

Матеріали семінару-наради обласних нейрохірургів України (м. Луцьк, 7–8 вересня 2006 р.)

УДК 615:616.9-022:616.8-089

Сучасні принципи терапії нозокоміальних інфекцій у нейрохірургічній клініці

Чепкий Л.П., Гавриш Р.В.

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ

Одна з найбільш серйозних проблем сучасної медицини — це профілактика та лікування внутрішньолікарняної (нозокоміальної) інфекції. Нозокоміальна інфекція — це будь-яке клінічно розпізнане інфекційне захворювання, що виникає під час перебування хворого в лікарні, а також будь-яке інфекційне захворювання працівника лікарні, що виникло під час роботи в цьому закладі [24].

Існує думка, що до нозокоміальної інфекції належать також випадки, що стали причиною повторної госпіталізації пацієнта після попереднього його лікування у стаціонарі, або якщо інфекція, що не перебувала у стадії інкубації на момент госпіталізації хворого, проявилася не раніше ніж через 48 год після цього.

Нозокоміальна інфекція, як правило, має полімікробний характер та дуже стійка до багатьох протимікробних засобів [2, 3].

Щороку в США реєструють 2 млн. спостережень нозокоміальної інфекції, це 5% від усіх госпіталізованих, 88000 з них вмирають [28]. За останні роки в США спостерігається значне збільшення частоти виявлення нозокоміальних інфекцій (на 58%), летальність при цьому в групі хворих віком від 25 до 44 років збільшилася у 6,3 разу [28, 29]. За даними ЕРІС (European

Prevalence of Infection in Intensive Care), у 44,8% хворих, яких лікували у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії, виявляли нозокоміальну інфекцію, 20,6% — були інфіковані у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), у 25% з них було по 2 вогнища інфекції та більше [34].

У нейрохірургічних хворих така інфекція є причиною менінгоенцефаліту, вентрикуліту, абсцесу мозку, остеомієліту гнійних ран, пневмонії, сепсису, пролежнів, циститу, пієліту та ін. Ці ускладнення спостерігають після черепно-мозкової (ЧМТ) та спінальної травми, з приводу операцій, онкологічних, судинних та інших захворювань (*табл. 1*).

В нашому відділенні з гнійно-запальних ускладнень найбільш частим була нозокоміальна пневмонія. В різні роки її спостерігали у 54,1–78,6% госпіталізованих; на другому місці — інфекція сечових шляхів (у 7,6–61,4%), на третьому — менінгоенцефаліт (21,3–29,5%).

Вид нозокоміального збудника, насамперед, залежить від локалізації ускладнення та особливостей госпітальної мікрофлори у конкретній клініці. Так, у ВІТ нозокоміальну пневмонію спостерігали у 40,9% хворих, бактеріємію — у 30,2%, інфекцію сечових шляхів — у 23,6%, післяопераційні гнійні ускладнення — у 5,3% [23].

Таблиця 1. Динаміка ускладнень, спричинених нозокоміальною інфекцією (за даними клініки гнійних та запальних ускладнень)

Ускладнення	2001		2002		2003		2004		2005	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Пневмонія	91	69,4	75	59,0	71	54,1	114	73,5	96	78,6
Менінгоенцефаліт, вентрикуліт	36	27,4	29	22,8	28	21,3	36	23,2	36	29,5
Абсцес, емпієма	16	12,2	16	12,5	9	6,8	14	9,0	10	8,1
Сепсис	17	12,9	21	16,5	23	17,5	18	11,6	34	27,8
Пролежні	16	12,2	31	24,4	22	16,7	20	12,9	30	24,5
Пієлоцистит, уросепсис	10	7,6	27	21,2	20	15,2	59	38,0	75	61,4
Остеомієліт, гнійна нориця	9	6,8	17	13,3	6	4,5	9	5,8	12	9,8
Інфікована рана	9	6,8	1	0,7	8	6,1	9	5,8	11	9,0
Кількість хворих	131	100	127	100	131	100	155	100	122	100

Структура нозокоміальних інфекцій значною мірою залежить від профілю стаціонару, мікробного середовища окремого відділення та методів їх профілактики.

