

На правах рукописи

Полухина
Ольга Васильевна

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ
ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
У ИММУНОКОМПРОМЕТИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

14.03.10 – клиническая лабораторная диагностика

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2015

Работа выполнена в ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерство обороны России

Научный руководитель:

доктор биологических наук Суборова Т.Н.

Официальные оппоненты:

Чеботкевич Виталий Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», руководитель лаборатории бактериологии

Чухловин Алексей Борисович - доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, профессор

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 23 апреля 2015 года в 13.00 на заседании диссертационного совета Д 205.001.01 на базе ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на сайте ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России по адресу: 197374, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д.54; <http://www.arcerm.spb.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2015 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Санников М.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Проблема диагностики и лечения инфекционных осложнений (ИО) актуальна для иммунокомпрометированных больных в связи с высоким риском их развития вследствие необходимости частых повторных госпитализаций в различные лечебные учреждения для постановки диагноза и лечения. В современной научной литературе представлены обширные данные о связи частоты развития осложнений и состояния иммунной системы у онкогематологических больных (Чеботкевич В.Н. и соавт., 1996; Новик А.А. и соавт., 1998; Клясова Г.А., 2012), а также у онкологических больных с опухолевым процессом другой локализации (Лоран Н.И., 1999; Варлан Г.В. и соавт., 2007). ИО являются причиной гибели трети онкологических больных (Bernard et al., 2004; Дмитриева Н.В., 2009; Tsujimoto H., 2009). Риск развития послеоперационной инфекции у онкологических больных достигает 74,1 % и превышает таковой у пациентов с общехирургическими заболеваниями (25,9 %) (Roy M., 1997). С высокой вероятностью ИО развиваются после трансплантации солидных органов (Готье С.В., 2010). Создание современных крупных федеральных специализированных высокотехнологичных медицинских центров позволяет повысить качество оказания медицинской помощи. В то же время, лечение в одном стационаре пациентов с различными нозологическими формами заболевания, в том числе больных со злокачественными новообразованиями и лиц, перенесших ортотопическую трансплантацию печени (ОТП), служит дополнительным фактором риска появления и распространения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Результаты локального микробиологического мониторинга необходимы для выявления особенностей спектра возбудителей и разработки схем антимикробной терапии у пациентов с иммуносупрессией разного происхождения, находящихся на лечении в специализированных хирургических стационарах (Суборова Т.Н., 2007; Дмитриева Н.В., 2009; Соколов А.А., 2009). Основой проведения микробиологического мониторинга является качественная диагностика, включающая выделение, идентификацию, определение клинической значимости и чувствительности возбудителей к антимикробным препаратам (АМП). Совершенствование микробиологических методов диагностики способствует ускорению назначения рациональной АМП у иммунокомпрометированных больных, что актуально и имеет значение для медицинской науки и практического здравоохранения.

Степень разработанности темы исследования

В исследованиях последних лет основное внимание уделяется выявлению особенностей спектра и изменений чувствительности к антибактериальным препаратам возбудителей ИО, развивающихся у пациентов стационаров (Страчунский Л.С. и соавт., 2002; Суборова Т.Н., 2007; Бейкин Я.Б. и соавт., 2008; Соколов А.А., 2009; Мальцева Н.В. и соавт., 2014). Получены данные об основных тенденциях изменения спектра возбудителей у онкологических больных (Дмитриева Н.В., 2009), а также пациентов, перенесших трансплантацию солидных органов (Готье С.В. и соавт., 2004; Готье С.В., 2010; Данович Г., 2013). Установлено широкое распространение в стационарах антибиотикоустойчивых

микроорганизмов (Агеевец В.А. и соавт., 2013; Григорьевская З.В. и соавт., 2014), что доказывает необходимость проведения локального микробиологического мониторинга в стационарах, где находятся на лечении пациенты с иммуносупрессией разного происхождения. Эти данные необходимы для разработки и своевременной коррекции протоколов антибактериальной профилактики и терапии ИО, однако большинство исследований не учитывают широких возможностей использования современных средств и новых технологий в микробиологической диагностике, что свидетельствует о недостаточной разработанности темы исследования.

