

Пузанов В.А.¹, Ивушкина Л.В.², Прийма К.П.¹, Сахарова О.С.¹УДК У615.281.9.
DOI 10.25694/URMJ.2018.05.66

Ретроспективный анализ распространенности микроорганизмов, резистентных к критически важным антибактериальным препаратам

1 — ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», отдел микробиологии, Москва; 2 — ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г.Москвы», отдел клинической микробиологии, Москва

Puzanov V.A., Ivushkina L.V., Priyma K.P., Sakharova O.S.

Retrospective analysis of the performance of microorganisms resistant to critically important antibacterial drugs

Резюме

Цель исследования. Изучить тенденции распространенности в г.Москве устойчивых к критически важным антибактериальным препаратам наиболее актуальных штаммов микроорганизмов, выделенных от больных туберкулезом в течение 2015-2017гг. Проведено мультицентровое исследование распространенности лекарственно-устойчивых к критически важным АБП клинических штаммов *A.baumannii*, *Acinetobacter* spp, *P.aeruginosa*, представителей семейства *Enterobacteriaceae*, *E.faecium*, *S.aureus*, *H.influenzae*, *S.pneumoniae* выделенных в Москве от больных туберкулезом легких и бронхолегочными заболеваниями в течение 2015-2017гг. Установлен высокий уровень распространенности эпидемически значимых резистентных микроорганизмов, способных существенно осложнить течение основного специфического процесса. Использовались классические бактериологические методы выделения, идентификации и постановки тестов лекарственной чувствительности диско-диффузионным и др. методами. Использовались статистические математические методы обработки полученных данных.

Ключевые слова: лекарственная резистентность, *A.baumannii*, *Acinetobacter* spp, *P.aeruginosa*, *E.faecium*, *S.aureus*, *H.influenzae*, *S.pneumoniae*

Summary

Purpose of the study: To study the prevalence trends in Moscow of resistant to critically important antibacterial drugs of the most relevant strains of microorganisms isolated from patients with tuberculosis during 2015-2017. A multicentre study was conducted of the prevalence of drug-resistant clinical strains of *A.baumannii*, *Acinetobacter* spp, *P.aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, *E.faecium*, *S.aureus*, *H.influenzae*, *S.pneumoniae* isolated in Moscow from patients with pulmonary tuberculosis and bronchopulmonary diseases during 2015-2017. A high level of prevalence of epidemically significant resistant microorganisms that can significantly complicate the course of the main specific process is established. We used classical bacteriological methods of isolating, identifying and setting drug susceptibility tests by disc-diffusion and other methods.

Key words: drug resistance, *A.baumannii*, *Acinetobacter* spp, *P.aeruginosa*, *E.faecium*, *S.aureus*, *H.influenzae*, *S.pneumoniae*

Введение

Известно, что лекарственная резистентность *M.tuberculosis*, выделенных от больных туберкулезом (ТБ) органов дыхания имеет исключительное клиническое и прогностическое значение для пациентов и в целом для оценки эпидемиологической ситуации в регионе и стране [1, 3, 4, 7, 10-12, 14, 21], а также для организации мероприятий инфекционного контроля в учреждении [6, 8, 9, 13, 15, 17, 22].

В то же время проблема распространенности клинических резистентных условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) - предполагаемых этиологических агентов в развитии вторичных инфекций у больных ТБ органов дыхания имеет не меньшее значение и исключительно актуальна в медицинской практике [16,18, 19].

К примеру, инфекционных заболеваний, вызываемых псевдомонадами возможно избежать доступными мерами инфекционного контроля. Вместе с тем, распро-

странение этих заболеваний обусловлено значительными проблемами, связанными с широкой лекарственной устойчивостью к антибактериальным препаратам (АБП). В частности, в США ежегодно регистрируется около 51 тыс. случаев заражения *P.aeruginosa*, связанных с оказанием медицинских услуг. При этом, около 13% штаммов данного вида УПМ обладают множественной лекарственной устойчивостью. Примерно 400 смертей в год связаны с данными инфекционными заболеваниями.

