

Л.Г. Боронина

## ИЗУЧЕНИЕ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ *H. INFLUENZAE*, У ДЕТЕЙ В ЕКАТЕРИНБУРГЕ И УРАЛЬСКОМ РЕГИОНЕ

ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России

*H. influenzae* – граммотрицательную палочку, известную уже более ста лет, наиболее часто связывают с развитием гнойного менингита. Тем не менее, этот микроорганизм вызывает инфекции различных локализаций: как инвазивные (генерализованные), так и неинвазивные (местно-локализованные). При этом бескапсульные (нетипируемые) варианты являются постоянными микробионтами слизистой носоглотки и в то же время могут явиться причиной инфекции. Многообразие клинических проявлений гемофильной инфекции диктует необходимость широкого использования и достоверной интерпретации результатов лабораторных методов диагностики [1, 4]. Помимо клинической направленности, микробиологическая диагностика является важнейшим инструментом эпидемиологического надзора и служит целям углубленного изучения эпидемической обстановки, а также слежения за распространением антибиотикорезистентности капсульных и бескапсульных штаммов *H. Influenzae* [15].

Из множества гнойно-септических заболеваний бактериальные менингиты занимают особое место не только в связи со сложностью лечения, но и с тяжестью социальных и медицинских последствий. Знание об этиологии конкретной инфекции у больного необходимо для назначения этиотропной терапии, позволяющей уменьшить осложнения гнойного менингита, а, значит, и социальные последствия. В конце 80-х годов исследование материала от больных с диагнозом менингит проводилось согласно действующим нормативным документами, в которых было предусмотрено использование только бактериологического и микроскопического методов. Многолетний опыт верификации инфекций различной локализации позволяет выявить причины инфекционных заболеваний, которые классифицируются как различные нозологические формы, зачастую ранее не определяемые как инфекции, вызванные *H. Influenzae* [2, 3, 15].

**Цель:** проанализировать опыт применения различных методов этиологической диагностики инфекций и встречаемость инфекций, вызванных *H. influenzae* при различных нозологиях на Среднем Урале.

**Материалы и методы:** Проанализированы результаты исследований, производимых с 1989 по 2012 гг. Было отбрано 424 образца материала от детей в возрасте 2–14 лет с воспалительными заболеваниями уха, горла и носа и 288 образцов от больных с острыми и хроническими заболеваниями среднего уха (острый и хронический средний отит, мастоидит, паратонзиллярный абсцесс) в 104 образца мокроты при пневмонии в г. Качканар исследовалось содержимое абсцесса: отделяемое из уха от 112 детей первого года жизни с диагнозом гнойный отит; отделяемое из глаз 207 детей первого года жизни с диагнозом конъюнктивит, 603 новорожденных детей в возрасте 1–14 дней с сочетанной патологией и воспалением конъюнктивы материал бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ) от 253 детей, с хроническими инфекциями бронхолегочной системы с обструктивным синдромом и деструктивными инфекциями: 1476 образцов крови от 1446 больных с подозрением на менингококковую инфекцию и менингит и с другими гнойно-септическими заболеваниями; 1542 образцов мокроты, 381 образец бронхоальвеолярного лаважа. Для диагностических целей стали применяться специальные жидкие или двухфазные среды с факторами роста: «двухфазная» питательная среда, состоящая из «шоколадного» агара (Эритрит дрожжевая сывороточная среда-ЭрДС) и осветлённого «шоколадного», при центрифугировании, бульона (ЭрДС), позволяющая в более короткие сроки, чем на традиционных пластинчатых средах обнаружить возбудитель. С 1999 г. для индикации в ликворе антигенов *H. influenzae* "b", *S. pneumonia*, стрептококков группы В, менингококков серогрупп А, В, С, Y, W135, *E. coli* K1, применяли латекс-агглютинацию с диалектиками: "Sladex meningite Kit 5", "Directigen Meningitis combo Test". Метод латекс-агглютинации применяли как экспресс метод вместе с микроскопическими и бактериологическим методом. С 2004 г. для верификации диагноза, наряду с культуральными и иммунохимическими методами, применяются молекулярно-генетические методы. Выявление *H. influenzae* и идентификация проводилась классическими бактериологическими методами: при посеве ликвора и

крови на модифицированную двухфазную среду, среду «модифицированный "шоколадный агар"», и с использованием «Haemoline», «BD Bactec», API NH, чувствительность определяли АТВ NH или АТВ Наето (Bio Merieux). Биотипирование *H. influenzae* осуществляли по Kilian, серотипирование – экспериментальными сыворотками к капсульным антигенам *H. influenzae* (a, b, c, d, e, f) [6, 10, 11, 12].