Умовно виділяють три джерела нозокоміальних інфекцій — екзогенний, ендогенний та змішаний. Екзогенні джерела — це руки медичного персоналу, медичне обладнання, інструменти, предмети догляду, аерогенна контамінація, вода та харчові продукти.

Klebsiella spp., *Enterococcus* spp. передаються через руки персоналу, *P. aeruginosa* — через медичне обладнання та предмети спеціального догляду за хворими, *S. aureus* — аерогенним шляхом та через руки персоналу, коагулазонегативні стафілококи — частіше аерогенним шляхом та прямим контактом, інфікування *Candida* spp., як правило, відбувається перехресним шляхом [4, 7, 13, 14].

Факторами ризику виникнення нозокоміальних інфекцій є вік, супутні захворювання, переведення пацієнта з одного стаціонару в інший, тривале перебування хворого у стаціонарі, ШВЛ, інвазивні маніпуляції, забруднені судинні та сечові катетери, шунтувальні або дренажні пристрої, предмети догляду за хворими, інфікована наркозна та дихальна апаратура, відсмоктувачі, медичний інструментарій, шовний матеріал, розчини антисептиків, нерациональна антибактеріальна терапія, порушена свідомість, перебування у ВІТ, H_2 -блокатори рецепторів гістаміну, антациди, глюкокортикоїди, парентеральне живлення, складні та тривалі нейрохірургічні втручання, недосконалі методи стерилізації та дезінфекції.

Найважливішими є ендогенні шляхи інфікування, насамперед, це облігатна мікрофлора самого хворого, не тільки та, що вже була під час госпіталізації пацієнта, а й набута вторинно у стаціонарі.

Розуміння принципів терапії нозокоміальних інфекцій неможливе без знання їх збудників, чутливості до антибіотиків та резистентності до них. Потрібно мати на увазі, що резистентність мікроорганізмів до антибіотиків відрізняється не тільки в окремих країнах, а навіть у різних клініках. В останні роки застосування моніторингу за єдиним протоколом дозволило достовірно визначити епідеміологічні показники основних збудників, що стало основою створення схем емпіричної антибактеріальної терапії та виключення застосування неефективних антибіотиків [15, 20].

З грамозитивних бактерій перше місце посідають ентерококи, які частіше зумовлюють суперінфекцію після тривалої антибактеріальної терапії, у 80% спостережень — це *E. faecalis*, який найчастіше спричиняє ендокардит, сепсис та нагноєння

ран. Частота виявлення ентерококів в Європі у 1998 р. становила 5%, у США — 49% [31].

За останні роки широке застосування антибіотиків групи резерву зумовило збільшення виявлення ванкоміцинрезистентного ентерококу в 4 рази (з 4,4 до 13,6%) [30, 32].

Другими за частотою збудниками нозокоміальних інфекцій є *S. aureus*. У лікуванні інфекцій, спричинених *S. aureus*, складністю є висока частота стійких не тільки до пеніциліну (PRSA), а й до метіциліну (оксациліну) штамів (MRSA). З частотою до 100% MRSA виявляють у ВІТ [2, 19, 30]. У різних клініках світу з 1996 р. реєструють штами *S. aureus*, помірно чутливі та резистентні до ванкоміцину й інших глікопептидів. В свою чергу, коагулазонегативні стафілококи є основними збудниками катетерасоційованих інфекцій та інфекції в хірургії.

З 2002 р. з грамнегативних збудників особливої уваги заслуговують *P. aeruginosa* (30%), які мають найбільший потенціал формування стійкості до антибіотиків [17]. З інших збудників слід виділити *E. coli* (18,4%), *K. pneumoniae* (14,6%), *Proteus* spp. (10%), *Acinetobacter* spp. (7,6%), *Enterobacter* spp. (7,6%), *Serratia* spp. (4,1%) та *S. maltophilia* (1,3%).