Не меньшие проблемы для пациентов отделений интенсивной терапии и медицинских учреждений в целом, доставляют микроорганизмы, входящие в род *Acinetobacter*, которые обычно встречаются в почве и воде. В определенных условиях около 80% вспышек инфекций (в т.ч. госпитальных) поддерживаются в частности, *A.baumannii*, вызывая заболевания, начиная от пневмоний и заканчивая раневыми инфекциями или же «колонизируя» ткани пациента в местах установки трахеостомы и открытые раны. *Acinetobacter* представляет значительные риски для здоровых людей. В то же время больные с ослабленной иммунной системой, хроническими заболеваниями легких или диабетом, могут быть более восприимчивыми к *Acinetobacter*-ассоциированным инфекциям. Пациенты длительно пребывающие в условиях клиник, пациенты с открытыми ранами, мочевыми катетерами и пр., при контакте с больными или загрязненными поверхностями способны инфицироваться *A.baumannii*, при этом не исключены летальные исходы.

С 2005 г. ВОЗ публикует и регулярно пересматривает перечень противомикробных препаратов, критически важных для лечения человека, для содействия их рациональному применению. В этом перечне все ныне используемые АБП сгруппированы в три категории: важные, высокой важности и критически важные. В пятом пересмотре перечня от апреля 2017 г., в качестве высокоприоритетных АБП среди критически важных противомикробных препаратов указаны: хинолоны, третье и последующие поколения цефалоспоринов, макролиды и кетолиды, гликопептиды и полимиксины. В феврале 2017 г. ВОЗ впервые опубликовал список устойчивых к действию АБП «приоритетных патогенов» – 12 видов бактерий, представляющих наибольшую угрозу для здоровья человека. Представленные в списке ВОЗ бактерии разделены на три группы по уровню потребности в создании новых АБП: крайне приоритетные, высокоприоритетные и среднеприоритетные [23]. К 1-ой категории приоритетности (критически высокий уровень) были отнесены: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, все устойчивые к карбапенемам. Ко 2-ой категории приоритетности (высокий уровень) - *Enterococcus faecium*, устойчивые к ванкомицину; *Staphylococcus aureus*, устойчивые к метициллину; умеренно чувствительные или устойчивые к ванкомицину; *Helicobacter pylori*, устойчивые к кларитромицину; *Campylobacter* spp., устойчивые к фторхинолонам; *Salmonellae*, устойчивые к фторхинолонам; *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивые к цефалоспорином, фторхинолонам. К 3-ей категории приоритетности (средний уро-

вень) - *Streptococcus pneumoniae*, не чувствительные к пенициллину; *Haemophilus influenzae*, устойчивые к ампициллину; *Shigella* spp., устойчивые к фторхинолонам.

Доклад ВОЗ от января 2018г. подтверждает серьезность ситуации с устойчивостью к АБП во всем мире, анализ данных системы GLASS из 22 стран показал, что наиболее часто встречаются устойчивые бактерии *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*.

Принимая во внимание, что большинство из указанных УПМ выделяются также от больных, находящихся на лечении в клиниках противотуберкулезных учреждений и могут принципиально влиять на длительность и эффективность лечения, определять те или иные осложнения, было принято решение провести ретроспективный анализ распространенности клинических штаммов УПМ, выделенных от пациентов с ТБ органов дыхания, находящихся на лечении в 2-х крупных фтизио-пульмонологических учреждениях – клинике №1 Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г.Москвы и подразделениях МНПЦБТ –противотуберкулезных диспансерах, а также в Центральном НИИ туберкулеза.

Цель исследования. Изучить тенденции распространенности в г.Москве устойчивых к критически важным АБП наиболее актуальных штаммов микроорганизмов, выделенных от больных туберкулезом в течение 2015-2017гг.

Материалы и методы

Посев исследуемого материала проводили на питательные среды с колумбийским агаром (*Columbia agar*, Bio-Rad, США) - основа для требовательных микроорганизмов с добавлением 5% крови КРС. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили с учетом морфологических, тинкториальных, культуральных и ферментативных свойств [5]. Кроме того, для идентификации использовали микробиологический анализатор BBL™ Crystal™ AutoReader (Becton Dickinson, США). Определение чувствительности к АБП этиологически значимых УПМ проводили стандартизированным диско-диффузионным методом, согласно общепринятым методикам [2, 20].