### Результаты и обсуждение

При использовании существующих на то время методов микробиологической диагностики, в 1986 г. выявлены возбудители в ликворе от детей с гнойными менингитами в Свердловске в 15%, в 1987 г. – в 18%, в 1988 г. в 41%. Увеличение расшифровки этиологии первичных гнойных менингитов произошло в связи с применением модифицированного «шоколадного» агара из кроличьей крови и индикации капсульного полисахарида *H. influenzae* "b" в ликворе методом ИФА. В 1995 г. в Екатеринбурге этиология гнойных менингитов была определена в 8% в связи с применением в основном бактериоскопического метода. Бактериологический метод выполнялся не в полном объеме из-за отсутствия факторов роста для приготовления «шоколадного» агара. Увеличение выявляемости *H. influenzae* связано с внедрением в практику лабораторий «шоколадного» агара ЭрДС. Выделение *H. influenzae* "b" из ликвора сопровождалось выделением возбудителя из крови в 23,4% случаев возбудители или их антигены были обнаружены и в ликворе, и в крови. В 12,1% случаев возбудитель выделен из крови при отрицательном бактериологическом исследовании ликвора. За период с 1986–1989 гг. в Свердловске *H. influenzae* была обнаружена в 2–9% образцов ликвора в ИФА и бактериологическим методом. Позднее ИФА для выявления антигенов в ликворе не применялся из-за отсутствия тест-систем, и возбудитель выделялся из ликвора, крови параллельно с обнаружением антигена в реакции латекс агглютинации [1]. С 1997 г. появились другие возможности для этиологической расшифровки: использовали как бактериологический метод (ЭрДС и двухфазной ЭрДС), так и методы экспресс диагностики (латекс-агглютинация) [3, 15]. Во всех случаях выявлялся серовариант "b". В 1998 г. *H. influenzae* "b" (Hib) и *S. pneumoniae* обнаружены в равных количествах (по 3,5%). С 1986–89 гг. и 1995–2001 гг. в Екатеринбурге Hib-менингиты составили от 3,5% до 10,1% от всех случаев этиологически расшиф-

рованных первичных гнойных менингитов в год. В 1996 г. Hib-менингиты выявлены у 3,7%, в 1997 г. – у 10,1%, в 1998 г. – у 7,1%, в 1999 г. – у 7,1%, в 2003 г. – 6% при верифицированном диагнозе гнойного менингита. Наиболее часто выявление этиологии менингитов, вызванных *H. influenzae*, было в 1987 г. и 1997 г. (от 10,1% до 10,4% соответственно) [1]. Изменение эпидемической ситуации можно обнаружить в 2007–2010 гг., когда в Екатеринбурге увеличилось количество выявления случаев Hib-менингита: в 2007 г. – 7; в 2008 г. – 4; в 2009 г. – 10; в 2010 г. – 14.

В 1999 г. в г. Асбест Hib из ликвора выделялась чаще, чем менингококки, пневмококки и другие бактерии (в 17% случаев). В 2000 г. – на первом месте были менингококки "B" (68% случаев); на втором месте – Hib (в 7,1% случаев), пневмококки не выявлены. В 2001 г. менингококки "B" выделены в 73%; пневмококки – 7,1%; Hib – не обнаружены. В г. Каменск-Уральский наиболее часто гнойные менингиты у детей вызывал менингококк, преимущественно, серогруппы «B». Второй по значимости возбудитель – Hib. Гемофильные менингиты встречаются ежегодно. В отличие от менингококкового и пневмококкового менингита, Hib-менингит встречался у детей в возрасте от 3-х месяцев до 5-ти лет, не имел выраженных сезонных подъемы и регистрировался во все времена года. Hib менингиты диагностированы помимо Екатеринбурга, только в городах Асбест, г. Каменск-Уральский, Качканар, Н.Тагил, Краснотурьинск. Все культуры *H. influenzae*, выделенные из ликвора и крови, в Екатеринбурге и городах области от больных с бактериальными менингитами, имели капсулу были отнесены к сероварианту «b». При биотипировании по Kilian обнаружены в основном штаммы, относящиеся к биоварианту I. В 1987 и 2002 гг. выделено по одному штамму Hib биотипа II и III [3].