У світі сьогодні загрозливим є збільшення частоти виявлення грибової інфекції — за останні 30 років від 2,0 до 6,6 на 1000 госпіталізованих [26]. *Candida* та *Aspergillus* спричиняють тяжке ураження легень, м'яких тканин та фунгемію у хворих, які протягом тривалого часу перебувають у стаціонарі, особливо у ВІТ. Летальність при грибовому сепсисі досягає 80–97% [33].

За результатами багатьох досліджень віруси (гепатиту В і С, грипу, герпесу та ін.) є причиною нозокоміальних інфекцій рідко, проте, вони спричиняють лихоманку у хворих, яких довго лікують у клініці [14].

Поширеність мікроорганізмів неоднакова в різних клініках (*табл. 2*).

Як свідчать дані *табл. 2*, результати наших спостережень дещо відрізняються від даних Національної системи спостереження за нозокоміальними інфекціями (NNIS) [27]. В обстежених нами хворих значно частіше виявляли злоскісну патогенну мікрофлору. Так, якщо у США *P. aeruginosa* в різних біосередовищах людини відзначали у 28,7% спостережень, у нашій клініці — у 67,1%; *S. aureus*, резистентний до метіциліну (MRSA) — відповідно у 30,1 та 36,6%; коагулазонегативні стафілококи — відповідно у 19,1 і 48,3%; *Candida* — у 34,4 та 17,1%.

В попередженні виникнення нозокоміальних інфекцій важливе значення має профілактика ускладнень. Для цього використовують різні імуномодулятори (імунофан, поліоксидоній,

Таблиця 2. Поширеність мікрофлори в клініці гнійних ускладнень та зарубіжних клініках

Збудник	Поширеність бактеріальної флори, %	
	у клініці Інституту (2005 р.), n=122	у зарубіжних клініках [32]
Enterobacteriaceae	54,2	34,4
<i>S. aureus</i> (резистентний до метіциліну — MRSA)	36,6	30,1
<i>P. aeruginosa</i>	67,1	28,7
Коагулазонегативні стафілококи	48,3	19,1
Гриби	34,4	17,1

сандоглобулін, тималін, Т-активін, імуноглобулін нормальний людини, свіжозаморожену плазму людини, циклоферон, тилорон та ін.), які підвищують клінінг бактерій нейтрофільними гранулоцитами та цитотоксичну активність НК-клітин, активують резистентні макрофаги РЕС та циркулюючі фагоцити, сприяють захопленню активних форм кисню, зменшують концентрацію каталітично-активного заліза, відновлюють життєдіяльність лімфоцитів, нормалізують відповідь на їх активацію [9, 12].

Основними стратегічними препаратами в терапії гнійно-запальних ускладнень є антибіотики. Для адекватної антибактеріальної терапії необхідно використовувати основні принципи формування програми, до яких належать: введення антибіотиків за 3 год до початку операції, вибір препарату за активністю, беручи до уваги ендогенну мікрофлору хворого та госпітальну мікрофлору, період напіввиведення антибіотика повинен перевищувати тривалість операції, антибіотик для емпіричної терапії обирати з огляду на вид вірогідного інфекційного агента та госпітальної мікрофлори даного лікувального закладу.

Основним правилом антибактеріальної терапії є використання антибіотиків залежно від виду мікрофлори та її чутливості до них. За відсутності таких відомостей рекомендують застосовувати загальноприйнятту емпіричну схему лікування.

