

УДК 616.24-002.5

ПАТОГЕНЫ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ

© *Ивушкина Л.В., *Митрохин С.Д., **Миронов А.Ю., *Мороз А.М.

*Московский научно-практический центр борьбы с туберкулёзом
Департамента здравоохранения города Москвы;
**кафедра фтизиопульмонологии
Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва

Проведено бактериологическое исследование мокроты и бронхиального секрета от больных туберкулёзом лёгких. Для оценки качества образцов микроскопировали мазки мокроты, окрашенные по Граму. Для идентификации грамположительных аэробных и факультативно анаэробных кокков использовали биохимическую тест-систему "BBL CRYSTAL GP ID"; грамотрицательных аэробов, ферментирующих и неферментирующих глюкозу – "BBL CRYSTAL E/NF ID"; нейссерий, моракселл и гемофильных палочек – "BBL Crystal N/H ID". Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам проводили стандартизированным диско-диффузионным методом. Для интерпретации результатов антибиотикограмм использовали анализатор "OSIRIS". В результате исследования в микробном пейзаже НДП у больных с хроническими формами туберкулёза лёгких были выявлены отличия от такового у больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких.

Ключевые слова: условно-патогенные микробы, нижние дыхательные пути, резистентность, микробный пейзаж, дисбиоз.

THE PATHOGENS OF THE LOW RESPIRATORY TRACTS IN PATIENTS WITH LUNG TUBERCULOSIS

Ivushkina L. V., Mitrokhin S. D., Mironov A. Yu., Moroz A. M.

**Moscow Scientific-Practical Center of Treatment of Tuberculosis of Moscow Healthcare Department;
Phtisiopulmonology Department of the I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow**

We have studied sputum and bronchial secretion of the patients with tuberculosis. First we prepared the smear of sputum, stained by Gram's method, for microscopic examination. "BBL CRYSTAL GP ID" biochemical test-system was used for identifying aerobic and anaerobic microorganisms; "BBL CRYSTAL E/NF ID" test-system was used for identifying glucosefermentation and nonglucosefermentation microorganisms; "BBL Crystal N/H ID" test-system was used for identifying neisseria, moraxells. Microorganisms' sensitivity to antibiotics was studied by the disk-diffusion method. The analyzer "OSIRIS" was used for the interpretation of results. The differences in microflora of the low respiratory tract in patients with chronic and primary lung tuberculosis were revealed.

Key words: conditionally-pathogenic microbes, the low respiratory tract, micro flora, disbiosis, tuberculosis.

Хотя больные туберкулёзом лёгких получают длительные курсы антибиотикотерапии (стрептомицин, рифампицин и др.), у них нередко развиваются вторичные инфекции, этиологическими агентами которых чаще всего являются условно-патогенные микробы (УПМ), резистентные к этим препаратам.

В доантибиотическую эру во фтизиатрической практике УПМ обнаруживались у больных туберкулёзом только при тяжёлых формах данной патологии. Антибактериальная химиотерапия, удлинившая жизнь больных туберкулёзом, повысила значение УПМ как этиологических агентов гнойно-

воспалительных заболеваний (ГВЗ) нижних дыхательных путей (НДП) больных туберкулёзом лёгких. Дыхательные пути больных туберкулезом лёгких нестерильны. УПМ нередко колонизируют их даже в период ремиссии, так как уровень колонизационной резистентности у таких пациентов снижен. Вызывая патологический процесс в лёгких, УПМ отягощают течение основного заболевания. Они травмируют лёгочную ткань, повышают её восприимчивость к *Mycobacterium tuberculosis*. Лёгочная ткань, сенсibilizированная бактериальными аллергенами стафилококков, стрептококков и др. УПМ, создает

благоприятные условия для распространения микобактерий и возникновения новых очагов поражения. УПМ в ассоциации с *Mycobacterium tuberculosis* усиливают распад казеозных участков лёгких, придавая туберкулёзной каверне абсцедирующий характер. УПМ являются одним из факторов, способствующих нарушению стабильности старых туберкулёзных образований, их активации, что может спровоцировать бактериовыделение у больных с неактивным туберкулёзным процессом [1, 3, 4, 13, 14, 17]. Вторичные инфекции, возникающие в виде обострения неспецифических бронхитов, пневмонии и осложняющие течение фиброзно-кавернозного туберкулёза, инфильтративного туберкулёза, туберкулом и т.д., разнообразны и не представлены определенным возбудителем [6, 12].

