЖ, что ограничивает использование антибиотиков данным путем введения [6, 9, 12, 17, 24]. Одним из наиболее эффективных вариантов решения этой проблемы является использование интратекального пути введения антибактериальных препаратов, который позволяет создать оптимальную бактерицидную концентрацию препарата в зоне поражения [6, 9, 12]. Однако в литературе нет четких показаний к назначению антибактериальных препаратов интратекально [6, 9, 21, 23], что и определяет актуальность разработанного способа.

Цель исследования. Разработать критерии для обоснованного выбора интратекального пути введения антибактериальных препаратов у нейрохирургических больных с послеоперационными МЭ.

Материал и методы

Обследовано 125 больных с послеоперационными МЭ. Всем больным было выполнено оперативное вмешательство по поводу основного заболевания: закрытой тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ) у 58 больных, открытой ТЧМТ – у 47, опухоли головного мозга – у 14, острого нарушения мозгового кровообращения – у 6. Переломы костей свода и основания черепа выявлены у 71 пациента.

Методы исследования включали: краниографию, эхоэнцефалографию, рентгеновскую томографию, магнитно-резонансную томографию, количественное и качественное изучение состава ЦСЖ. В динамике лечения оценивали параметры ликвора (давление и цвет жидкости, содержание белка, цитоз, микрофлору и ее чувствительность к антибиотикам), крови (общий анализ). Уровень сознания больных с ТЧМТ оценивался по шкале комы Глазго и соответствовал 4–9 баллам при наличии выраженной общемозговой и очаговой симптоматики.

Статистическую обработку данных проводили с помощью электронных таблиц Excel 7 (Microsoft, USA) и пакета прикладных программ Statistica 6.0. (StatSoft, USA). Анализ выживаемости проводили по методу Каплана-Мейера.

Модели для прогнозирования вероятности наступления летального исхода строили с помощью логистического регрессионного анализа [2, 13].

$$Y = \exp(b_0 + b_1 \cdot x_1 + \dots + b_n \cdot x_n) / \{1 + \exp(b_0 + b_1 \cdot x_1 + \dots + b_n \cdot x_n)\},$$

где Y – прогнозируемый параметр (вероятность развития событий);

$\exp$ – экспоненциальная функция;

$b_0, b_1, \dots, b_n$ – коэффициенты модели;

$x_1, \dots, x_n$ – независимые признаки, принимающие значение «0» (при показателе меньше порогового значения) или «1» (при показателе больше порогового значения).

Результаты и обсуждение

У всех больных с послеоперационными МЭ клиническая картина включала:

- общеинфекционные проявления: повышение температуры тела свыше 38°C , тахикардия до 100–120 уд/мин., изменения периферической крови (лейкоцитоз – $13,4 \pm 3,9 \times 10^9/\text{л}$, выраженный сдвиг формулы влево [содержание палочкоядерных лейкоцитов $13 \pm 6\%$], относительная лимфопения [содержание лимфоцитов $7 \pm 4\%$], повышение СОЭ до 32 ± 17 мм/час).

- внутричерепную гипертензию, которая в 95% случаев проявлялась выраженной цефалгией, повторной рвотой, угнетением сознания различной степени выраженности, у 5% больных – психомоторным возбуждением, эпилептическими припадками.

- ирритацию мозговых оболочек в виде ригидности затылочных мышц, положительных симптомов Кернига и Брудзинского.

У 10% больных с МЭ отмечалась дисфункция черепно-мозговых нервов. Вовлечение в воспаление желудочковой системы, мозгового вещества (вентрикулит, энцефалит, абсцесс) резко отягощало состояние у 15 больных вследствие нарастания внутричерепной гипертензии, появления дислокационных признаков и очаговых неврологических знаков (афазия, моно- или гемипарезы, патологические стопные рефлексы и др.).

Во всех наблюдениях отмечалось повышение ликворного давления, составлявшего 205 ± 25 мм вод.ст. в положении больного лежа. Цвет ликвора варьировал от желтоватого до интенсивно бурого-серого или белесого. Изменение консистенции и прозрачности ликвора были обусловлены значительным повышением содержания белка ($0,66$ – $15,6$ г/л) и клеток (количество лейкоцитов достигало 19000 и более в 1 мкл., в среднем составляя 5235 в 1 мкл.). При благоприятном течении МЭ цитоз по-

степенно уменьшался, при ухудшении – нарастал. Клеточный состав ЦСЖ являлся индикатором активности воспалительного процесса и показателем эффективности лечения. В разгар заболевания в клеточном составе ликвора доминировали нейтрофилы, при выздоровлении – лимфоциты. В острой стадии МЭ наблюдалась клеточно-белковая диссоциация.

