МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ПАТОГЕНОВ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

© Соколов А.А., Зубков М.М., Митрохин С.Д., *Миронов А.Ю.

Городская клиническая онкологическая больница № 62, Москва;
*кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва
E-mail: profmironov@mmascience.ru

Инфекция является основной причиной тяжёлых осложнений и смерти при онкологических заболеваниях. В представленном материале показаны результаты, полученные в ходе проведения трёхлетнего (2004-2006 гг.) локального микробиологического мониторинга внутрибольничных инфекций (ВБИ), осложнивших лечение основного заболевания, у пациентов онкологического стационара регионального уровня (Московский регион). В ходе проведения трёхлетнего мониторинга определены ведущие патогены ВБИ в онкологической клинике регионального уровня. Изучена динамика устойчивости ведущей госпитальной микрофлоры к применяемым в клинике антибиотикам за указанный выше период. Изученная авторами активность широкого ряда антибиотиков в отношении ведущих патогенов ВБИ, а также полученные результаты изучения динамики развития их устойчивости к применяемым антибиотикам в данной онкологической клинике позволили сформулировать и обосновать рекомендации по оптимизации антибактериальной терапии онкологических больных с инфекционными осложнениями, находящихся на лечении в профильном стационаре регионального уровня.

Ключевые слова: микробиологический мониторинг, условно-патогенные микробы, внутрибольничные инфекции.

MICROBIOLOGICAL MONITORING OF NOSOCOMIAL INFECTIONS AMONG PATIENTS WITH ONCOLOGICAL PATHOLOGIES

Sokolov A.A., Zubkov M.M., Mitrokhin S.D., Mironov A.Yu.
City Clinical Oncological Hospital N 62, Moscow;
Microbiology, Virology & Immunology Department
of the I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

The infection is the main cause of serious complications and deaths in case of oncological diseases. The results demonstrated in the presented material were obtained within a 3-year (2004-2006) local microbiological monitoring of nosocomial infections (NI), which had complicated the management of the fundamental illness among patients of an oncological inpatient facility of the regional level (Moscow region). Within 3-year monitoring the leading pathogens of NI have been identified in an oncological hospital of the regional level. The dynamics of resistance of the main microflora of the hospital to the antibiotics used in it has been studied during the period mentioned above. The authors found out, that the activity of numerous antibiotics against the leading pathogens of NI and the results of studying the dynamics of the development of their resistance against the antibiotics used in this oncological hospital have made it possible to formulate and to ground recommendations for optimization of antibacterial therapy for patients having an oncological disease along with infectious complications, who are under the management in a core inpatient facility of the regional level.

Key words: microbiological monitoring, conditionally (relatively) pathogenic microbes, nosocomial infections.

В конце XX столетия продолжительность жизни многих больных со злокачественными новообразованиями увеличилась вследствие повышения эффективности различных методов их лечения, таких, как химиотерапия, хирургическое лечение, лучевая терапия и иммунотерапия. В связи с этим достижения в

лечении осложнений основного заболевания следует рассматривать как составную часть успешного лечения онкологических больных. Несмотря на эти успехи, инфекционные осложнения остаются наиболее частыми и тяжёлыми среди всех осложнений, возникающих у онкологических больных в процессе

лечения, и являются наиболее частой непосредственной причиной смерти онкологических больных [2, 5, 9, 10].

Можно выделить несколько факторов, предрасполагающих к более частому развитию инфекционных процессов у онкологических больных, и хотя большинство из них связано с влиянием злокачественной опухоли на организм, отчасти они обусловлены и проводимым лечением. Так, хирургическое лечение, химиотерапия, облучение влияют на состояние естественных анатомических барьеров, обеспечивающих устойчивость организма к инвазии инфекционных патогенов из окружающей среды или транслокации условнопатогенных микроорганизмов (УПМ) нормальной микрофлоры кожи и слизистых оболочек во внутреннюю среду организма. Химиотерапия и облучение угнетают иммунореактивность организма больного. Кроме того, выздоровление от тяжёлых инфекционных процессов большинства больных зависит от способности их организма отвечать на действие инфекции увеличением продукции гранулоцитов. Поэтому реакция больных с гранулоцитопенией и сопутствующим инфекционным заболеванием на терапию антибиотиками, как правило, является субоптимальной. Поскольку нейтропения является состоянием, характерным для больных, получающих лечение по поводу злокачественного новообразования, риск развития инфекционного осложнения у данных пациентов является практически постоянным [5, 9, 10].