Ведущую роль в определении этиологии неспецифических инфекций нижних дыхательных путей играют микробиологические методы диагностики, позволяющие не определить вид возбудителя и определить его чувствительность к антибиотикам. Поэтому своевременная диагностика вторичной инфекции НДП у больных туберкулёзом лёгких и направленное лечение осложнений — одна из актуальных проблем современной фтизиатрии.

В большинстве случаев антибактериальная терапия вторичной инфекции у больных туберкулёзом лёгких назначается эмпирически. Бактериологический анализ мокроты и бронхиальных секретов на обнаружение в них микробов, отличных от *Mycobacterium tuberculosis*, в рутинной фтизиатрической практике выполняется не чаще чем в 10% случаев, в основном у наиболее тяжёлых больных [15].

Цель настоящего исследования – мониторинг возбудителей вторичных инфекций НДП у больных туберкулёзом лёгких и определение уровня их резистентности широкому ряду антибактериальных препаратов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследовано 768 образцов мокроты и 681 образец бронхиального секрета, полученного в 2002-2004 гг. от больных туберкулёзом лёгких. Обследовано 1449 больных туберкулё-

зом лёгких (1028 мужчин и 421 женщина), которые наблюдались в терапевтическом и хирургическом отделениях МНПЦ БТ ДЗ Правительства Москвы. Из материала выделено и идентифицировано 1040 штаммов УПМ. Полученные данные сопоставляли с наблюдениями за клиническим состоянием больных и эффективностью антимикробной химиотерапии.

Больные были разделены на 2 группы: I группа – с впервые выявленным туберкулёзом лёгких – 360 человек (25%); II группа – с хроническими формами туберкулёза лёгких – 1089 (75%).

Материал для исследования собирали в стерильную посуду и доставляли в микробиологическую лабораторию не позднее двух часов с момента сбора мокроты. Для оценки качества доставленных образцов микроскопировали мазки мокроты, окрашенные по Граму при малом (x10) увеличении микроскопа, оценивая при этом правильность её сбора у больного по методу Murray [18]. Образцы, не отвечающие требованиям, браковались и в исследование не включались.

Посев на питательные среды, выделение и идентификация чистых культур проводились по общепринятым методикам [9, 18]. Для идентификации грамположительных аэробных и факультативно анаэробных кокков использовали биохимическую тест-систему "BBL CRYSTAL GP ID". Для идентификации грамотрицательных аэробов, ферментирующих и неферментирующих глюкозу, – "BBL CRYSTAL E/NF ID". Для идентификации нейссерий, моракселл и гемофильных палочек – "BBL Crystal N/H ID". Указанные тест-системы были представлены фирмой BD™ (США).

Штаммы УПМ, полученные при свободном откашливании, расценивали как этиологически значимые в концентрации $\geq 10^{5-7}$ КОЕ/мл, полученные с помощью инвазивных методов — в концентрации $\leq 10^{3-4}$ КОЕ/мл [8].

Определение чувствительности этиологически значимых УПМ к антибактериальным препаратам проводили стандартизированным диско-диффузионным методом по общепринятым методам [10, 19, 20]. При определении чувствительности использовали стандартизированные диски фирмы Bio-Rad Laboratories™

(США). Для интерпретации полученных результатов антибиотикограмм использовали анализатор "OSIRIS", фирмы Bio-Rad Laboratories (США). Система контроля качества, заложенная в компьютерную программу анализатора, работает в соответствии со стандартами NCCLS (США) и отечественными МУК 4.2.1890 – 04, МЗ РФ и помогает врачу-микробиологу избежать методических ошибок при учёте результатов антибиотикограммы. Выявление резистентности к метициллину (оксациллину) и другим β -лактамам антибиотикам изолятов *S. aureus* проводили методом скрининга [5]. Выявление β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у грамотрицательных бактерий проводили с помощью фенотипических методов [16]. Определение продукции β -лактамаз *H. influenzae* проводили методом Т.М. Богдановича и др. [2]. Внутренний контроль качества определения чувствительности к антибиотикам осуществляли с использованием штаммов Американской коллекции типовых культур (АТСС), рекомендуемых МУК 4.2.1890 – 04, МЗ РФ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