Результаты и обсуждение

Для корректной оценки представленных в таблицах 1-3 результатов мультицентрового исследования, полученных в профильных специализированных клиниках для больных туберкулезом и бронхолегочными заболеваниями, следует учитывать следующие факторы и характеристики:

1. данные получены и проанализированы по итогам трех лет работы (2015-2017 гг.) лабораторий и групп клинической микробиологии, выполняющих исследования в подавляющем числе случаев для пациентов, находящихся на лечении в клинике №1 МНПЦБТ, а также обратившихся за медицинской специализированной помощью в ЦНИИТ граждан РФ и жителей г.Москвы (в

Таблица 1. Распространенность клинических Карбапенем-устойчивых штаммов микроорганизмов 1 категории приоритетности, выделенных из НДП от больных ТБ в 2015-2017гг.

микроорганизмы	год	штаммы, выделенные в МНПЦБТ и филиалах (кол-во / уд.вес)	штаммы, выделенные в ЦНИИТ (кол-во / уд.вес)	всего выделенных штаммов (кол-во / уд.вес)	доверительный интервал (ДИ)
<i>A.baumannii</i> (<i>Acinetobacter spp</i>)	2015	3 из 11 (27,3%)	3 из 3 (100,0%)	6 из 14 (42,9%)	10 из 26 = 38,5%±18,6 (ДИ 95%; 19,9%; 57,1%)
	2016	2 из 6 (33,3%)	2 из 3 (66,6%)	4 из 9 (44,4%)	
	2017	0 из 3	0	0 из 3	
<i>Enterobacteriaceae</i> (в т.ч. <i>E.coli</i> , <i>E.cloacae</i> , <i>K.pneumoniae</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Citrobacter spp.</i> , <i>P.mirabilis</i>)	2015	44 из 198 (22,2%)	52 из 65 (80,0%)	96 из 263 (36,5%)	185 из 611 = 30,3%±0,07 (ДИ 95%; 23; 30, 37)
			моча: 13 из 19 (68,4%)		
			тщ/нос: 7 из 10 (70,0%)		
	2016	30 из 138 (21,7%)	21 из 35 (60%)	51 из 173 (29,5%)	
			моча: 5 из 15 (33,3%)		
			тщ/нос: 1 из 5 (20,0%)		
2017	35 из 172 (20,3%)	3 из 64 (4,7%)	38 из 175 (21,7%)		
<i>P.aeruginosa</i>	2015	10 из 45 (22,2%)	43 из 44 (97,7%)	38 из 74 (51,4%)	82 из 170 = 48,2%±7,58 (ДИ 95%; 40,62%; 55,78%)
	2016	6 из 24 (25,0%)	26 из 29 (89,6%)	32 из 53 (60,4%)	
	2017	7 из 25 (28,0%)	5 из 18 (27,8%)	12 из 43 (27,9%)	

среднем, до 10% от принятых на лечение). Контингент пациентов клиники №1 МНПЦБТ значительно отличаются от таковых, представленных в ЦНИИТ. В частности, в последнем находятся на излечении больший удельный вес больных ранее леченых, с неудачами лечения, осложненных сопутствующими, в т.ч. хроническими неспецифическими заболеваниями и, соответственно, заметно меньше число впервые выявленных больных ТБ, ранее не получавших специфического лечения. Кроме того, следует принимать во внимание и наличие в клиниках ЦНИИТ значительной когорты больных с бронхолегочными заболеваниями, не осложненными туберкулезом органов дыхания;

2. диагностическими показаниями к лабораторному обследованию пациентов на неспецифическую микрофлору (вторичную бактериальную инфекцию нижних отделов дыхательного тракта) являлись клинические данные – ухудшение состояния больного на фоне специфической антибактериальной терапии, появление признаков вторичной инфекции: слизисто-гнойная, гнойная, слизисто-гнойная с прожилками крови мокрота, воспалительные изменения периферической крови, лихорадка, характерная аускультативная картина, рентгенологически подтвержденное наличие жидкого содержимого в полостях, при бронхографическом исследовании выявление неспецифических катаральных эндобронхитов 1 и 2 степени интенсивности воспаления, подготовка больного к операции на легких и послеоперационные осложнения (пневмония, эмпиема остаточной полости, свищ и др.).

Результаты исследования распространенности приоритетных УПМ оценивали в соответствии с предложенной ВОЗ 3-х ступенчатой шкалой приоритетности [23].