Цель: разработать и внедрить клинически обоснованный алгоритм микробиологической диагностики инфекционных осложнений в специализированном хирургическом стационаре по лечению иммунокомпрометированных больных.

Задачи:

1. Изучить видовой состав, выявить спектр основных патогенов у иммунокомпрометированных пациентов специализированного онкологического стационара федерального уровня.

2. Провести сравнительный анализ спектра лидирующих возбудителей инфекционных осложнений у онкологических больных и лиц, перенесших ОТП, и обосновать необходимость дифференцированного подхода к ускоренной бактериологической диагностике.

3. Определить особенности спектра возбудителей инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) у пациентов с опухолями разной локализации (рак почки, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря) и обосновать необходимость оптимизации схемы первичного посева клинического материала.

4. Разработать клинически обоснованный алгоритм микробиологических исследований для диагностики инфекционных осложнений и своевременной коррекции схем антимикробной терапии у иммунокомпрометированных больных.

5. Оценить эффективность предложенного алгоритма исследования путем оценки в динамике соотношения возбудителей разных таксономических групп по отделениям и частоту выделения устойчивых к антибактериальным препаратам лидирующих патогенов.

Научная новизна

Впервые в России в специализированном хирургическом стационаре федерального уровня проведено комплексное микробиологическое обследование и разработан дифференцированный подход к диагностике ИО у онкологических больных и пациентов, перенесших ОТП. Получены новые данные о видовом составе возбудителей и их антибиотикорезистентности, установлено участие редко встречающихся представителей микроорганизмов разных таксономических групп, что расширяет представление об этиологии ИО у иммунокомпрометированных пациентов. Выявлена взаимосвязь использования современных средств и новых технологий в микробиологической диагностике и устойчивой тенденции снижения резистентности клинических изолятов бактерий к основным АМП. Предложены рекомендации по внедрению комплекса методов опти-

мизации бактериологического исследования для учреждений специализированной хирургической помощи иммунокомпрометированным пациентам.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы:

Единый методический подход к бактериологическому обследованию расширил представление об этиологии ИО у иммунокомпрометированных пациентов. Полученные данные позволили получить наглядное представление о совокупной роли возбудителей и их ассоциаций в развитии ИО у онкологических больных и пациентов, перенесших ОТП. Результаты микробиологического мониторинга антибиотикочувствительности и генетических механизмов резистентности основных возбудителей были положены в основу разработки схем рациональной антимикробной терапии в специализированном онкологическом хирургическом стационаре федерального уровня. Разработанные принципы ранней микробиологической диагностики способствуют оптимизации лечебной тактики у иммунокомпрометированных пациентов и предупреждению развития жизнеопасных осложнений.

Практическая значимость работы:

Определен спектр возбудителей ИО у иммунокомпрометированных пациентов специализированного хирургического стационара федерального уровня, выявлены лидирующие патогены и установлена роль редко встречающихся микроорганизмов у онкологических пациентов и больных, перенесших ОТП. Мониторинг видовой структуры и профилей антибиотикорезистентности патогенов позволило выявить корреляцию между видовым составом микроорганизмов и нозологической формой заболевания для разработки стратегии микробиологической диагностики возбудителей ИО у иммунокомпрометированных больных. С целью оптимизации лечебной тактики и предупреждения развития жизнеопасных осложнений разработан и внедрен оригинальный алгоритм микробиологической диагностики.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена с использованием бактериологических, аналитических и статистических методов. Объектом исследования явился алгоритм организации бактериологических исследований клинического материала, полученного от иммунокомпрометированных больных. Предметом анализа были штаммы возбудителей ИО. Структура и логическая организация работы определены целью и задачами исследования и включают ряд этапов: выявление доминирующих патогенов, динамическую оценку антибиотикорезистентности лидирующих возбудителей, а также обоснование необходимости модернизации бактериологической лаборатории для организации локального микробиологического мониторинга и своевременной коррекции схем антибактериальной терапии. Ввод, статистическую обработку и анализ данных проводили с помощью программного пакета WHONET 5.4 (ВОЗ) и пакета программ Microsoft Office Excel 2007 для Windows 7.0. В работе использовали методы описательной статистики с оценкой значимости различий показателей с помощью t-критерия Стьюдента и точного критерия Фишера.