С помощью корреляционного анализа Спирмена нами выделены показатели, которые были достоверно ассоциированы с летальным исходом у нейрохирургических больных с послеоперационными МЭ. Они включали наличие ушиба головного мозга тяжелой степени (показатель корреляции Спирмена $r=0,28$; $p<0,001$), ишемической болезни сердца ($r=0,26$; $p<0,001$), содержание лейкоцитов в периферической крови ($r=0,54$; $p<0,001$), относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов в крови ($r=0,61$; $p<0,001$), относительное содержание лимфоцитов в крови ($r=-0,72$; $p<0,001$), скорость оседания эритроцитов ($r=0,69$; $p<0,001$), количественное содержание белка в ликворе ($r=0,62$; $p<0,001$), относительное содержание нейтрофилов в ликворе ($r=0,55$; $p<0,01$), относительное содержание лимфоцитов в ликворе ($r=0,56$; $p<0,01$).

С помощью пошагового регрессионного анализа определены пороговые значения выделенных количественных показателей, связанные с повышением риска летальных исходов у нейрохирургических больных с послеоперационными МЭ. Они составили: содержание лейкоцитов в периферической крови $\geq 9,3 \times 10^9/\text{л}$; относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов в крови $\geq 7\%$; относительное содержание лимфоцитов в крови $\leq 19\%$; повышение скорости оседания эритроцитов ≥ 40 мм/ч; количественное содержание белка в ликворе $\geq 3,77$ г/л; относительное содержание нейтрофилов в ликворе $\geq 75\%$; относительное содержание лимфоцитов в ликворе $\leq 26\%$.

С помощью логистического регресси-

онного анализа [2, 13] была построена математическая модель краткосрочного прогноза летального исхода у нейрохирургических больных с послеоперационными МЭ:

$$Y = -4 + 1 \times \text{УГМ} + 0,99 \times \text{ИБС} + 0,55 \times \text{ЛЕЙ} + 1,48 \times \text{П} + 0,83 \times \text{Л} + 0,69 \times \text{СОЭ} + 1,9 \times \text{Бл} + 0,54 \times \text{Нл} + 0,54 \times \text{Лл};$$

где

Y – вероятность развития летального исхода;

УГМ – наличие ушиба головного мозга тяжелой степени;

ИБС – наличие ишемической болезни сердца;

ЛЕЙ – содержание лейкоцитов в периферической крови на момент осмотра $\geq 9,3 \times 10^9/\text{л}$

П – относительное содержание палочкоядерных нейтрофилов в крови на момент осмотра $\geq 7\%$

Л – относительное содержание лимфоцитов в крови на момент осмотра $\leq 19\%$

СОЭ – скорость оседания эритроцитов ≥ 40 мм/ч

Бл – количественное содержание белка в ликворе на момент осмотра $\geq 3,77$ г/л

Нл – относительное содержание нейтрофилов в ликворе на момент осмотра $\geq 75\%$.

Лл – относительное содержание лимфоцитов в ликворе на момент осмотра $\leq 26\%$.

Переменные в модели являются бинарными (равны 1 при выполнении условия, равны 0 при невыполнении). Чувствительность модели составляет 65%; специфичность 90%; показатель хи-квадрат (χ^2) 100,5; $p < 0,0001$.

С помощью созданной компьютерной программы рассчитывали вероятность развития летального исхода (Y).

Значение вероятности развития летального исхода (Y) более 0,6 соответствует наиболее тяжелой категории больных с высоким риском неблагоприятного исхода.

Для их лечения нами предложено применение антибактериальных препаратов посредством интратекального и внутривенного путей введения. Дополнительно назначают иммунокорректирующую, инфузионно-трансфузионную, сосудорегулирующую терапию. Длительность интратекального введения антибактериальных препаратов зависит от величины интегрального показателя вероятности развития летального исхода (Y). В процессе терапии осуществляется динамический контроль показателей, входящих в разработанную компьютерную программу. При значениях вероятности развития летального исхода менее 0,6 используют только внутривенное введение антибактериальных препаратов, инфузионно-трансфузионную терапию.

Проведено сравнение двух групп больных с послеоперационными МЭ и высоким риском неблагоприятного исхода ($Y \geq 0,6$). Согласно разработанных критериев у 16 больных основной группы использовали интратекальный путь, наряду с внутривенным. В контрольной группе у 12 пациентов использовали только внутривенный путь.