В 70-80 гг. прошлого века основной причиной возникновения инфекций у онкологических больных являлись грамотрицательные бактерии, среди которых преобладали кишечная палочка, клебсиеллы, энтеробактеры и псевдомонады. В конце столетия причиной более 65% инфекций в онкологии служили грамположительные бактерии: стафилококки, стрептококки, энтерококки [1].

В настоящее время отмечается тенденция у грамотрицательных бактерий к возврату утраченной ранее ими лидирующей позиции. Происходит это в основном за счёт псевдомонад, в первую очередь синегнойной палочки [5].

Что же касается анаэробных инфекционных процессов у больных с новообразованиями, то они наблюдаются достаточно редко и

составляют менее 5% инфекционных осложнений у больных лейкозами, получающих химиотерапию [10].

За последние 30 лет также претерпели значительные изменения и подходы к лечению онкологических больных с гнойно-септической инфекцией. Это выразилось в как можно более раннем использовании в эмпирической антибактериальной терапии препаратов широкого спектра действия: цефалоспоринов III поколения, карбапенемов, фторхинолонов, защищённых пенициллинов и других антибиотиков [2, 5].

Это позволило снизить летальность среди онкологических больных от послеоперационных гнойно-септических осложнений, но с другой стороны, такое широкое и, как правило, бесконтрольное применение цефалоспоринов III поколения привело в конечном итоге к появлению множественно устойчивых госпитальных штаммов. Развитие устойчивости связано с продукцией бактериями плазмидных β -лактамаз расширенного спектра – ESBL, а также гиперпродукцией хромосомных β -лактамаз класса C, способных инактивировать цефалоспорины III поколения [11].

На фоне лечения цефалоспорином III поколения и карбапенемами, при элиминации чувствительных к ним бактерий, происходит не только селекция полирезистентных госпитальных штаммов на слизистых оболочках, но и их вовлечение в инфекционный процесс, как локальный, так и генерализованный. В этом случае традиционные схемы терапии на основе цефалоспоринов III поколения даже в комбинациях с аминогликозидами или фторхинолонами оказываются клинически неэффективными [11].

Выбор схем антибактериальной терапии ВБИ у онкологических больных, проявляющихся в виде госпитальной пневмонии, инфекции мочевыводящих путей, перитонитов, сепсиса и других нозологических форм, в настоящее время приобрёл ещё большую актуальность. Это связано с появлением новых антибиотиков и увеличением количества штаммов микроорганизмов с приобретённой устойчивостью к этим антибактериальным препаратам.

В последнее время типичным является острое течение ВБИ у онкологических больных, когда клиническая ситуация определяет

необходимость принять немедленное решение по назначению адекватной терапии. В этом случае выбор антибиотика первого ряда, как правило, осуществляется эмпирически. В связи с тем, что идентификация микроорганизма требует времени, целенаправленная терапия назначается отсрочено. При этом показания для эмпирического назначения антибиотиков и их выбор далеко не всегда оказываются достаточно обоснованными [4].

Из вышесказанного следует, что, несмотря на знание современных тенденций распространения резистентности к антибактериальным препаратам среди УПМ, проблема разработки рациональных алгоритмов лечения инфекционных осложнений для каждого конкретного специализированного стационара остается достаточно актуальной при отсутствии в нём локального микробиологического мониторинга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Микробиологическое исследование биологических материалов от больных Москов-

ской городской онкологической больницы № 62 (МГОб № 62) Департамента здравоохранения г. Москвы с ВБИ производили по общепринятым методикам [3, 6, 8]. Для всех выделенных штаммов проводилась видовая идентификация с определением их чувствительности к широкому спектру антибактериальных препаратов. Учёт и интерпретация результатов антибиотикорезистентности проводились согласно рекомендациям института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и методическим указаниям 4.2.1890-04 "Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам" [7, 12].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 2001-2002 гг. в МГОб № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы введён в действие локальный микробиологический мониторинг за ВБИ. Результаты микробиологического мониторинга ВБИ, проведённого в клинике за период 2004-2006 гг., представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Грамотрицательные патогены ВБИ