Положения, выносимые на защиту:

1. Спектр возбудителей инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных пациентов специализированного онкологического стационара федерального уровня включает представителей 54 родов и 139 видов бактерий и микромицетов, доля ассоциаций возбудителей достигает 30 %. Лидирующими патогенами являются *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* и *C. albicans*.

2. Уточнены особенности спектра возбудителей в зависимости от нозологической формы основного заболевания и его локализации: основными возбудителями инфекционных осложнений у онкологических больных были *E. coli* и *E. faecalis*, а у больных, перенесших ОТП, – *P. aeruginosa* и *C. albicans*. От больных раком почки чаще, чем от больных раком мочевого пузыря, выделялись представители рода *Streptococcus*.

3. Предложенный алгоритм, включающий дополнительное использование при первичном посеве оптимального набора хромогенных сред, современных бактериологических анализаторов и качественных критериев интерпретации результатов, позволил усовершенствовать схему бактериологического обследования иммунокомпрометированных пациентов и сдержать распространение резистентных штаммов микроорганизмов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Проведено комплексное микробиологическое исследование клинических образцов с использованием современных бактериологических анализаторов. О достоверности полученных результатов свидетельствует значительное количество наблюдений (исследовано 8100 клинических образца биоматериала от 3543 пациентов) специализированного онкологического хирургического стационара федерального уровня с различными формами ИО. Научные положения документированы таблицами, рисунками, диаграммами. На основании результатов проведенных исследований разработан алгоритм исследования образцов биологического материала с использованием современных микробиологических технологий, что позволило оптимизировать назначение адекватной рациональной антимикробной терапии.

Результаты работы представлены, доложены и обсуждены на VIII конгрессе стран Северо-Балтийского региона по инфекционным болезням “Well-known infections – the hottest features of diagnostics and treatment” (СПб, 2009), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инфекции и инфекционная безопасность в гематологии и службе крови» (СПб, 2010, 2012, 2014 гг.), научно-практических конференциях ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ «Принципы антибактериальной терапии с учётом микробиологического мониторинга в стационаре» (СПб, 2011, 2012, 2013 гг.), на заседании отделения Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов в С. Петербурге и Ленинградской области (СПб, 2014 г.), Всероссийской научно-практической конференции «Медицинская лабораторная диагностика: будущее и новации» (СПб, 2014г.).

Разработаны и внедрены в работу НИЦ и клиники военно-полевой хирургии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО

РФ (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, тел. (812) 329-71-57) рационализаторские предложения: «Способ количественной оценки бактериальной обсемененности отделяемых дыхательных путей» (рег. № 12267/6 от 09.11.2010 г.), «Способ количественной оценки бактериальной обсемененности венозного катетера» (рег. № 12947/8 от 29.11.2011г.), «Способ интерпретации результатов определения чувствительности клинически значимых изолятов бактерий» (рег. № 13760/9 от 13.11.2013г.), «Способ определения чувствительности клинически значимых изолятов бактерий» (рег. № 13761/9 от 13.11.2013 г.), «Способ выявления полирезистентных штаммов грамотрицательных бактерий» (рег. № 13762/9 от 13.11.2013 г.).

Результаты диссертационной работы внедрены и реализованы:

– в практической деятельности специалистов научно-исследовательской лаборатории (военной хирургии) НИЦ ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, тел. (812) 329-71-57) (акт реализации от 08.02.14 г.); ФГБУ «РНЦРХТ МЗ РФ (197758, Санкт-Петербург, ул. Ленинградская, д.70, тел. (812) 596-85-26) (акт реализации от 26.02.14 г.); ФГУЗ ВЦЭРМ им. А.М.Никифорова МЧС России (194044, Санкт-Петербург, ул. Оптиков, д.54, тел. (812) 339-39-39) (акт реализации от 15.01.2014).