Из современных антимикробных препаратов интратекально у 7 больных применяли 0,5% диоксидин в дозе 5–7 мл/сут., у 3 – амикацин 10–15 мг/сут., у 4 – цефепим 100–200 мг/сут. и у 2 больных ванкомицин 5–10 мг/сут.

Интратекальное введение проводили в

положении больного лежа на боку, близко к краю кушетки, с максимальным сгибанием позвоночника (рис. 1). После обработки кожи ватным тампоном с йодом и спиртом выполняли анестезию кожи 0,2–0,5 мл анестетика (новокаин). В промежутке между III и IV поясничными позвонками выполняли прокол твердой мозговой оболочки иглой 20 G с мандреном. При извлечении мандрена и появлении ликвора иглу вводили еще на 1–2 мм и поворачивали срезом вниз. Измеряли давление ЦСЖ, выполняли забор ликвора в пробирки.

- 1-ю пробирку направляли в лабораторию для определения белка, глюкозы, цитоза и клеточного состава;

- 2-ю пробирку (стерильную) – в микробиологическую лабораторию для окраски по Грамму и бактериологического посева.

Выводили 5–15 мл ЦСЖ (в зависимости от давления). К пункционной игле подключали шприц с разведенной в 8–10 мл изотонического раствора хлорида натрия дозой антибиотика. Препарат вводили медленно. После извлечения иглы больного на 30 минут укладывали в положение с опущенным головным концом кровати.

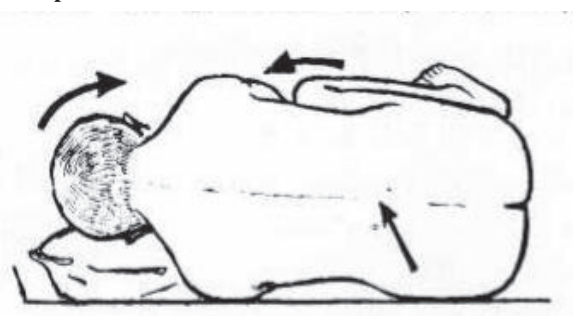
В основной группе умерло 3 больных, в контрольной – 9. Установлена достоверно более высокая летальность в контрольной группе по сравнению с основной, где использовался интратекальный и внутривенный способы введения ($p=0,007$) (рис. 2).

Таким образом, проведение расчета вероятности развития летального исхода у больных с послеоперационными МЭ с последующим выбором пути введения антибактериальных препаратов (внутривенный или комбинация внутривенного и интратекального) является целесообразным в нейрохирургической практике.

Продemonстрируем применение данного метода на следующем примере.