Микроорганизмы	Количество штаммов, %		
	2004 г.	2005 г.	2006 г.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	53	60
<i>Klebsiella spp.</i>	17	14	15
<i>Proteus spp.</i>	15	13	10
<i>Serratia spp.</i>	1	7	3
<i>Escherichia coli</i>	3	7	6
<i>Enterobacter spp.</i>	4	5	3
<i>Citrobacter spp.</i>	1	1	3
Всего:	263	211	244

Таблица 2

Грамположительные патогены ВБИ

Микроорганизмы	Количество штаммов, %		
	2004 г.	2005 г.	2006 г.
<i>Enterococcus faecalis</i>	49	30	33
<i>Staphylococcus aureus</i>	50	53	50
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	10	17
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	—	8	4
Всего:	150	113	138

Проведённый за 3-летний период микробиологический мониторинг показал, что лидирующей госпитальной микрофлорой в клинике являлись: среди грамотрицательных патогенов – синегнойная палочка, клебсиеллы и протей, а среди грамположительных патогенов – золотистый стафилококк, энтерококки (*E. faecalis*), коагулазоотрицательные стафилококки (*S. epidermidis*).

Проведён анализ динамики устойчивости ведущей госпитальной микрофлоры к применяемым в стационаре антибиотикам за то же период.

Синегнойная палочка. На протяжении трёх лет доля чувствительных штаммов *P. aeruginosa* к имипенем/целастину с 81±4% (2004 г.) снизилась до 79±3% (2006 г.), а к меропенему с 88±3% (2004 г.) до 84±3% (2006 г.), что свидетельствует о медленном развитии резистентности этой бактерии к карбапенемам в клинике. Аналогичные результаты получены и для антисинегнойных цефалоспоринов III поколения (цефтазидим) – 76±4% – 70±2%, цефалоспоринов IV поколения (цефепим) – 73±4% – 66±5% и аминогликозидов III поколения (амикацин) – 62±4% – 54±5%. К фторхинолонам (ципрофлоксацин) и защищённым карбоксипенициллам (тикарциллин/клавуланат) процент чувствительных штаммов в течение всего периода наблюдения составлял 29±2% – 23±4% для тикарциллин/клавуланата и 35±3% – 30±2% для цiproфлоксацина. Разница в уровне резистентности штаммов синегнойной палочки к указанным антибиотикам статистически недостоверна ($p > 0,005$).

Клебсиеллы. На протяжении трёх лет доля чувствительных штаммов клебсиелл к имипенем/целастину оставалась на уровне 100%, что свидетельствует об отсутствии резистентности этих бактерий к карбапенемам в клинике. Доля чувствительных штаммов клебсиелл к цефалоспорином II-IV поколения снизилась: для цефепима с 76%±4 (2004 г.) до 37±6% (2006 г.); для цефтриаксона с 56±3% (2004 г.) до 25±5% (2006 г.); для цефуросима с 28±2% (2004 г.) до 11±4% (2006 г.). Аналогичные результаты получены и для аминогликозидов: доля чувствительных к гентамицину штаммов клебсиелл снизилась с 34±3% (2004 г.) до 15±5% (2006 г.); доля чувствительных к амикацину штаммов этих бактерий снизилась с 82±2% (2004 г.) до 51±6%

(2006 г.). Разница в уровне резистентности штаммов клебсиелл к указанным антибиотикам статистически достоверна ($p < 0,005$), за исключением амикацина. К фторхинолонам (ципрофлоксацин) и защищённым аминопенициллам (амоксициллин/клавуланат) процент чувствительных штаммов в течение всего периода наблюдения (2004-2006 гг.) составлял 58±3% – 49±4% для амоксициллин/клавуланата и 64±4% – 56±5% для цiproфлоксацина. Разница в уровне резистентности штаммов клебсиелл к указанным антибиотикам статистически недостоверна ($p > 0,005$).