Наиболее часто менингиты встречались у детей в январе, феврале, марте и реже в летнее время. В то же время сезонного подъема заболеваний, характерного для менингококковых менингитов, не обнаружено. При сравнении сезонной встречаемости менингококковых и H.i.-менингитов обнаружено достоверное различие: с вероятностью 99% доказано более частое выявление менингококковых менингитов осенью, чем H.i.-менингитов ( $p < 0,001$ ), но отсутствует разница в обнаружении этих менингитов зимой и весной ( $p > 0,05$ ). Все H.i.-менингиты были вызваны штаммами серотипа «b» и биотипов

I,II,III – только у детей в возрасте от 3 месяцев и не достигших 6-летнего возраста. Достоверно чаще Н.і-менингит встречался у детей до 3 лет, чем у более старших ( $p < 0,05$ ). Кроме менингитов гемофильной этиологии в Екатеринбургe за описываемый период были получены доказательства Нів-инфекции при инвазивных инфекциях: остеомиелите, сепсисе, пневмонии. Затруднения в микробиологическом исследовании определяются также наличием коммерческих латексных диагностикумов, праймеров для ПЦР определяющих только серовариант «b», поэтому культуральное исследование ликвора при менингитах остается наиболее важным. Известно, что бескапсульные штаммы и другие сероварианты также могут вызвать инвазивные инфекции, протекающие с бактериемией.

Сезонная встречаемость гнойных менингитов разной этиологии (n=177)

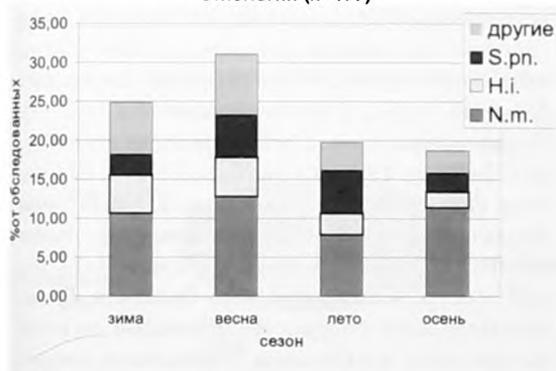


Рис 1. Примечания: S.pn.-*Streptococcus pneumoniae*, H.i.-*Haemophilus influenzae*, N.m.- *Neisseria meningitidis*

Септические инфекции, вызванные *H. influenzae* без признаков менингита, встречаются не часто: 2% среди всех выявленных микроорганизмов (рис. 2). Это связано, как правило, отсутствием культуральной диагностики и значительной чувствительностью штаммов к антибиотикам, что снижает выявляемость возбудителя при антибактериальной терапии (рис. 8)

Несмотря на то, что наиболее частым (до 60%) возбудителем внебольничных пневмоний у взрослых остается *S. pneumoniae* (S.p), также увеличивается роль атипичных пневмоний, вызванных хламидиями, микоплазмами, легионеллами. *H. influenzae* выявляют при пневмонии, и особенно часто при хронических инфекционных воспалительных заболеваниях лёгких. Основопологающим для доказательства инфекции является микробиологическое исследование

крови и материала из лёгких (истинная мокрота, плевральный выпот, бронхо-альвеолярный лаваж). При наличии в мазке мокроты от взрослых более 10 эпителиальных клеток и менее 25 палочкоядерных лейкоцитов (увеличение  $\times 10$ ) высока вероятность контаминации образца содержимого полости рта. При отсутствии элементов мокроты, в этом случае бактериологическое исследование не целесообразно. Тем не менее, в мокроте от детей элементов воспаления (лейкоциты) может быть значительно меньше (менее 25 в поле зрения), в этом случае, при наличии лейкоцитов, культуральное исследование признано информативным [12]. Количество бактерий, выделенных из мокроты, считать этиологически значимым, если обнаружено при посеве  $10^4$ – $10^5$  КОЕ/мл (50% вероятность) и  $10^6$  КОЕ/мл и выше (100% вероятность) [5]. Не всегда у детей возможно взять даже 1 мл мокроты, поэтому при посеве необходимо правильно проводить перерасчет