– в системе последипломной подготовки врачей-специалистов на кафедре микробиологии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, тел. (812) 329-71-57) (акт реализации от 08.02.14 г.);

– при выполнении и подготовке отчета по теме инициативной научно-исследовательской работы 03.05.04.1012/0208 «Стрела» (2012 г.) и выполнении заказной научно-исследовательской работы 02.05.04.1315/0054 «Капкан» (2014 г.) в соответствии с планом работы ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ (акт реализации от 08.02.14 г.).

– при составлении информационного письма Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга «Алгоритм ускоренного бактериологического исследования с использованием хромогенных питательных сред» № 02/24-32/15-0-0 от 22.01.2015г.

Апробация диссертационной работы проведена на межкафедральном совещании кафедр военно-полевой хирургии, клинической биохимии и лабораторной диагностики, микробиологии и научно-исследовательского центра академии (протокол № 159/14 от 25.12.2014г.).

Организация и проведение диссертационного исследования одобрены Комитетом по вопросам этики при ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ и СР РФ (протокол № 6-12 от 15.06.2012 г.).

По материалам диссертации опубликовано 23 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных изданиях и журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для опубликования основных результатов диссертационных исследований.

Личное участие автора в получении результатов

Личное участие автора осуществлялось на всех этапах работы. Выполнено планирование, организация, проведение бактериологических исследований образцов клинического материала иммунокомпрометированных пациентов, сформулированы цель и задачи, определены объем и методы исследований, проведены анализ и обобщение полученных результатов, разработаны практические рекомендации для внедрения. Сформированы базы данных микробиологической лаборатории стационара для проведения мониторинга с последующим анализом полученной информации при помощи компьютерной программы WHONET 5.4 (ВОЗ). Проведен анализ резистентности лидирующих микроорганизмов к антибактериальным препаратам, применяемым в специализированном хирургическом стационаре федерального уровня. В работе сформулирован и разработан алгоритм микробиологического обследования иммунокомпрометированных пациентов в специализированном хирургическом стационаре федерального уровня. Статистическая обработка, анализ полученных данных и обобщение результатов исследований выполнены автором. Личный вклад автора в изучение литературы, сбор, обобщение, анализ, статистическую обработку материала, написание и оформление диссертации – 100%.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 126 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 174 источника, из них 81 отечественных и 93 зарубежных, одного приложения. Работа иллюстрирована 21 рисунками, 14 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении показана актуальность проблемы развития ИО у онкологических пациентов и больных, перенесших ОТП, и обоснована необходимость проведения в специализированном хирургическом стационаре федерального уровня локального микробиологического мониторинга на основе современной качественной микробиологической диагностики. Представлены степень разработанности темы, цель и задачи работы, методология и методы исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, степень достоверности, реализация результатов, личное участие автора в их получении, положения, выносимые на защиту, сведения об объеме и структуре диссертации.

В первой главе на основании анализа данных отечественных и зарубежных авторов освещены вопросы взаимосвязи состояния иммунной системы и развития ИО у онкологических больных и пациентов, перенесших ОТП. Представлены данные о спектре возбудителей и чувствительности к АМП, о различиях этих показателей в зависимости от локализации инфекционного процесса, а также об особенностях спектра у иммунокомпрометированных пациентов. Обсуждаются особенности проведения локального микробиологического мониторинга у пациентов с иммуносупрессией. Показано, что эффективность микробиологического сопровождения лечебного процесса может быть существенно

повышена путем включения в алгоритм бактериологического исследования современных технологий.

Во **второй главе** приведены материалы проделанной работы и методы, которые применялись для достижения поставленной цели. Работа выполнена на базе бактериологической лаборатории ФГБУ «РНЦРХТ» МЗ РФ. Отбор образцов клинического материала для бактериологического исследования проводили при строгом соблюдении правил асептики в соответствии с нормативными документами. Для исследования крови и других в норме стерильных жидкостей использовали автоматический анализатор Bact/Alert (bioMerieux, Франция). Посев клинического материала проводили количественным методом, используя питательный агар с 5 % кровью барана, хромогенную среду для подсчета микроорганизмов в моче и прямой идентификации «Уриселект агар» (Bio-Rad, Франция), Сабуро агар с хлорамфениколом (Bio-Rad, Франция), хромогенный агар для идентификации грибов рода *Candida* – «Brilliance Candida agar» (Oxoid, Великобритания). Пробы раневого отделяемого и отделяемого дыхательных путей дополнительно засеивали на желточно-солевой агар по Чистовичу и агар Шедлера (bioMerieux, Франция). Анаэробную среду создавали при помощи газогенерирующих пакетов (bioMerieux, Франция).