За наявності тяжких гнійно-запальних захворювань частіше призначають карбапенеми — іміпенем, меропенем, ертапенем, біапенем (останні два застосовують в Японії). Основними показаннями до проведення деескалаційної терапії є органна дисфункція двох систем чи більше, індекс тяжкості стану (MODS понад 13 балів або SOFA — більше 5 балів), абдомінальний сепсис, ангиогенні вогнища інфекції, інфекція, спричинена мультирезистентними штамами *Klebsiella* spp., *P. vulgaris*, *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., наявність у хворого фебрильної нейтропенії, полірезистентний характер інфек-

ції, нозокоміальний сепсис, аеробний характер інфекції, септичні тромби, абсцеси та ін.

Критеріями достатності антибактеріальної терапії є: температура тіла менше 37,7°C (за даними 2 вимірювань в інтервалі 8 год), відсутність інтоксикації, дихальної недостатності, гнійного харкотиння, гастроінтестинальної абсорбції, негативної динаміки за даними рентгенографії, КТ та МРТ, позитивна динаміка клінічних аналізів крові (α менше 10×10^9 в 1 л, нейтрофільних гранулоцитів менше 80%, юних форм менше 6%), стабільні показники цитозу в спинномозковій рідині протягом 7–10 діб.

Антибактеріальна терапія при нозокоміальній інфекції визначається видом збудника, який дещо різниться при різних гнійно-запальних захворюваннях (табл. 3).

Основними збудниками нозокоміальної пневмонії, за нашими даними, є *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *S. epidermidis* (MRSE), *E. faecalis* та *Candida*. За даними літератури, [5, 16, 18, 22], збудниками можуть бути *Pseudomonas* spp., *Enterobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *K. pneumoniae*, *Enterobacteriaceae*, рідше — *S. aureus*.

При виникненні нозокоміальної пневмонії в загальній палаті показані ампіцилін/сульбактам, амоксицилін/клавуланат, цефалоспорины II–III покоління; альтернативою є фторхінолони (офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин, лівофлоксацин (вітчизняний лефлоцин), гатифлоксацин (вітчизняний бігафлон), іміпенем, меропенем, цефоперазон/сульбактам, цефепім; у ВІТ — іміпенем, меропенем або цефепім, альтернативні — цефоперазон/сульбактам, тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам.

При респіраторно-асоційованій пневмонії (пізня ШВЛ тривалістю понад 5 діб) антибіотиками вибору є цефтазидим, цефоперазон, цефепім, іміпенем, меропенем, усі \pm аміноглікозид; альтернатива — фторхінолони (офлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин, лівофлоксацин, гатифлоксацин (бігафлон), тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам.

При менінгоенцефаліті збудниками є *P. aeruginosa* — у 8,3% хворих, *A. baumannii* — у 8,3%, *K. pneumoniae* — у 8,3%, *S. epidermidis* (MRSE) — у 13,8%; вірогідні збудники — *Pseudomonas* spp., *Enterobacteriaceae*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae*, дифтероїди [1, 10, 11].

При менінгоенцефаліті після операцій та ЧМТ антибіотиками вибору повинні бути оксацилін + аміноглікозид; альтернативні — ванкомицин + цефтазидим, цефепім, аміноглікозид, котримоксазол аміноглікозид, меропенем. За наявності постійної ліквореї показані пеніцилін, як альтернатива — цефепім, хлорамфенікол. При встановлених шунтах показані ванкомицин + цефалоспорины III–IV покоління (крім цефо-

Таблиця 3. Частота нозокоміальних інфекцій залежно від виду збудника (за даними клініки гнійних ускладнень)