Этиология септицемии у детей раннего возраста (2004г)

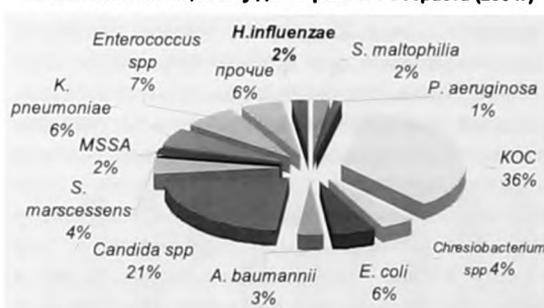


Рис. 2

Из 104 больных детей в возрасте от 11 месяцев до 14 лет с внебольничной пневмонией, заболевших в октябре – декабре 2001 г. в г. Качканар Свердловской области, в 39 (36,5%) образцах мокроты, в которых были обнаружены лейкоциты, в 25 образцах выделены возбудители в титре  $10 \times 5$ ,  $10 \times 6$  КОЕ/мл. Обнаружены пневмотропные бактерии в диагностическом титре: *H. influenzae* (H.i.) в – 13%. Ассоциации H.i. и S.p. – в 1,6%; H.i. и *M. catarrhalis* – 1,6%. Все штаммы H.i. выделены от детей в возрасте от 11 месяцев до 6 лет, у одного – в возрасте 3,6 лет выделен штамм *H. influenzae* сероварианта «b». При исследовании уровня антител к *H. influenzae*, четырехкратное нарастание титра обнаружено не у всех, несмотря на обнаружение в мокроте *H. influenzae* в разведении  $10 \times 5$ – $10 \times 6$  КОЕ/мл. У детей первых лет жизни (от 1 года до 6 лет) крайне редко обнаруживается высокий уровень

сероконверсии, равный четырехкратному увеличению титра. В проведенных исследованиях к *H. influenzae* 2-х кратноположительная сероконверсия обнаружена в 12,9% и 11,5% случаев соответственно, и при положительном высеве и обнаружении антигенов у этих детей этиологию пневмонии считали доказанной. По видимому, уровень антител у детей не достигает «диагностического» и поэтому, из-за особенностей иммунного ответа, изменение титра можно определить как сероконверсию, и это может служить обоснованием диагноза вместе с бактериологическим результатом. Основными инфектами, явившимися причинами внебольничной пневмонии у детей 7–14 лет в Качканаре явились микоплазма пневмонии (29–50%) и хламидия пневмонии (30%) [2].

Из 641 образцов мокроты при заболеваниях, относящихся к группе хронических инфекционных воспалительных неспецифических заболевания лёгких (ХИВЗЛ). В 237 (30,7%) проб мокроты были диагностически ценными: при микроскопии обнаружены лейкоциты 5–10 в поле зрения и менее 25 клеток плоского эпителия; при посеве выделены возбудители в титре  $10 \times 10^4$ – $10 \times 10^6$  КОЕ/мл. Несмотря на то, что в литературе описаны диагностические критерии бактериологической диагностики мокроты при инфекциях нижних дыхательных путей: 25 и более в поле зрения «клеток воспаления» и менее 10 клеток плоского эпителия, было доказано нами, что культуральное исследование мокроты у детей возможно производить при наличии единичных лейкоцитов, чаще 5–10 в поле зрения, и менее 10 клеток плоского эпителия [12]. Получение мокроты от детей младшего возраста традиционным методом является малоинформативным при нарушении правил взятия материала в связи со сложностью получения не контаминированной микрофлорой зева мокроты, поэтому использовали специальные «ловушки» со стерильными наконечниками [6,4,7].