Клинически значимыми считали все случаи выделения микроорганизмов из проб крови, возбудителей, выделенных из мочи, оценивали в соответствии с критериями, представленными в литературе. Идентификацию выделенных культур микроорганизмов проводили общепринятыми методами с использованием идентификационных карт анализатора Vitek-2 (bioMerieux, Франция). При росте на хромогенной среде «Brilliance Candida agar» типичных колоний и обнаружении в мазках после инкубации ростковых трубок культуру идентифицировали как *C. albicans*. Окончательную дифференциацию проводили на анализаторе Vitek-2. Видовая идентификация грибов проходила за 15 часов.

В период с 2006 по 2012 гг. проведено бактериологическое исследование 8100 образцов биоматериалов, полученных от 3543 пациентов стационара, в том числе от 3429 онкологических больных и 114 пациентов, перенесших ОТП, было выделено 4033 штаммов возбудителей (таблица 1).

Таблица 1 – Объем проведенных исследований

образец клинического материала	Исследовано образцов		Выделено штаммов	
	абс.	%	абс.	%
моча	4031	49,77	1847	45,80
раневого отделяемого	2258	27,88	1489	36,92
кровь	882	10,89	277	6,87
отделяемое нижних дыхательных путей	686	8,47	354	8,78
фрагмент венозных катетеров	155	1,91	33	0,82
другое	88	1,09	33	0,82
Всего	8100	100,00	4033	100,00

Определение чувствительности бактерий к АМП проводили с помощью анализатора Vitek 2 (bioMérieux, Франция). Изучали чувствительность к ГПБ к бензилпенициллину, ампициллину, цiproфлоксацину, левофлоксацину, моксифлоксацину, оксациллину, эритромицину, клиндамицину, гентамицину, тетрациклину, ванкомицину, триметоприм/сульфаметоксазолу, линезолиду, рифампицину, фосфомицину, мупиноцину, нитрофурантоину, фузидиевой кислоте. Энтерококки исследовали также на чувствительность к гентамицину в концентрации 500 мкг/мл и стрептомицину в концентрации 1000 мкг/мл. Грамотрицательные бактерии (ГОб) исследовали на чувствительность к ампициллину, гентамицину, нетилмицину, амоксициллин/клавулановой кислоте, амикацину, азтреонаму, цефотаксиму, цефтазидиму, цефепиму, цефоперазону/сульбактаму, цiproфлоксацину, имипенему, меропенему, колистину, триметоприм/сульфаметоксазолу, фосфомицину, тетрациклину, нитрофурантоину, тайгетциклину. При необходимости проводили дополнительные исследования с помощью E-тестов на агаре Мюллера-Хинтон (биоМерье, Франция). В период с 2010 г. по 2012 г. при первичном посеве клинического материала использовали дополнительно хромогенные среды для выявления штаммов ГОб, устойчивых к цефалоспорином и карбапенемам («CHROMagar ESBL» и «CHROMagar KPC», DRG, Франция). Полученные результаты вносили в программу «WHONET 5.4» (ВОЗ), анализ данных проводили на основании критериев интерпретации результатов определения чувствительности Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), а с 2011 г. – критериев интерпретации The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST).