От больных I группы выделено 343 штамма УПМ. Из 300 проб клинического материала в 234 образцах микробы выделены в монокультуре, в 66 образцах - в составе ассоциаций. Количество и состав микробных ассоциаций НДП у больных туберкулёзом лёгких этой группы представлен на рис. 1. Микрофлора НДП больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких представлена ассоциациями из двух видов микробов, что указывает на влияние интенсивной терапии, результатом действия которой является вытеснение индигенных бактерий и замещение их несвойственными в норме грамотрицательными и неферментирующими бактериями. С наибольшей частотой (64% случаев) встречались ассоциации, включающие *Streptococcus* группы *viridans*. Микробный пейзаж НДП больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких представлен в табл. 1. В микрофлоре НДП больных с впервые выявленным

Таблица 1

Ведущая микрофлора нижних дыхательных путей больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких

Микроорганизмы	Количество штаммов n = 343	
	абс.	%
Грамположительные кокки в том числе:	232	67
• <i>Streptococcus</i> spp.	220	64
• <i>Staphylococcus</i> spp.	12	3
Грамотрицательные кокки, в том числе:	6	2
• <i>Neisseria</i> spp.	6	2
Грамотрицательные палочки, в том числе:	94	28
• <i>Haemophilus</i> spp.	8	2
• НГОб, в том числе:	62	19
§ <i>Moraxella</i> spp.	44	14
§ <i>Pseudomonas</i> spp.	18	5
• <i>Enterobacteriaceae</i> , в том числе:	24	7
§ <i>Klebsiella</i> spp.	11	3
§ <i>Escherichia</i> spp.	7	2
§ <i>Enterobacter</i> spp.	5	1
§ <i>Proteus</i> spp.	1	<1
Прочие	12	3
Всего:	343	100