В частности, к 1-ой категории приоритетности (критически высокий уровень) отнесены следующие виды микроорганизмов: Карбапенем-устойчивые *A.baumannii*, *Enterobacteriaceae* и *P.aeruginosa* (Табл.1). За 3-х летний период наблюдения анализ профиля лекарственной устойчивости (ЛУ) клинических штаммов микроорганизмов, выделенных из нижних дыхательных путей (НДП) – мокрота и содержимое бронхов - в Централизованной бактериологической лаборатории МНПЦБТ показал следующее: от больных ТБ было выделено 20 штаммов *A.baumannii* (*Acinetobacter spp*), из них 5 (25%) были определены как лекарственно-устойчивые к Карбапенемам (К). За тот же период в ЦНИИТ были выделены такое же количество аналогичных клинических штаммов, но из значительно меньшей выборки, что в итоге составило более 83% К-устойчивых штаммов.

Гораздо более значимая выборка была представлена УПМ *Enterobacteriaceae* (в т.ч. *E.coli*, *E.cloacae*, *K.pneumoniae*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *P.mirabilis*). В частности, в МНПЦБТ и подразделениях было выделено из НДП 508 выше означенных клинических штаммов, из них 21,5% было К-устойчивые. В ЦНИИТ за тот же 3-х летний период наблюдения было выделено 164 штамма, при этом 40,2% из них были К-устойчивые. В обоих центрах отмечена тенденция к снижению удельного веса резистентных штаммов, однако в ЦНИИТ в значительно более выраженном виде.

Таблица 2. Распространенность некоторых видов клинических лекарственно-устойчивых штаммов микроорганизмов из 2 категории приоритетности, выделенных из НДП от больных ТБ в 2015-2017гг.

микроорганизмы	год	штабмы, выделенные в МНПЦБТ и филиалах: <i>Оксациллин-R</i> (кол-во / уд.вес)	штабмы, выделенные в ЦНИИТ: <i>Пенициллин-R</i> (кол-во / уд.вес)	всего выделено штаммов, в т.ч. MRSA (кол-во / уд.вес)	доверительный интервал (ДИ)	штабмы, выделенные в ЦНИИТ: <i>Ванкомицин-R</i> (кол-во / уд.вес)
<i>E.faecium</i>	2015	X	X	X	X	0 из 2
	2016	X	X	X	X	0 из 16
	2017	X	X	X	X	0 из 1
<i>S.aureus</i>	2015	8 из 74 (10,8%)	19 из 26 (73,1%)	27 из 100 (27,0%)	71 из 315=22,5%	1 из 19 (5,3%)
	2016	14 из 88 (15,9%)	15 из 20 (75,0%)	29 из 108 (26,8%)	±0,1 (ДИ 95%;	0 из 20
	2017	11 из 92 (11,9%)	4 из 15 (18,8%)	15 из 107 (14,0%)	22,4%; 22,6%)	2 из 14 (14,3%)

Таблица 3. Распространенность некоторых видов клинических лекарственно-устойчивых штаммов микроорганизмов из 3 категория приоритетности, выделенных из НДП от больных ТБ в 2015-2017гг.

микроорганизмы	год	штабмы, выделенные в МНПЦБТ и филиалах: <i>Оксациллин-R</i> (кол-во / уд.вес)	штабмы, выделенные в ЦНИИТ: <i>Ампициллин-R</i> (кол-во / уд.вес)	штабмы, выделенные в ЦНИИТ: <i>Пенициллин-R</i> (кол-во / уд.вес)	доверительный интервал (ДИ)	всего выделенных штаммов (кол-во / уд.вес)
<i>H.influenzae</i>	2015	нет данных	12 из 17 (70,6%)	X	X	X
	2016	нет данных	22 из 24 (91,7%)	X	X	X
	2017	нет данных	5 из 18 (27,8%) (из зева/носа)	X	X	X
<i>S.pneumoniae</i>	2015	13 из 192 (6,8%)	X	2 из 4 (50,0%)	49 из 349 = 14,04%	15 из 196 (7,7%)
	2016	0 из 27	X	2 из 3 (66,6%)	±0,07 (ДИ 95%;	2 из 30 (6,7%)
	2017	29 из 110 (26,4%)	X	3 из 13 (23,1%)	13,97%; 14,11%)	32 из 123 (26,0%)

Кроме того, в МНПЦБТ было выделено из НДП 94 штамма неферментирующих грамотрицательных бактерий *P.aeruginosa*, из которых 24,5% было К-устойчивых. В то же время в ЦНИИТ было выделено 91 штамм *P.aeruginosa*, при этом в 81,3% случаев была установлена устойчивость к К.