Больной П., 47 лет, находился в нейро-

Рис. 1. Положение больного при интратекальном введении



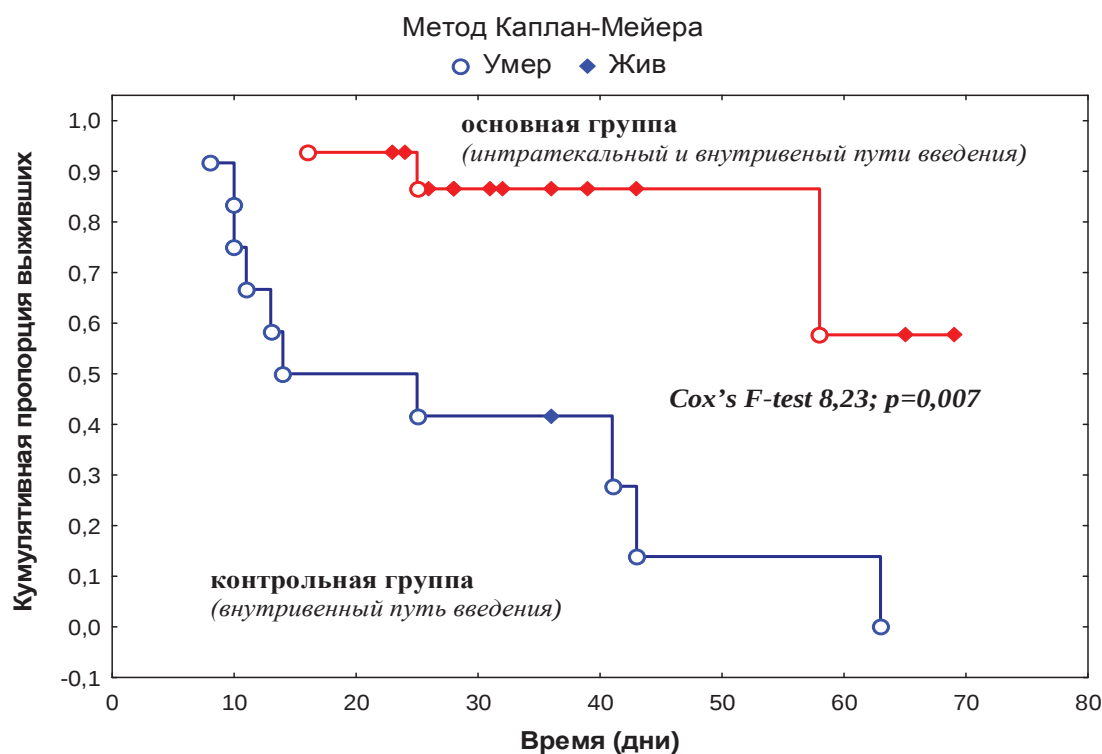


Рис. 2. Выживаемость нейрохирургических больных с послеоперационными менингоэнцефалитами в зависимости от путей введения антибактериальных препаратов

хирургическом отделении ВОКБ с 4.12.07 по 27.12.07, история болезни № 13247. Диагноз: Тяжелая закрытая черепно-мозговая травма. Ушиб головного мозга тяжелой степени. Острая субдуральная гематома в правой лобно-теменно-височной области. Ушиб мягких тканей головы. Выполнена операция – резекционная трепанация черепа, удаление острой субдуральной гематомы. Послеоперационный период осложнился развитием МЭ. Анализ ЦСЖ: ликвор мутный, белесый, белок 2,49 г/л, цитоз – 1330 клеток в 1 мкл. (нейтрофилы 91%, лимфоциты 9%). Гемограмма: эритроциты – $3,94 \times 10^{12}/л$, Нв – 127 г/л, лейкоцитоз – $14 \times 10^9/л$, формула п – 1%, с – 86%, э – 1%, л – 7%, м – 5 %, СОЭ – 45 мм/ч. Изменений на ЭКГ не выявлено.

Определяем вероятность развития летального исхода у больного П.

$Y = 0,53$ – вероятность развития летального исхода у больного П. – **средняя**.

Больному назначены антибактериаль-

ные препараты внутривенно, дезинтоксикационная, сосудорегулирующая терапия. Общее состояние несколько улучшилось, температура тела субфебрильная. Через 3 дня выполнено повторное исследование ЦСЖ: ликвор мутный, белый, белок 11,30 г/л, цитоз – 464 клетки в 1 мкл. (нейтрофилы – 94%, лимфоциты – 6%). Анализ крови: эритроциты – $3,91 \times 10^{12}/л$, Нв – 129 г/л, лейкоцитоз – $12,1 \times 10^9/л$, формула п – 5%, с – 84%, э – 1%, л – 5%, м – 5 %, СОЭ – 21 мм/час.

Определяем вероятность развития летального исхода у больного П.

$Y = 0,79$ – вероятность развития летального исхода у больного П. – **высокая**.

Несмотря на улучшение самочувствия, у больного были данные за прогрессирование МЭ. Были пересмотрены схемы введения антибиотиков. Больному назначены антибиотики 2 ряда внутривенно, дополнительно выполнялось интратекальное введение 0,5% раствора диоксицина по 5

мл/сут., в течение 3 дней, увеличены объемы дезинтоксикационной, сосудорегулирующей и инфузионно-трансфузионной терапии, назначены иммуностропные средства.

На 6–7 сутки у больного уменьшился менингеальный синдром, улучшилось общее состояние, нормализовались показатели крови, ЦСЖ.

В удовлетворительном состоянии на 23 день больной выписан под наблюдение невролога по месту жительства.

Данный способ может быть использован на протяжении всего периода стационарного лечения больных с послеоперационными МЭ в районных, областных и республиканских больницах. К положительным аспектам предлагаемого способа следует отнести также его простоту и доступность для лечебных учреждений.

Выводы

1. Разработана высокоспецифичная модель краткосрочного прогноза вероятности летального исхода у нейрохирургических больных с послеоперационными менингоэнцефалитами.