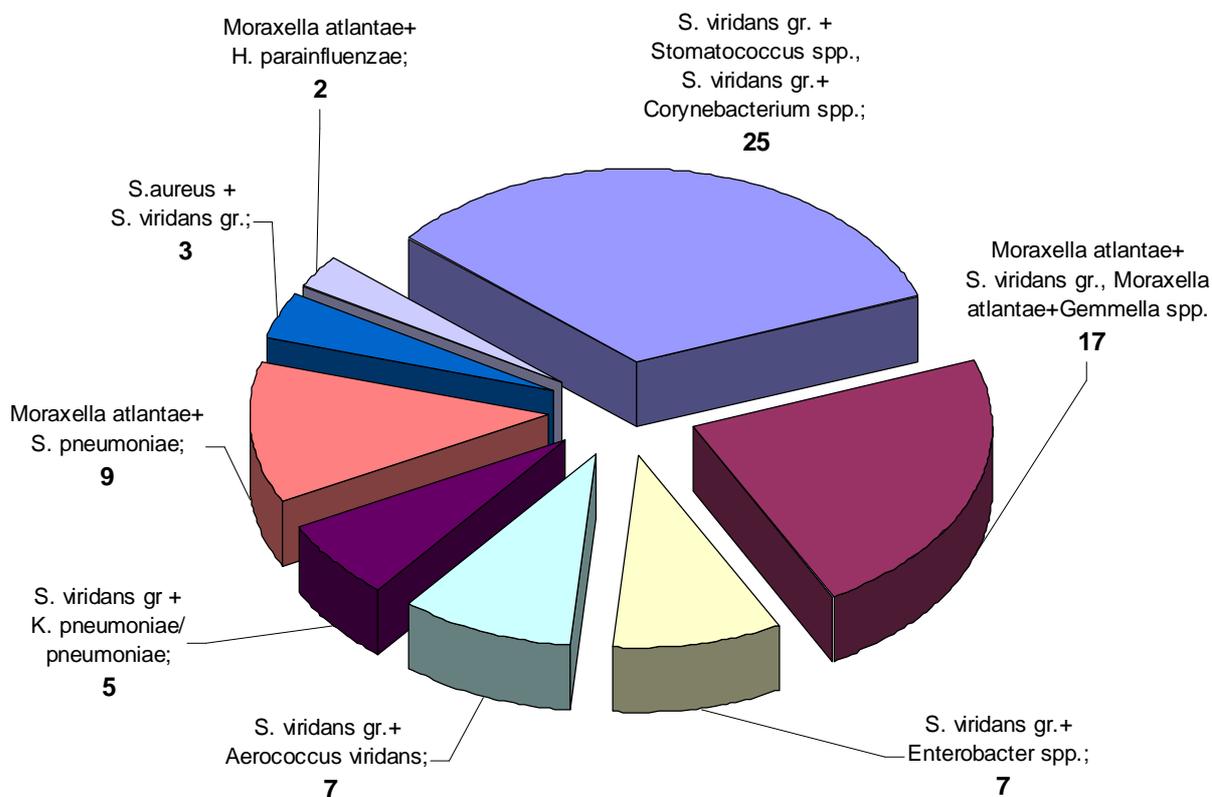


Рис. 1. Ассоциации микробов нижних дыхательных путей у больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких.

туберкулёзом лёгких преобладали аэробные и факультативные грамположительные кокки – 67%, неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОБ) – 23%, энтеробактерии – 7%. На долю прочих микробов приходилось 3%.

От больных II группы выделено 697 штаммов УПМ. Из 611 проб клинического материала в 360 образцах микробы выделены в монокультуре, в 251 образце - в составе ассоциаций. Количество и состав микробных ассоциаций НДП у больных хроническими формами туберкулёза лёгких представлены на рис. 2. Микрофлора больных II группы представлена ассоциациями *S.* группы *viridans* в различных сочетаниях. Преобладали ассоциации, состоящие из трёх видов микробов. У больных с хроническим туберкулёзом лёгких в составе ассоциаций появились бактерии рода *Neisseria*. Микробный пейзаж НДП больных хроническими формами туберкулёза лёгких представлен в табл. 2. В микрофлоре НДП больных хроническими формами туберкулёза лёгких также преобладали аэробные и факультативные грамположи-

тельные кокки – 63%. На долю НГОБ приходилось 9%, энтеробактерий – 4%, прочих микробов – 24% всех выделенных культур.

Микробный пейзаж НДП у больных с хроническими формами туберкулёза лёгких отличается от микробного пейзажа НДП больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких:

- в 2,5 раза сократилась доля НГОБ;
- в 2 раза сократилась доля энтеробактерий;
- в 8 раз увеличилась доля микробов прочих видов;
- высеваются коагулазонегативные стафилококки;
- преобладают *Neisseria* spp.;
- доля *Moraxella* spp. сократилась в 7 раз;
- увеличилась доля ассоциаций, состоящих из трёх видов микробов.

Отличия микрофлоры НДП больных с хроническими формами туберкулёза лёгких от больных с впервые выявленным туберкулёзом связаны, вероятнее всего, с развивающимся в этом биотопе организма дисбиозом.