Збудник	Частота виявлення ізолятів за місцем інфекції							
	дихальні шляхи (n=96)		сечові шляхи (n=75)		головний мозок (n=36)		кровоток (n=34)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>St. pyogenes</i>	1	1,04	—	—	—	—	—	—
<i>E. faecalis</i>	27	28,1	10	13,3	2	5,5	—	—
<i>E. faecium</i>	12	12,5	18	24	1	2,7	—	—
<i>S. aureus</i>	4	4,1	—	—	—	—	—	—
<i>S. aureus</i> (MSSA)	1	1,04	—	—	—	—	—	—
<i>S. aureus</i> (MRSA)	24	25	1	1,3	2	5,5	—	—
<i>S. epidermidis</i> (MRSE)	27	28,1	1	1,3	5	13,8	4	11,7
<i>S. epidermidis</i>	12	12,5	1	1,3	2	5,5	—	—
<i>E. coli</i>	16	16,6	4	5,3	1	2,7	—	—
<i>K. pneumoniae</i>	29	30,2	2	2,6	3	8,3	—	—
<i>P. morgani</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>A. baumannii</i>	20	20,8	2	2,6	3	8,3	—	—
<i>P. aeruginosa</i>	34	35,4	13	17,3	3	8,3	—	—
<i>E. aerogenes</i>	11	11,4	—	—	1	2,7	—	—
<i>Candida</i>	35	36,4	15	20	1	2,7	1	2,9

перазону), альтернатива — ципрофлоксацин, меропенем ± ванкоміцин ± рифампіцин.

При отриманні під час пункції мутної спинномозкової рідини, не чекаючи результатів лабораторних досліджень, ендолюмбально вводять антибіотики 2–3 рази на добу в дозах 1/30–1/40 максимальної добової дози антибіотика, за високого цитозу (понад 500 клітин в 1 мм³) показане встановлення ендолюмбального дренажа та 4–6-разове протягом доби ендолюмбальне введення антибіотиків, за наявності менінгоенцефаліту, маючи на увазі часте порушення слуху, потрібно відмовитись від ототоксичних антибіотиків, при гнійно-запальних захворюваннях бажано вводити антибіотики не тільки внутрішньом'язово, внутрішньовенно, ендолюмбально, а й внутрішньоартеріально з використанням лінеомата [10].

Децю відрізняється мікрофлора при інфекції сечових шляхів, за нашими даними, у 17,3% спостережень виявляли *P. aeruginosa*, у 24% — *E. faecium*, у 20% — *Candida*; за даними літератури [16, 21, 25] — етіологічними чинниками найчастіше були *E. coli*, *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus* spp., *S. saprophyticus*.

При інфекціях сечових шляхів препаратами вибору є: амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам, цефалоспорины III–IV покоління ± аміноглікозид, фторхінолон, амоксицилін, фосфоміцин трометамол, доксициклін; альтернатива — іміпенем, меропенем, тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам, фосфоміцин трометамол, нітрофурантоїн, цефоперазон/сульбактам, аміноглікозид, цефуроксим.

Широке застосування інвазивних маніпуляцій та операцій нерідко зумовлює генералізацію інфекції з виникненням сепсису. За наявності клінічних ознак сепсису в крові тільки у 45% хворих виділяють патогенну мікрофлору (в основному грампозитивну — стафілокок). Летальність при сепсисі досягає 20,5% [6, 12].

У 34 хворих з 122 у нашій клініці, яким у 2005 р. встановлено клінічно діагност сепсису, а бактеріємія за даними багаторазових досліджень крові виявлена тільки у 8, основним збудником був *S. epidermidis* (MRSE).

При сепсисі у дітей основними збудниками є *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, у дорослих — грампозитивні коки та грамнегативні бактерії, а також *Bacteroides* spp. [8, 12, 16].

При сепсисі у дорослих використовують відповідно амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам, цефалоспорины III–IV покоління + метронідазол, лінкосамід; як альтернативу — оксацилін + аміноглікозид + метронідазол; ампіцилін + аміноглікозид + лінкосамід; фторхінолон (офлоксацин, пефлоксацин, ципрофлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин) + лінкосамід, метронідазол, цефоперазон/сульбактам, іміпенем, меропенем.

При сепсисі у дітей основними препаратами є цефалоспорины II–IV покоління, альтернативою є амоксицилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам, іміпенем, меропенем.