Протей. На протяжении трёх лет доля чувствительных штаммов протей к имипенем/целастину оставалась на уровне 100%, что свидетельствует об отсутствии резистентности этих бактерий к карбапенемам в клинике. Доля чувствительных штаммов протей к цефалоспорином II-IV поколения снизилась: для цефепима с 87±3% (2004 г.) до 70±4% (2006 г.); для цефтриаксона с 61±2% (2004 г.) до 45±5% (2006 г.); для цефуросима с 38±4% (2004 г.) до 19±6% (2006 г.). Аналогичные результаты получены и для аминогликозидов: доля чувствительных к гентамицину штаммов клебсиелл снизилась с 45±3% (2004 г.) до 18±5% (2006 г.); доля чувствительных к амикацину штаммов этих бактерий снизилась с 81±2% (2004 г.) до 55±4% (2006 г.). Разница в уровне резистентности штаммов протей к цефуросиму и гентамицину статистически достоверна ($p < 0,005$). Хотя разница в уровне резистентности штаммов протей к цефепиму, цефтриаксону и амикацину статистически и не достоверна ($p > 0,005$), при сопоставлении полученных результатов отчётливо прослеживалась тенденция к нарастанию в пуле этих бактерий штаммов, резистентных к цефалоспорином III-IV поколения и к аминогликозидам III поколения. К фторхинолонам (ципрофлоксацин) и защищённым аминопенициллам (амоксициллин/клавуланат) процент чувствительных штаммов в течение всего периода наблюдения составлял 57±3% – 51±5% для амоксициллин/клавуланата и 68±2% – 60±4% для цiproфлоксацина. Разница в уровне резистентности штаммов протей к указанным антибиотикам статистически недостоверна ($p > 0,005$).

Золотистый стафилококк. На протяжении трёх лет доля чувствительных штаммов *S. aureus* аминопенициллинам снизилась с $18\pm 2\%$ (2004 г.) до $7\pm 1\%$ (2006 г.). Если к оксациллину в 2004 г. чувствительны $74\pm 3\%$ штаммов золотистого стафилококка, то в 2006 г. таковых оказалось только $63\pm 5\%$, а $37\pm 5\%$, соответственно, были штаммами MRSA. К цефалоспорином I поколения (цефазолин) доля чувствительных штаммов с $67\pm 3\%$ (2004 г.) снизилась до $56\pm 5\%$ (2006 г.). Если к эритромицину, линкомицину и офлоксацину в 2004 г. были чувствительными $61\pm 3\%$, $66\pm 5\%$ и $70\pm 4\%$ соответственно штаммов золотистого стафилококка, то к 2006 г. только $51\pm 4\%$, $55\pm 3\%$ и $56\pm 2\%$ соответственно штаммов золотистого стафилококка ещё сохраняли чувствительность к этим препаратам. Только к ванкомицину и фузидиевой кислоте все штаммы золотистого стафилококка сохраняли 100% чувствительность на протяжении всего периода мониторинга. Хотя разница в уровне резистентности штаммов золотистого стафилококка к указанным антибиотикам (за исключением ампициллина) статистически недостоверна ($p > 0,005$), отчётливо прослеживается тенденция к накоплению в популяции золотистого стафилококка, циркулирующего в отделениях клиники, множественно устойчивых штаммов (MRSA): к β -лактамам антибиотикам, макролидам, линкосаминам и фторхинолонам. Только гликопептиды (ванкомицин) и фузидиевая кислота остаются препаратами первого ряда для лечения ВБИ, вызываемой MRSA в клинике.

Энтерококки. На протяжении трёх лет доля чувствительных штаммов *E. faecalis* к аминопенициллинам (ампициллин) составила от $56\pm 3\%$ (2004 г.) до $48\pm 4\%$ (2006 г.), а к гликопептидам (ванкомицин) - 100%, что свидетельствует об отсутствии резистентности у этой бактерии к гликопептидам и о медленном развитии резистентности к аминопенициллинам в клинике. Разница в уровне резистентности штаммов энтерококков к ампициллину статистически недостоверна ($p > 0,005$).

Коагулазонегативные стафилококки (*S. epidermidis*). На протяжении трёх лет чувствительных штаммов *S. epidermidis* к аминопенициллинам не выделялось вообще. К ок-