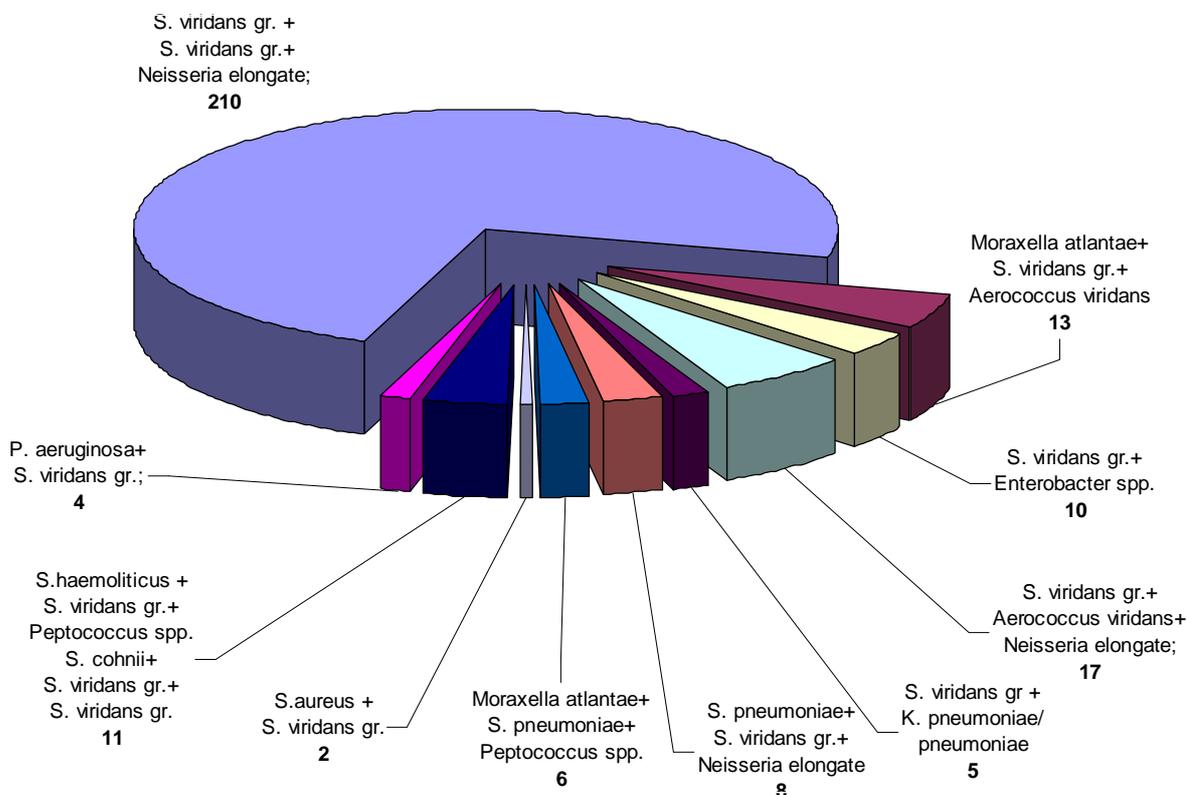


Рис. 2. Ассоциации микробов нижних дыхательных путей у больных с хроническими формами туберкулёза лёгких.

Таблица 2

Ведущая микрофлора нижних дыхательных путей больных с хроническими формами туберкулёза лёгких

Микроорганизмы	Количество штаммов n=697	
	абс.	%
Грамположительные кокки, в том числе:	425	60
• Streptococcus группы viridans	344	49
• Streptococcus pneumoniae	38	5
• Staphylococcus spp.	35	5
• Staphylococcus aureus	8	1
Грамотрицательные кокки, в том числе:	46	7
• Neisseria spp.	46	7
Грамотрицательные палочки, в том числе:		
• Haemophilus spp.	—	—
• НГОб, в том числе:	19	3
§ Pseudomonas spp.	13	2
§ Moraxella spp.	6	<1
• Enterobacteriaceae, в том числе:	27	
§ Klebsiella pneumoniae/pneumoniae	9	1
§ Escherichia coli	8	1
§ Enterobacter spp.	5	<1
§ Proteus mirabilis	3	<1
§ Morganella spp.	2	<1
Прочие	164	24
Всего:	697	100

Дисбиоз при хроническом заболевании (в т.ч. туберкулёзе) — закономерное явление, наступающее в результате длительного лечения антибиотиками, и отягощающее течение основного заболевания, препятствуя эффективности его лечения.

Следующим этапом исследований являлось изучение чувствительности штаммов УПМ, выделенных от больных туберкулёзом лёгких, к широкому ряду антибактериальных препаратов.

Исследования профилей резистентности к антибиотикам аэробных грамположительных кокков, выделяемых из НДП больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких, показали следующее:

- в отношении *Streptococcus* группы *viridans* самыми активными антибактериальными препаратами являлись: β -лактамы антибиотики и фторхинолоны — моксифлоксацин и левофлоксацин;

- в отношении *Streptococcus pneumoniae* самыми активными антибактериальными препаратами являлись моксифлоксацин и левофлоксацин, линкозамины (линкомицин), макролиды (эритромицин) и β -лактамы антибиотики;

- к рифампицину устойчивы 25% штаммов грамположительных аэробных кокков.