Зважаючи на виникнення резистентних до антибіотиків штамів бактерій, у хірургічних відділеннях та ВІТ необхідна періодична заміна антибактеріальних засобів через кожні 2 міс.

При застосуванні антибіотиків для профілактики дисбіотичних явищ потрібно ширше використовувати допоміжні методи, що включають біфідофілус, вітафлор, етіотропні бактеріофаги (інтестибактеріофаг, колібактеріофаг, піобактеріофаг полівалентний, стафілококовий бактеріофаг та ін.), монокультуральні пробіотики (лактобактерин, колібактерин, біфідумбактерин), комплексні препарати (біфікол, лінекс, біфіформ, сембітер), метаболіти (хілак) та функціональне харчування (лактолоза, целюлоза, геміцелюлоза, пектини, біокефір, йогурти, „Наріне”) та ін.

Висновки. 1. Нозокоміальна інфекція належить до частих післяопераційних ускладнень у нейрохірургічних хворих. Перше місце за частотою посідає пневмонія, частіше поєднана з іншими гнійно-запальними ускладненнями; друге місце — інфекції сечових шляхів, далі менінгоенцефаліт, абсцес мозку та сепсис.

2. Основними збудниками нозокоміальних інфекцій у цих хворих є стафілококи, стрептококи, *Enterobacteriaceae* spp., *Acinetobacter* spp. та патогенні гриби.

3. Важливе значення має профілактика гнійно-запальних ускладнень, яка, крім хірургічних проблем, включає спеціальні консервативні методи, зокрема, використання імуномодуляторів та імунокоректорів.

4. У лікуванні ускладнень провідним є формування програми з огляду на строки та шляхи введення антибіотиків, чутливість до них збудників залежно від домінуючої патогенної мікрофлори в даному стаціонарі та характеру ускладнення.

5. При використанні карбапенемів необхідно брати до уваги принципи деескалаційної терапії.

6. Крім антибактеріальної, потрібно ширше використовувати допоміжні засоби, зокрема, бактеріофаги, пробіотики, метаболіти тощо.