сациллину в 2004 г. чувствительны $37\pm 3\%$ штаммов золотистого стафилококка, в 2006 г. таковых оказалось только $20\pm 2\%$, а $80\pm 2\%$ соответственно были штаммами MRSE. К цефалоспорином I поколения (цефазолин) доля чувствительных штаммов снизилась с $35\pm 2\%$ (2004 г.) до $19\pm 4\%$ (2006 г.). К эритромицину, линкомицину и офлоксацину в 2004 г. чувствительными $35\pm 3\%$, $37\pm 2\%$, и $38\pm 3\%$ соответственно штаммов эпидермального стафилококка, к 2006 г. только $28\pm 4\%$, $29\pm 5\%$ и $30\pm 3\%$ соответственно штаммов золотистого стафилококка ещё сохраняли чувствительность к этим препаратам. К фузидиевой кислоте доля устойчивых штаммов эпидермального стафилококка увеличилась с $2\pm 1\%$ (2004 г.) до $6\pm 2\%$ (2006 г.). Только к ванкомицину все штаммы эпидермального стафилококка сохраняли 100% чувствительность на протяжении всего периода мониторинга. Хотя разница в уровне резистентности штаммов эпидермального стафилококка к указанным антибиотикам статистически недостоверна ($p > 0,005$), отчётливо прослеживается тенденция к накоплению в популяции эпидермального стафилококка, циркулирующего в отделениях клиники, множественно устойчивых штаммов (MRSE): к β -лактамам антибиотикам, макролидам, линкосаминам и фторхинолонам (по аналогии с золотистым стафилококком).

Следует отметить и изначально высокий уровень циркуляции в отделениях клиники штаммов MRSA – $63\pm 3\%$ (2004 г.), являющегося множественно устойчивым, что подтверждается и относительно низким уровнем чувствительности штаммов эпидермального стафилококка к макролидам, линкосаминам и фторхинолонам, не превышающим $40\pm 5\%$.

В этом случае только гликопептиды (ванкомицин) и фузидиевая кислота остаются препаратами первого ряда для лечения ВБИ, вызываемой метициллинрезистентным эпидермальным стафилококком (как и в случае с золотистым стафилококком) в клинике.

Представляет интерес микробиологический мониторинг в блоке интенсивной терапии (БИТ), т.к., здесь находятся пациенты, тяжесть состояния которых обусловлена, не только проводимым (чаще всего хирургическим) лечением, но и присоединившейся

Таблица 3

Клинические варианты ВБИ, развившиеся у онкологических больных, находившихся или переведённых в БИТ

Клинический вариант ВБИ	2004		2005		2006	
	абс	%	абс	%	абс	%
Госпитальная пневмония	32	72	45	77	22	68
Инфекция мочевыводящих путей	6	14	6	10	5	15
Инфекции кожи и подкожной клетчатки (в т.ч. раневые инфекции)	4	8	4	7	3	10
Инфекции брюшной полости (в т.ч. перитонит)	3	5	3	4	2	7
Генерализованная инфекция (в т.ч. сепсис)	1	1	1	2	—	0
Всего: (чел.)	46	100	59	100	32	100

Таблица 4

Активность антибиотиков *in vitro* в отношении грамотрицательных госпитальных патогенов

Антибиотики	Микроорганизмы					
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>E. coli</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Serratia spp.</i>
	n=108	n=56	n=56	n=36	n=14	n=14
	% чувствительных штаммов в популяции					
меропенем	88	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о
имипенем	83	100	100	100	100	100
цефепим	69	69	74	77	66	67
цефтриаксон	н/о	51	63	69	50	51
цефтазидим	77	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о
цефуроксим	н/о	28	34	48	20	18
амоксциллин/клавуланат	н/о	50	60	68	2	1
тикарциллин/клавуланат	29	56	64	72	3	2
ципрофлоксацин	35	64	68	77	62	67
гентамицин	н/о	27	37	47	30	28
амикацин	65	75	80	86	69	63

Примечание: n – число штаммов; н/о – чувствительность не определяли.

ВБИ. Результаты мониторинга за ВБИ, проведённые в БИТ клиники за период 2004-2006 гг., представлены в табл. 3

Как следует из приведённых данных, ведущей нозологической формой ВБИ в БИТ на

протяжении всего периода мониторинга оставалась госпитальная пневмония.

Результаты определения чувствительности штаммов госпитальных патогенов к широкому ряду антибактериальных препаратов представлены в табл. 4 и 5.

Активность антибиотиков *in vitro* в отношении грамположительных госпитальных патогенов

Антибиотики	Микроорганизмы		
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermiditis</i>	<i>E. faecalis</i>
	n=108	n=56	n=56
	% чувствительных штаммов в популяции		
Ампициллин	15	1	50
Амоксициллин/клавуланат	71	37	н/о
Амоксициллин	н/о	н/о	55
Оксациллин	73	39	н/о
Цефазолин	66	24	н/о
Офлоксацин	68	33	н/о
Эритромицин	61	29	н/о
Линкомицин	65	30	н/о
Ко-тримоксазол	52	22	н/о
Ванкомицин	100	100	100
Фузидиевая кислота	98	90	н/о

Примечание: n – число штаммов; н/о – чувствительность не определяли.