Исследования активности антибиотиков в отношении аэробных грамотрицательных бактерий, выделяемых из НДП больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких, показали следующее:

- самыми активными препаратами в отношении НГОБ являлись цефалоспорины III-IV поколения (цефтазидим и цефепим), защищённые пенициллины (пиперациллин/тазобактам) и аминогликозиды III поколения (амикацин);

- самыми активными антибактериальными препаратами в отношении энтеробактерий являлись карбапенемы (имипенем/целастин) и аминогликозиды III поколения;

- препаратами с относительно низким уровнем активности оказались:

§ в отношении *P. aeruginosa* — карбапенемы (имипенем/целастин и меропенем) — > 20% штаммов были к ним устойчивы;

§ в отношении *Moraxella spp.* — аминопенициллины (ампициллин) и фторхинолоны

(ципрофлоксацин) — > 35% и > 25% штаммов соответственно были устойчивы;

§ в отношении *Enterobacteriaceae* — аминопенициллины (ампициллин), фторхинолоны (ципрофлоксацин) — > 30% штаммов были к ним устойчивы; ко-тримоксазолу устойчивы — > 40% штаммов;

- самый низкий уровень активности в отношении грамотрицательных аэробных бактерий (> 60% штаммов устойчивы) определён для аминогликозидов II поколения (гентамицин), рифампицина и макролидов (эритромицин).

Исследования профилей резистентности к антибиотикам аэробных грамположительных кокков, выделяемых из НДП больных с хроническими формами туберкулёза лёгких, показали следующее:

- в отношении *Streptococcus* группы *viridans* самыми активными антибактериальными препаратами являлись: β -лактамы антибиотики, фторхинолоны (моксифлоксацин и левофлоксацин) и линкозамины (линкомицин);

- в отношении *Streptococcus pneumoniae* самыми активными антибактериальными препаратами являлись: β -лактамы антибиотики, фторхинолоны (моксифлоксацин и левофлоксацин) и линкозамины (линкомицин);

- в отношении стафилококков самыми активными антибиотиками являлись гликопептиды (ванкомицин), фузидиевая кислота и фторхинолоны (офлоксацин).

- к рифампицину устойчивы:

§ 58% штаммов *Streptococcus* группы *viridans*;

§ 29% штаммов *Streptococcus pneumoniae*;

§ 43% штаммов *Staphylococcus spp.*;

§ у тетрациклинов, рифампицина и ко-тримоксазола выявлен самый низкий уровень активности в отношении грамположительных кокков.

Исследования активности антибиотиков в отношении аэробных грамотрицательных бактерий, выделяемых из НДП больных с хроническими формами туберкулёза лёгких, показали следующее:

- самыми активными препаратами в отношении НГОБ (*P. aeruginosa*) являлись карбапенемы (имипенем/целастин), цефалоспорины III-IV поколения, фторхинолоны, за-

щищенные пенициллины (пиперацillin/тазо-бактам) и аминогликозиды III поколения (амикацин);

- самыми активными препаратами в отношении энтеробактерий являлись карбапенемы (имипенем/целастин), аминогликозиды III поколения (амикацин) и цефалоспорины II-IV поколения;

- препаратами с относительно низким уровнем активности оказались:

§ в отношении *P. aeruginosa* – меропенем (> 30% штаммов устойчивы);

§ в отношении *Neisseria elongata* – тетрациклины (доксциклин) и рифампицин (>35% штаммов устойчивы);

§ в отношении *Enterobacteriaceae* – защищённые аминопенициллины (амоксициллин/клавуланат) (> 20% штаммов устойчивы);

- самый низкий уровень активности в отношении грамотрицательных палочек (>60% штаммов устойчивы) выявлен у аминопенициллинов (ампициллин).

Мониторинг накопления устойчивых штаммов УПМ в период 2002-2004 гг. в группе больных с впервые выявленным туберкулёзом лёгких показал следующее:

- для *S. группы viridans* и *S. pneumoniae* рост резистентности к аминопенициллинам (ампициллин) и цефалоспорином I поколения (цефазолин) не выявлен;

- для *S. группы viridans* и *S. pneumoniae* к фторхинолонам:

§ к моксифлоксацину резистентность не отмечалась;

§ к левофлоксацину рост устойчивых штаммов составил 1%;