Штаммов *H. influenzae*, выделенных в монокультуре при ХИВЗЛ и отнесённых к I, II, III биотипам, было выделено достоверно больше, чем всех остальных биотипов ( $p < 0,01$ ). Наиболее часто обнаружено одномоментное выделение *H. influenzae* I, II, III биотипов и *S.pneumoniae* ( $p < 0,01$ ), с пневмококком выделялись только штаммы первых трёх биотипов. Биотипы являются важным для доказательства этиологической роли *H. influenzae*, так как известна патогенная роль I, II, III, в отличии от других био-

типов, являющихся часто резидентными микроорганизмами носоглотки.

**Частота обнаружения бактерий в БАЛ при хронических инфекциях бронхолёгочной системы с обструктивным синдромом (в%)**

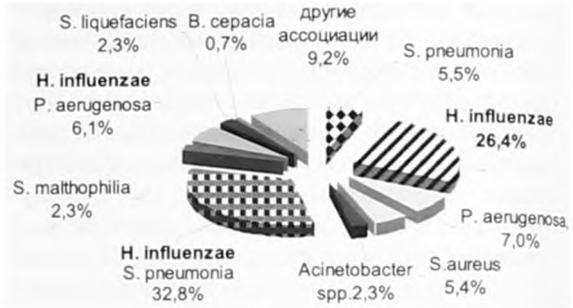


Рисунок 3

В мокроте больных с хроническими инфекциями бронхо-лёгочной системы *H. influenzae* встречалась от 26,4 до 41,8%, но в ассоциациях гемофильная палочка встречается значительно чаще, фактически являясь ассоциантом многих бактерий и прежде всего пневмококка (рис. 3). Половина штаммов *H. influenzae* были отнесены ко II биотипу: 19% – к I биотипу, 21% – к III биотипу. При исследовании материала, взятого при бронхоскопии – бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), от 73 больных детей в возрасте 4–14 лет при обострении хронического бронхита, бронхоэктатической болезни и с абсцессом легкого, находящихся в отделении торакальной хирургии в 2002–2003 гг. рост бактерий обнаружен в 91,7% проб. При микроскопии в мокроте обнаружены лейкоциты 4–10 в поле зрения и бактерии. Преимущественно выделялись: *H. influenzae* – 42 штамма (57%), *S.pneumoniae* – 18 штаммов (24,7%), в половине случаев выделялась синегнойная палочка. В 63% случаев выделялась *H. influenzae* и *S. pneumoniae* в монокультуре или ассоциации. Половина штаммов *H. influenzae* были отнесены ко II биотипу 19% – к I биотипу, 21% к III биотипу.

При обследовании 852 детей в перинатальном периоде в возрасте от 1-го до 14-и дней с воспалительным процессом пупочной раны, 278 детей с воспалительными поражениями кожи, 340 – с поражением конъюнктивы обнаружена причина гнойного конъюнктивита, вызванная бескапсульными *H. influenzae* в 5% случаев. Это явилось неожиданностью, потому что для исследования этой локализации не принято использовать диагностические среды, использование которых и позволило нам выявить *H. influenzae* (рис. 4).

этиология конъюнктивитов у новорожденных

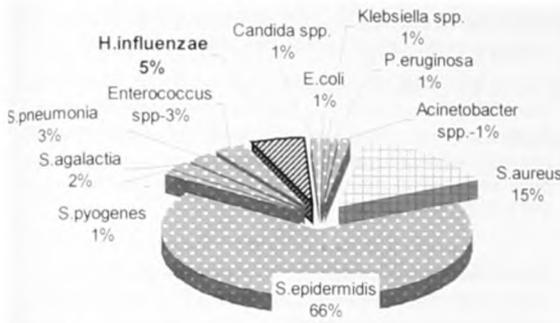


Рис. 4.

Для диагностики воспаления среднего уха выделяли культуру, полученную после тимпаноцентеза; а при воспалении придаточных пазух – культуру, полученную из материала после пункции пазух. Диагностическим критерием этиологической значимости считали 10х5 КОЕ / мл при посеве на плотные питательные среды.

Этиология инфекций околоносовых пазух



Рис. 5.

Возбудителями инфекций ЛОР-органов у детей Екатеринбурга явилась *H. influenzae* в 11% среди всех возбудителей, выделенных из локусов. Диагностическое значение в структуре возбудителей заболеваний среднего уха у детей *H. influenzae* имела в 3–7%, тогда как основными возбудителями заболеваний околоносовых пазух явились *H. influenzae* – в 18% (рис. 5). Этиология инфекций среднего уха показана на рис. 6. Острые отиты гемофильной этиологии встречались в 4–8%; синуситы – в 17–19%.