2. Значение показателя вероятности летального исхода более 0,6 соответствует наиболее тяжелой категории больных с высоким риском неблагоприятного исхода. Комбинированный путь введения (интратекальный и внутривенный) антибактериальных препаратов у больных с высоким риском летального исхода сопровождается достоверным снижением летальности по сравнению с внутривенным путем введения ($p=0,007$). Дополнительно рационально применять иммунокорригирующую, инфузионно-трансфузионную, сосудорегулирующую терапию.

3. Определение риска летального исхода у нейрохирургических больных с послеоперационными менингоэнцефалитами целесообразно для обоснования показаний к назначению антибактериальных препаратов интратекальным путем введения и

последующей коррекции лечебных мероприятий на момент обследования пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова, И. А. Послеоперационные менингиты: этиология и антибиотикорезистентность патогенов / И. А. Александрова, В. Ф. Имшенецкая // IV Съезд нейрохирургов России: тез. докл. – Москва, 2006. – С. 420.
2. Боровиков, В. В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов / В. В. Боровиков. – СПб.: Питер, 2001. – 656 с.
3. Бредбери, М. Концепция гематоэнцефалического барьера: пер. с англ. / М. Бредбери. – М.: Медицина, 1983. – 480 с.
4. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М., Практика, 1998. – 459 с.
5. Даныш, Ф. Проникновение лекарственных препаратов в центральную нервную систему / Ф. Даныш // Новости фармации и медицины. – 1993. – № 4. – С. 91-95.
6. 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.
7. Лобзин, Ю. В. Менингиты и энцефалиты / Ю. В. Лобзин, В. В. Пилипенко, Ю. И. Громыко. – СПб.: Фолиант, 2003. – 128 с.
8. Макаров, А. Ю. Клиническая ликворология / А. Ю. Макаров. – Л.: Медицина, 1984. – 215 с.
9. Неврология: пер. с англ. / под ред. М. Самуэльса. – М., Практика, 1997. – 640 с.
10. Некоторые особенности этиологической структуры и антибактериальной терапии гнойно-воспалительных осложнений у больных нейрохирургического профиля / М. М. Одинак [и др.] // Минимально-инвазивные технологии (нейрохирургия, вертебродология, неврология, нейрофизиология): мат. 6 Междунар. симп. – СПб., 2001. – С. 437-438.
11. Потапов, А. А. Посттравматическая базальная ликворея / А. А. Потапов [и др.]; под ред. А. Н. Коновалова. – М., 1997. – 128 с.
12. Практическая нейрохирургия: руководство для врачей / под ред. Б. В. Гайдара. – СПб., Гиппократ, 2002. – 648 с.
13. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных / О. Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
14. Старченко, А. А. Клиническая нейроиммунология хирургических заболеваний головного мозга: в 2 ч. / А. А. Старченко. – С.-Петерб. мед. изд-во, 2001. – Ч. 2. – 324 с.

15. Страчунский, Л. С. Влияние фармакодинамики различных классов антибактериальных препаратов на режимы их дозирования / Л. С. Страчунский, А. А. Муконин // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т.45, № 4. – С. 40-44.
16. Шевола, Д. Антибиотикопрофилактика в медицинской практике / Д. Шевола, Н. В. Дмитриева. – М.: Лев Толстой, 2000. – 128 с.
17. Conspicuous endoscopic appearance of ventriculitis caused by coagulase-negative staphylococci / C. W. Chang [et al.] // J. Infect Chemother. – 2007. – N 13 (3). – P. 188-195.
18. Chowdhuru, M. N. Antibacterial agents in infections of the central nervous system / M. N. Chowdhuru, A. R. Tunkel // J. Infect. Dis. Clin. North. Am. – 2000. – Vol. 14, N 2. – P. 391-408.
19. Acute medical emergencies. The Practical Approach / P. Driscoll [et al.]. – London: BMA House, Tavistock Square, 2001. – 454 p.
20. Gilbert, D. N. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy / D. N. Gilbert, R. C. Moellering, M. A. Sande. – 28-th.ed. – 1998. – P. 136.
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. Multidrug-resistant *Acinetobacter* meningitis in neurosurgical patients with intraventricular catheters: assessment of different treatments / A. Guardado Rodriguez [at al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2008. – N 61. – P. 908-913.
24. Pietro, M. Merritt's Neurology Handbook / M. Pietro. – 2-nd ed. – Copyright B©2006 Lippincott Williams & Wilkins, 2006. – 689 p.
25. Sanford, J. P. Guide to antimicrobial therapy / J. P. Sanford [et al.]. – 26-th ed. – 1996. – 112 p.
26. 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.
27. 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.

Поступила 30.06.2008 г.