- устойчивость *S. группы viridans*, *S. pneumoniae* к линкозаминам, ко-тримоксазолу и макролидам составила $6 \pm 2\%$, $9 \pm 3\%$, $11 \pm 3\%$ соответственно;

- устойчивость *S. группы viridans*, *S. pneumoniae* к рифампицину составила $14 \pm 4\%$ штаммов;

- среди *Moraxella spp.* и *Enterobacteriaceae* отсутствовали штаммы, резистентные к карбапенемам (имипенем / целастин). Штаммов устойчивых к цефалоспорином II поколения (цефуросим) выделено $19 \pm 5\%$; штаммов, устойчивых к цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим), выделено $22\% \pm 6\%$; штаммов, устойчивых к цефалоспорином VI поко-

ления (цефепим), выделено $4\% \pm 1\%$. Штаммов, устойчивых к аминопенициллинам, выделено $28 \pm 7\%$;

- штаммов *P. aeruginosa*, резистентных к меропенему, было $22 \pm 5\%$, к имипенем/целастину и тикарциллин/клавуланату по $17 \pm 3\%$. К антисинегнойным цефалоспорином III поколения (цефтазидим) и аминогликозидам III поколения (амикацин) выделено по $11 \pm 2\%$ резистентных штаммов. Штаммов, резистентных к пиперацillin/тазобактаму и цефепиму, не обнаружено;

- устойчивость *Enterobacteriaceae* к защищённым пенициллинам (амоксициллин/клавуланат) выявлена у $8 \pm 2\%$ штаммов;

- отмечается высокий уровень резистентности *Enterobacteriaceae* к гентамицину – $67 \pm 7\%$ и ко-тримоксазолу – $58 \pm 6\%$.

Мониторинг антибиотикорезистентности УПМ, выделенных из НДП за период 2002-2004 гг. в группе больных с хроническим туберкулёзом лёгких, показал следующее:

- отсутствовала резистентность *S. группы viridans* и *S. pneumoniae* к аминопенициллинам (ампициллин) и цефалоспорином I поколения (цефазолин);

- отсутствовала резистентность коагулазонегативных стафилококков (КНС) и *Staphylococcus aureus* к гликопептидам (ванкомицин) и фузидиевой кислоте;

- $25 \pm 10\%$ штаммов КНС и *Staphylococcus aureus* резистентны к оксациллину, следовательно, являлись метициллинрезистентными, поэтому лечение любыми β -лактамами вызываемых ими инфекций является клинически неэффективным;

- для *S. группы viridans* и *S. pneumoniae* к фторхинолонам:

§ к моксифлоксацину устойчивы $17 \pm 8\%$ штаммов;

§ к левофлоксацину устойчивы $33 \pm 9\%$ штаммов;

- устойчивость КНС и *Staphylococcus spp.* к фторхинолонам (офлоксацин) составляет $36 \pm 4\%$ штаммов;

- *S. группы viridans*, *S. pneumoniae* и *Staphylococcus spp.* к линкозаминам, макролидам, тетрациклинам и ко-тримоксазолу устойчивы $14 \pm 6\%$, $28 \pm 10\%$, $35 \pm 15\%$, $56 \pm 25\%$ штаммов соответственно;

- *S.* группы *viridans*, *S. pneumoniae* и *Staphylococcus spp.* – 40 ± 19% штаммов устойчивы к рифампицину;

- *N. elongata*, *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* – отсутствуют штаммы, резистентные к цефалоспорином III и IV поколения, фторхинолонам и аминогликозидам III поколения;

- штаммов *P. aeruginosa*, резистентных к меропенему зарегистрировано 4, к тикарциллин/клавуланату – 2 штамма. Штаммов, резистентных к имипенем/целастину и пиперациллин/тазобактаму, не обнаружено;

- 72 ± 28% штаммов *Enterobacteriaceae* устойчивы к аминопенициллинам (ампициллин), 48% + 25% штаммов устойчивы к защищённым пенициллинам (амоксициллин/клавуланат) и 10% + 2% штаммов устойчивы к аминогликозидам II поколения (гентамицин).

Таким образом, в результате проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. В противотуберкулёзном стационаре регионального уровня (Московский научно-практический центр борьбы с туберкулёзом) разработана, апробирована и внедрена в работу бактериологической лаборатории система локального микробиологического мониторинга.