При исследовании резистентности к антибиотикам у 122 штаммов нетипируемых *H. influenzae*, выделенных в 2008–2012 гг. из различных локализаций, получены результаты, представленные на рис. 7. Исследование с цефалоспорином I поколения не проводилось, так как известно, что к с цефалоспорином I поколения *H. influenzae* имеет природную резистентность.

Этиология инфекций среднего уха

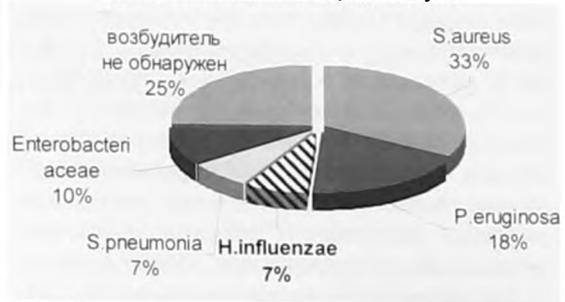


Рис. 6

В зависимости от локализаций, из которых выделялись штаммы *H. influenzae*, резистентность различная. Штаммы *H. influenzae*, выделенные из мокроты больных с хронической бронхолегочной патологией резистентны к ампицилину/амоксикампилину – в 8,9%; чувствительны к цефуроксиму в 89,2%; к цефотаксиму чувствительны в 90%; чувствительны к тетрациклину в 17,8%, умеренно-устойчивы – 39,2%, резистентны в 42,8%. Все штаммы, резистентные к антибиотикам, относились к I–II биотипам. Впервые в декабре 2002 года выделены 2 штамма *H. influenzae* II биотипа, резистентные к ампицилину/амоксикампилину, цефуроксиму и цефотаксиму, но выделенные штаммы *H. influenzae* чувствительны к хлорамфениколу.

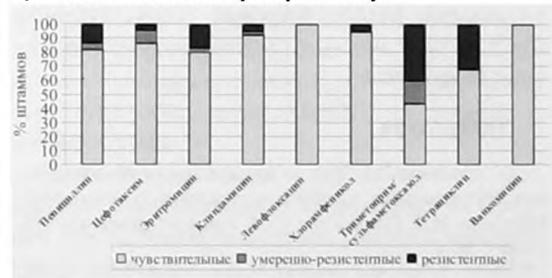


рис. 7. Чувствительность нетипируемых штаммов *H. influenzae* (n=122), выделенных в 2009-2012 гг., к различным антимикробным препаратам

Приведенные результаты исследований, проводимых в разные годы, свидетельствуют о повышении диагностических возможностей микробиологических методов, как традиционных, так и иммунохимических и молекулярно-генетических. Применение этих методов позволило расширить представление о роли как типизируемых, преимущественно капсульных сероварианта «b», так и нетипизируемых (бескапсульных) штаммов *H. influenzae* в гнойно-септических инфекциях у детей. Все *H. influenzae*-менингиты были вызваны штаммами серотипа «b» и биотипами I, II, III, у де-

тей в возрасте от 3 месяцев и не достигших 6-летнего возраста С. Верификация этиологического диагноза претерпела изменения. Если в 1986-89 гг. выявляли не более 2-3%, в 1997-1999 гг. до 7%, то в Екатеринбурге Нib-менингиты составили 2004-2011 гг. до 10,1% и более от всех случаев этиологически расшифрованных первичных гнойных менингитов в год. Септические инфекции, вызванные *H. influenzae* зарегистрированы в 2%. Обострения при ХИВЗЛ вызваны *H. influenzae* 15,6% случаев; в монокультуре I, II, III биотипы, выделено достоверно чаще, чем всех другие биотип ( $p < 0,01$ ). Наиболее часто обнаружены ассоциации *H. influenzae* I, II, III биотипов и *S. pneumoniae* ( $p < 0,01$ ). Гнойный конъюнктивит в перинатальном периоде вызван бескапсульными *H. influenzae* в 5% случаев. Также нами впервые были описаны случаи, инфекции вульвы, остеомиелита.