Список літератури

- Белобородов В.Б. Роль карбопенемовых антибиотиков в клинической практике // Рус. мед. журн. — 2003. — №2(22). — С.8–11.
- Белобородов В.Б. Проблема антибактериальной терапии инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии с позиций доказательной медицины // Consil. Med. Журнал доказательной медицины для практикующих врачей. — 2002. — Т.4, №1. — С.1–13.
- Березняков И.Г. Внутрибольничные инфекции. Лекции для врачей. — Х.: Констант, 2001. — 50 с.
- Брискин Б.С., Хачатрян Н.Н. Внутрибольничные инфекции и их профилактика: взгляд хирурга // Consil.Med. — 2002. — Т.4, №6.
- Глумчер Ф.С., Дубров С.А. Госпитальная пневмония // Med. Amic. — 2003. — №6. — С.11–12.
- Гринев М.В., Громов М.И., Комраков В.Е. Хирургический сепсис. — СПб.; М., 2001. — 350 с.
- Инфекционный контроль в хирургии // А.А. Шалимов, В.В. Грубник, А.И. Ткаченко и др. — 3-е изд. — К., 2001. — 181 с.
- Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. — М.: Изд. Мошеев, 2001. — 369 с.
- Кононенко В.В., Руденко А.О., Василенко Л.Г. Сучасна етіотропна фармакотерапія бактерійних менінгітів // Журн. практ. лікаря. — 2001. — №2. — С.27–32.
- Лебедев В.В. Гематоэнцефалический барьер в практической нейрохирургии // Нейрохирургия. — 2006. — №2. — С.6–11.
- Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Громыко Ю.Н. Менингиты и энцефалиты. — СПб: Изд-во Фолиант, 2003. — 128 с.
- Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф. Сепсис. Эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия. — Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС, 2004.
- Руководство по инфекционному контролю в стационаре: Пер. с англ. / Под ред. Р. Венцеля, Т. Бревера, Ж.-П. Бутцлера. — Смоленск: МАКМАХ, 2003. — 272 с.
- Синяк К.М., Гирин В.М. Эпидемиология з основами медичної паразитології: Навч. видання. — К.: Здоров'я, 2001. — 630 с.
- Сипливиый В.А., Дронов А.И., Конь Е.В., Евтушенко Д.В. Антибиотики и антибактериальная терапия. — К., 2006. — 100 с.
- Страчунский Л.С. Антибактериальная терапия: Практик. руководство. — М.: Медицина, 2000. — 206 с.
- Страчунский Л.С., Решедько Г.К. Рекомендации по оптимизации антимикробной химиотерапии нозокоміальних інфекцій, вызванных грамотрицательными возбудителями в ОРИТ: Пособие для врачей. — Смоленск: Боргес, 2002.
- Санфорд Дж. Антимикробная терапия. — М., 1996. — 220 с.
- Усенко Л.В. Современные подходы к рациональной антибиотикотерапии в условиях ОРИТ // Клини. антибиотикотерапия. — 2002. — №2(16). — С.12–19.
- Яковлев С.В. Стратегия применения антибиотиков в стационаре // Клини. антибиотикотерапия. — 2001. — №5–6. — С.13–14.
- Bouza E., Voss A. A European perspective on nosocomial urinary tract infections. I. Report on the microbiology, work-load, etiology and antimicrobial susceptibility // Clin. Microb. Infect. — 2001. — V.7. — P.523–531.
- Campbel G.D., Niederman M.S., Broughton W.A. et al. Nosocomial pneumonia. Diagnostic and therapeutic considerations // Med. Clin. N. Am. — 2001. — V.85, N1. — P.79–114.
- Erbay H., Yalcin A. N., Serin S. et al. Nosocomial infections in intensive care unit in Turkish university hospital: a 2-year survey // Intens. Care Med. — 2003. — V.29, N9. — P.1482–1488.
- Garner J.S., Jarvis W.R., Emori T.G., et al. CDC definition for nosocomial infections // Am. J. Infect. Control. — 198. — V.16. — P.128–140.
- Gastmeier P. Nosocomial urinary tract infection: many unresolved questions // Clin. Microbiol. Infect. — 2001. — V.7. — P.521–523.
- Henderson V.J., Hirvela E.R. Emerging and reemerging microbial threats. Nosocomial fungal infections // Arch. Surg. — 1996. — V.131, N3. — P.330–337.
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System report, data summary from January 1990–May 1999, issued June 1999 // Am. J. Infect. Control. — 1999. — V.27, N6. — P.520–532.
- Notice to Readers: Fourth decennial international conference on nosocomial and healthcare-associated infections // MMWR. — 2000. — V.49, N7. — P.138.
- Pinner R.W. Trends in infectious diseases mortality in the United States // J. A. M. A. — 1996. — V.275, N3. — P.189–193.
- Safdar N., Maki D. Risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial resistant *S. aureus*, *Enterococcus* spp., gram-negative bacilli, *C. difficile*, and *Candida* // Ann. Int. Med. — 2002. — V.136, N11. — P.341–365.
- Samore M., Burce J. Infections of long intravenous lines new developments and controversies // Current clinical topics in infectious diseases. / Eds. J. Remington, M. Swartz. — Boston, MA: Blackwell Sci., 2000. — P.256–270.
- Weber D.J., Raasch R., Rutala W.A. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens // Chest. — 1999. — V.115, suppl.3. — P.34–41.
- Wey S.B., Mori M., Pfaller M.A. et al. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay // Arch. Intern. Med. — 1988. — V.148, N12. — P.2642–2645.
- Yoglu S., Durmaz B., Bayindir Y. Nosocomial infections and risk factors in intensive care units // New Microbiol. — 2003. — V.26, N3. — P.299–303.