Ко 2-ой категории приоритетности (высокий уровень) были отнесены *E.faecium*, устойчивые к Ванкомицину (В) и, наиболее проблемные, так называемые Метициллин-резистентные штаммы золотистого стафилококка - MRSA *S.aureus*, устойчивые к Пенициллинам (П), и также *S.aureus*, устойчивые к В (Табл.2). По данным лаборатории неспецифической микрофлоры ЦНИИТ за 3 года наблюдения из 19 выделенных штаммов *E.faecium* не было ни одного В-устойчивого штамма, но удалось дифференцировать 3 В-устойчивых штамма *S.aureus* из 53 выделенных и протестированных на чувствительность к данному АБП, что составило 5,7%. В МНПЦБТ из 254 выделенных штаммов *S.aureus*, было определено

33 MRSA-штабма золотистого стафилококка (по факту наличия устойчивости к Оксациллину,1мкг), что составило 13,0%. В ЦНИИТ же удельный вес аналогичных резистентных штаммов (но по факту наличия устойчивости к Пенициллину) составил 62,3%, т.е. было выделено 38 MRSA-штабмов из 61.

К 3-ей категории приоритетности (средний уровень) были отнесены *H.influenzae* и *S.pneumoniae*, устойчивые соответственно к Ампициллину (А) и (П) (Табл.3). По данным ЦНИИТ за 2015-2016гг. наблюдения А-резистентные *H.influenzae* были выделены из НДП в 32 случаях из 41, что составило 80,5%. Интересным отмечен факт выделения в 2017г. тех же резистентных штаммов, но из зева и носа - 5 из 18, что составило (27,8%). Пенициллин/Оксациллин-резистентные *S.pneumoniae* были выделены в МНПЦБТ в 42 случаях из 329 штаммов (12,8%), в ЦНИИТ же - в 7 случаях из 20 (35,0%).

В результате проведения 3-х летнего мультицентрового исследования распространенности лекарствен-

но-устойчивых микроорганизмов к критически важным антибактериальным препаратам установлено, что больные ТБ являются в значительной части случаев ассоциированно инфицированными лекарственно-устойчивыми условно-патогенными микроорганизмами. С большой степенью вероятности можно предположить, что пациенты с хроническими формами туберкулеза, неоднократно получавшие курсы противотуберкулезных препаратов, в т.ч. включающие антибактериальные препараты широкого спектра действия, инфицированы и, соответственно, являются бактериовыделителями Карбапенем-устойчивых *Acinetobacter spp*, *Enterobacteriaceae spp*, Пенициллин-устойчивых *E. faecium* и *MRSA S. aureus*, и кроме того, Ампициллин-устойчивых *H. influenzae* и Пенициллин-устойчивых *S. pneumoniae*.

Заключение

Таким образом, полученные данные

1. определяют исключительную значимость комплексного бактериологического обследования и раннего выявления не только *M. tuberculosis*, но и возбудителей т.н. «неспецифических» инфекционных заболеваний при госпитализации больных туберкулезом органов дыхания

с их последующим динамическим клиническим наблюдением и лабораторным сопровождением;

2. демонстрируют сложность выбора антибактериальных препаратов и курации больных с большой антибактериальной нагрузкой и возможной непереносимостью препаратов;

3. подтверждают актуальность административных, инженерных и индивидуальных мер инфекционного контроля в специализированных медицинских учреждениях. ■

Пузанов В.А., к.м.н., ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», отдел микробиологии, Москва; **Ивушкина Л.В.**, к.б.н., ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом ДЗ г.Москвы», отдел клинической микробиологии, Москва; **Прийма К.П.**, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», отдел микробиологии, Москва; **Сахарова О.С.**, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», отдел микробиологии, Москва; Автор, ответственный за переписку — Пузанов Владимир Алексеевич, зав. лаб., ФГБНУ «ЦНИИТ», Москва, Яузская аллея, 2. hot.pzmv@gmail.com +7.499.748.3023

Литература:

1. Комиссарова О.Г., Ерохин В.В., Абдуллаев Р.Ю., Васильева И.А., Пузанов В.А. Спектр лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* у больных туберкулезом легких при полирезистентности, множественной и обширной лекарственной устойчивости. *Туб. и бол. легких*. 2011; 4: 202.
2. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: Методические указания. –М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. (МУК 4.2.1890-04 от 4.03.2004).
3. Попов С.А., Пузанов В.А., Сабгайда Т.П., Ерохин В.В. Проблемы мониторинга туберкулеза с лекарственной устойчивостью. *Туб. и бол. легких*. 2011; 5: 120-1.
4. Попов С.А., Пузанов В.А., Сабгайда Т.П. Проблемы мониторинга туберкулеза с лекарственной устойчивостью в Российской Федерации. Оценка результатов первого цикла мониторинга. *Туб. и бол. легких*. 2011; 10: 16-21.
5. Приказ МЗ СССР от 22.04.1985 N535. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений.
6. Пузанов В.А., Эргешов А.Э., Акимкин В.Г., Попов С.А., Татаренко Д.Е. Необходимые и достаточные мероприятия обеспечения санитарно-эпидемиологического режима в баклабораториях, использующих молекулярно-генетические методы исследований. *Инфекционные болезни*. 2015; 13 (Прил. 1): 279.
7. Пунга В.В., Русакова Л.И., Пузанов В.А., Якимова М.А., Путова Э.В., Капков Л.П. Распространенность туберкулеза с лекарственной устойчивостью. *Туб. и бол. легких*. 2011; 10: 6-15.
8. Севастьянова Э.В., Пузанов В.А., Ларионова Е.Е., Черноусова Л.Н., Эргешов А.Э. Оценка реализации мер обеспечения биологической безопасности в бактериологических лабораториях противотуберкулезных организаций по результатам кураторских визитов. *Инфекционные болезни*. 2016; 14 (Прил. 1): 255-6.
9. Туберкулез органов дыхания. Руководство для врачей. - Под ред. А.Э. Эргешова. Руководство М.: «Издательство «Галлея-Принт»; 2017.
10. Федеральные клинические рекомендации по организации и проведению микробиологической и молекулярно-генетической диагностики туберкулеза. Черноусова Л.Н., Севастьянова Э.В., Ларионова Е.Е. Фед. клин. рекомендации РОФ; 2014.
11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. Васильева И.А., Аксенова В.А., Эргешов А.Э. М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2014.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Васильева И.А., Аксенова В.А., Эргешов А.Э. М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2014.
13. Федорова Л.С., Юзбашев В.Г., Попов С.А. и соавт.

- Система инфекционного контроля в противотуберкулезных учреждениях - Под ред. Л.С. Федоровой Руководство М.- Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2013.
14. Фтизиатрия: национальное руководство (Серия «Национальные руководства»). Под ред. М.И. Перельмана. Руководство. М: 2007.
 15. Эргешиев А.Э., Пузанов В.А., Васильева И.А. Мероприятия инфекционного контроля в специализированном учреждении. Материалы научной сессии, посвященной 85-летию ЦНИИТ РАМН «Актуальные проблемы туберкулеза и болезней легких». 2006; 141-2.
 16. Investigation and control of vancomycin-resistant *S.aureus*: 2015 update https://www.cdc.gov/hai/pdfs/VRSA-Investigation-Guide-05_12_2015.pdf
 17. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force MMWR: October 25, 2002 / 51(RR16);1-44.
 18. Guidance for Control of Infections with Carbapenem-Resistant or Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae* in Acute Care Facilities MMWR March 20, 2009 / 58(10); 256-260.
 19. May T, Janbon F, Beuscart C. et al. Severe infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: 62 cases. *Presse Med* 1993; 22:909-13.
 20. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. M02, 13th ed. January 2018. Replaces M02-A12.
 21. Testov V., Puzanov V., Yakimova M., Punga V. Drug resistance among new TB cases in some Russian regions. *Eur Respir J.* 2015; 46: Suppl. 59, abstract number PA2717.
 22. Tuberculosis infection control in the era of expanding HIV care and treatment. Addendum to WHO Guidelines for the Prevention of Tuberculosis in Health Care Facilities in Resource-Limited Settings, 1999 http://www.who.int/tb/publications/2006/tbhiv_infectioncontrol_addendum.pdf
 23. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. 27 February 2017, News Release. GENEVA. <http://www.who.int/en/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>