Впервые нами описанный случай инфекции роженницы и плода, вызван штаммом *H. influenzae*, резистентным к ампициллину, цефуроксиму, цефаклору, амоксициллину/клавуланату, триметоприму/сульфаметоксазолу и чувствительным к цефотаксиму (цефалоспорины III поколения), тетрациклину, хлорамфениколу, рифампицину, офлоксацину. Такие штаммы встречаются не часто, в отличие от других стран, но возможное клональное распространение таких штаммов требует постоянного слежения за резистентностью *H. influenzae*.

## Литература

1. Боронина Л.Г. Этиологическая диагностика первичных бактериальных менингитов у детей Кукушкина М.П. Мурунова Н.В. Пенженина С.М. Клинико-лаб.диагност.-№9-2000г С 86-87.
2. Боронина Л.Г. Этиология внебольничных пневмоний у детей в г.Качканар Свердловской области в 2001г. «Медицинская микробиология -XXI век» Кукушкина М.П. Блинова С.М. Мотус Т.М.//материалы Всероссийской научно-практической конференции г.Саратов 2004г.-С.39-41
3. Боронина Л.Г. Этиологическая диагностика гнойных бактериальных менингитов на Среднем Урале у детей//Эпидемиол и инфекции. болезни М. Медицина №3.-2005.-с18-23 у детей
4. Боронина Л.Г., Саматова Е.В. Микробный пейзаж нижних дыхательных путей у детей, больных хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями легких. Руснаука. Доклад на сайте [http://www.rusnauka.com/Page\\_ru.htm](http://www.rusnauka.com/Page_ru.htm)
5. Бартлетт Д.Д. Инфекции дыхательных путей. Пер. с англ. М. – СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ» - «Невский диалект», 2000. – 192 с

6. Зубков М.Н. Сбор, транспортировка биологического материала и трактовка результатов микробиологических исследований. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2004; 6 (2): 143-154.

7. Катосова Л.К., Волков И.К., Июбидзе М.В., Ключкина Л.П., Сидорина Т.М. Особенности микробной флоры бронхиального секрета детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями и муковисцидозом и их антибактериальная терапия. Вопросы охраны материнства и детства 1987; 8: 9-14.

8. Лазарева А.В., Катосова Л.К., Симонова О.И. Этиологическая информативность бактериоскопического исследования мокроты и трахеального аспирата у детей с хронической пневмонией. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009; 11 (2, приложение 1): 22.

9. Мари П.Р., Шей И.Р. Клиническая микробиология. Краткое руководство: Пер. с англ. – М.: Мир. 2006. – 425 с.

10. МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам».

11. Приказ № 535 от 22 апреля 1985 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях ЛПУ»

12. Совершенствование этиологической диагностики обострений хронических инфекционно-воспалительных заболеваний лёгких у детей автореферат дис. ...к-та мед. наук: 03.00.07 / Саматова Елена Валерьевна: Уральская гос. мед академия Минздрава России.- Чел.2013.-22с.

13. Российское респираторное общество Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Пособие для врачей. М.: 2010. – 106 С.

14. Эпидемиологические особенности менингитов, вызванных *H. influenzae* типа «В» Эпидемиология и инфекционные болезни №4. 1998 г. М.// Дёмина А.А. Спирихина Л.В. Крючкова Г.В. Сорокина М.Н. Волкова М.О. , Боронина Л.Г., Гордиенко Т.А. Веселова Т.М

15. Geckler R.W., Gremillion D.H., McAllister C.K., Eilenbogen C. Microscopic and bacteriological comparison of paired sputa and transtracheal aspirates. Journal of Clinical Microbiology Oct. 1977; 6 (4): 396-399.

16. Manual of Clinical Microbiology. 6-th edition, editor in chief Murray P.R. ASM PRESS, Washington, D.C. 1995. 1482 P.

17. Morin, S., Tetrault J., James L., Hopee-Bauer J. E., and Pezzlo M. Specimen acceptability: evaluation of specimen quality, p. 1.3.1-1.3.6. In H. D. Isenberg (ed.), Clinical microbiology procedures handbook, vol. 1. American Society for Microbiology, Washington, D.C., 1992