2. Микробный пейзаж НДП у больных туберкулёзом лёгких представлен микробами 8 родов; этиологическими агентами в развитии вторичных инфекций лёгких являются *Streptococcus* группы *viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, КНС, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella spp.*, *Neisseria elongata*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*

3. Наиболее активными *in vitro* препаратами в отношении приоритетных патогенов вторичных инфекций НДП у больных туберкулёзом лёгких в отношении *Streptococcus* группы *viridans* и *Streptococcus pneumoniae* являются β-лактамы антибиотики, в отношении *Staphylococcus spp.* – гликопептиды, в отношении *Enterobacteriaceae* – цефалоспорины III-IV поколения.

4. К рифампицину устойчивы более 60% грамотрицательных и более 40% грамположительных штаммов УПМ, выделенных из НДП больных туберкулёзом лёгких.

5. К фторхинолонам II-IV группы чувствительны все штаммы грамотрицательных и 80% штаммов грамположительных УПМ, выделенных из НДП больных туберкулёзом лёгких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах М.М., Литвинов В.И. Иммунология и иммуногенетика туберкулёза: состояния и перспективы развития исследований // Проблемы туберкулёза. - 1989. - № 2. - С. 65-69.
2. Богданович Т.М., Стецюк О.У., Кречикова О.И. и др. Выделение, идентификация и определение чувствительности к антибиотикам *Haemophilus influenzae* // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2000. - Т. 2, № 2. - С. 98-99.
3. Брауде В.И. Клиника и лечение неспецифической инфекции у больных туберкулёзом лёгких // Проблемы туберкулёза. - 1977. - № 12. - С. 64-68.
4. Васильев М.И., Федоров В.К. Методы повышения бактериологического подтверждения туберкулёза органов дыхания // Проблемы туберкулёза. - 1989. - № 3. - С. 55-57.
5. Дехнич А.В. Выявление резистентности к метициллину и другим β-лактамам антибиотикам методом скрининга // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 1999. - Т. 1, № 1. - С. 89-91.
6. Калюк А.Н. Условно-патогенная микрофлора при осложненном течении туберкулёза / Сборник трудов ЦНИИТ. - 1989. - № 114. - С. 91-98.
7. Митрохин С.Д. Микробиологическая диагностика инфекций нижних дыхательных путей нетуберкулёзной этиологии // Лабораторная диагностика туберкулёза / Под ред. В.И. Литвинова, А.М. Мороза. - М.: МНПЦБТ, 2001. - С. 51-58.
8. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений // Приказ Минздрава СССР № 535 от 22.04.1985 г.
9. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам / Методические указания МЗ РФ: МУК 4.2.1890-04 от 04.03.2004. - 53 с.
10. Рубинштейн Г.Р. Дифференциальная диагностика заболеваний лёгких. - М.: Медицина, 1975. - Т. 1-2. В 2-х томах.
11. Степанян И.Э. Вопросы диагностики и дифференциальной диагностики туберкулёза ор-

- ганов дыхания в современных условиях // Русский медицинский журнал. - 1999. - Т. 7, № 17. - С. 5-15.
12. Татарский Н.В., Цигельник Н.Я. Смешанная инфекция при туберкулезе лёгких. - М.: Медицина, 1968. - 168 с.
 13. Шестерина М.В., Калюк А.Н. Клиника и лечение неспецифической инфекции больных туберкулезом лёгких // Методические рекомендации. - М., 1981.
 14. Эйдельштейн М.В. Выявление бета-лактамаз расширенного спектра у грамотрицательных бактерий с помощью фенотипических методов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2001. - Т. 3, № 2. - С. 183-189.
 15. Яновская О.М., Сирко А.В., Балух М.И. Неспецифическая микрофлора при туберкулезе // Проблемы туберкулеза. - 1977. - № 7. - С. 79-80.
 16. Manual of Clinical Microbiology / Eds. Murray P.R., Baron E.J., Tenover F.C., Tenover P.C. et al. - 7th ed. - Washington, 1999.
 17. National Committee for Clinical Laboratory Standards Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twelfth informational supplement, M100-S4. - 2002.
 18. National Committee for Clinical Laboratory Standards Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Eighth informational supplement, M100-S 13. - 2003.