Уровень устойчивости к антибиотикам ведущих грамотрицательных и грамположительных патогенов в БИТ показал:

- процент чувствительных штаммов в популяции *P. aeruginosa* к карбапенемам и антисинегнойным цефалоспорином III поколения (цефтазидим) составлял от 88% (меропенем) до 77% (цефтазидим);

- к другим антибиотикам с антисинегнойным действием: цефалоспорином IV поколения, карбоксипеницилины (тикарциллин), аминогликозидам (амикацин), фторхинолонам (ципрофлоксацин) уровень устойчивых штаммов в популяции *P. aeruginosa* составлял от 30% до 70%.

- к β-лактамам антибиотикам (за исключением карбапенемов), фторхинолонам и аминогликозидам уровень устойчивых штаммов в популяциях *Klebsiella spp.* и *E. coli* составлял от 30% до 85%;

- в популяциях *S. aureus*, *S. epidermiditis* и *E. faecalis* отсутствовали штаммы, резистентные к гликопептидам (ванкомицин);

- к оксациллину уровень устойчивых штаммов *S. aureus* составил 27%, *S. epider-*

miditis – 61%, следовательно, эти штаммы являлись метициллинрезистентными, поэтому лечение любыми β-лактамами вызываемых ими инфекций считается клинически неэффективным;

- к другим антибиотикам: макролидам (эритромицин), линкосаминам (клиндамицин) и комбинированным препаратам (ко-тримоксазол) уровень устойчивых штаммов *S. aureus* и *S. epidermiditis* составлял от 20% до 70%;

- к аминопенициллинам устойчиво от 45% до 50% штаммов энтерококков (*E. faecalis*).

Данные микробиологического мониторинга в МГОб № 62 в той или иной степени отличались от данных литературы [2, 11]. Это свидетельствует о том, что нельзя слепо руководствоваться материалами, полученными в других даже однопрофильных клиниках. Необходимо проводить собственный мониторинг за ВБИ, опираясь на результаты которого, клиницисты могут научно обосновать, разработать и использовать алгоритмы антибактериальной терапии онкологических больных с инфекционными осложнениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Смолянская А.З. и др. Этиологическая структура и чувствительность к антибиотикам основных возбудителей инфекционных осложнений в онкологической клинике. – М., 1999. – 67 с.
2. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Смолянская А.З. Инфекционные осложнения в онкологической клинике // Практическая онкология: избранные лекции / под ред. С.А. Тюляндина и В.М. Моисеенко. – СПб.: Центр ТОММ, 2004. – С. 711–714.
3. Лабораторные методы исследования в клинике. Справочник / под ред. проф. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – С. 312–345.
4. Митрохин С.Д. Значимость микробиологической лаборатории в современной системе инфекционного контроля многопрофильного стационара (в плане профилактики и лечения госпитальных инфекций) // Consilium Medicum. – 2002. – № 4 (1). – С. 42–45.
5. Митрохин С.Д. Инфекции в онкологической клинике: актуальность, диагностика, профилактика и лечение // Фарматека. – 2003. – № 13. – С. 26–33.
6. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений // Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985. – 63 с.
7. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам // Методические указания МУК 4.2.1890-04 от 04.03.2004. – 53 с.
8. Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии / под ред. J. Vandepitte, K. Engbaek, P. Piot, C.C. Neuck. Пер. с англ. – Женева: ВОЗ. – 1994. – 132 с.
9. Проблемы инфекций и иммунитета в онкологии / под ред. М.М. Наумова, Л.Ф. Чернецовой, П.Б. Зотова. – Тюмень: Вектор Бук, 2003. – 191 с.
10. Родригес В., Кетчел С.Дж. Острые инфекционные процессы у больных злокачественными новообразованиями // Срочная медицинская помощь в онкологии / под ред. Дж.У. Ярбо, Р.С. Борнстейна. Пер. с англ. – М.: Медицина, 1985. – С. 264–291.
11. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии. – М., 2000. – 144 с.
12. Performans Standarts for Antimicrobial Susceptibility Testing // Sixtinth Information Supplement. – CLSI. – 2004. – Vol. 26, N 3. – P. 100–116.