Молекулярно-генетические исследования проводили на базе НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера совместно с научным сотрудником к.м.н. С.А. Егоровой. Исследовали 21 штамм энтеробактерий, выделенных из образцов клинического материала. Детекцию генов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) семейства CTX-M проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием праймеров и флуоресцентно-меченых олигонуклеотидных зондов для генетических групп CTX-M-1, CTX-M-2, CTX-M-9, CTX-M-8/25. Для выявления генов приобретенных карбапенемаз методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени использовали наборы реагентов ФБУН ЦНИИ эпидемиологии: «АмплиСенс[®] MBL» (для детекции генов карбапенемаз групп VIM, IMP и NDM) и «АмплиСенс[®] MDR KPC/OXA-48-FL» (для детекции генов карбапенемаз групп KPC и OXA-48). ПЦР в режиме реального времени проводили на амплификаторе с системой оптической детекции CFX 96 (BioRad, США).

Внешний контроль проводили путем ежегодного участия в программах контроля качества Федеральной системы внешней оценки контроля качества клинических лабораторных исследований МЗ РФ. Для внутреннего контроля качества определения чувствительности в лаборатории использовали контрольные штаммы микроорганизмов Американской коллекции типовых культур (ATCC). Все используемые штаммы имели соответствующую документацию, содержащую характеристику штаммов.

В 3 главе показано, что в период исследования микробный пейзаж стационара формировался в основном за счет возбудителей ИМВП и инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ) пациентов хирургических отделений. При этом из 30 % исследованных образцов клинического материала микроорганизмы были выделены в виде ассоциаций. Использование при первичном посеве хромогенной среды позволило уже через 18 часов качественно и количественно оценить их состав. Среди выделенных изолятов преобладали ГОБ (n=2254; 55,89 %), на долю грамположительных бактерий (ГПБ) пришлось 33,99 % (1371 штамма), микромицетов – 9,92 % (400 изолятов). При сопоставлении значений удельного веса основных групп возбудителей было установлено, что доля ГОБ достоверно превышала долю ГПБ и микромицетов во всех видах исследованного материала ($p < 0,05$). Микромицеты выделялись из всех видов исследованных материалов, но наиболее высоким их удельный вес был при исследовании фрагментов удаленных венозных катетеров ($21,21 \pm 14,23$ %) и крови ($17,69 \pm 4,59$ %). Соотношение доли бактерий и грибов динамично изменялось. Отмечалось снижение удельного веса ГОБ ($y = -2,39 + 65,64x$; $R^2 = 0,53$), связанное с постоянным сокращением удельного веса энтеробактерий ($y = -3,07 + 54,53x$; $R^2 = 0,88$). За период проведения исследования из клинического материала пациентов стационара наиболее часто выделялись пять патогенов: *E. coli* (n=710; 17,8 %), *K. pneumoniae* (n=400; 9,9 %), *E. faecalis* (n=339; 9,9 %), *P. aeruginosa* (n=315; 7,8 %) и *C. albicans* (n=248; 6,14%). Многочисленными были также штаммы *E. faecium*, *E. cloacae*, *S. epidermidis*, *S. aureus* и *A. baumannii*. На долю представителей этих видов пришлось 71,86 % всех выделенных возбудителей, а клиническое значение лидирующих возбудителей различалось в зависимости от вида образца. Полный спектр возбудителей включал в себя представителей 54 родов и 139 видов. Так, среди ГОБ семейства *Enterobacteriaceae* были идентифицированы представители 17 родов, преобладали бактерии рода *Escherichia* (n=710), *Klebsiella* (n=457), *Enterobacter* (n=240), а также представители родов *Proteus*, *Citrobacter*, *Morganella*, *Serratia*, *Providencia*, *Raoultella*, *Pantoea*, *Pasteurella*, *Ewingella*, *Kluuyvera*, *Yokenella*. Среди представителей 14 родов ГПБ, преобладали бактерии рода *Enterococcus* (n=648) и *Staphylococcus* (n=542), но были выделены также представители родов *Streptococcus*, *Kocuria*, *Aerococcus*, *Atopobium*, *Micrococcus* и *Arcanobacterium*. Среди неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ) были идентифицированы представители 13 родов, преобладали бактерии рода *Pseudomonas* (n=323), *Acinetobacter* (n=130), *Stenotrophomonas* (n=323). Кроме того, были выделены бактерии родов *Sphingomonas*, *Burkholderia*, *Aeromonas*, *Alcaligenes*, *Rhizobium*, *Brevundimonas*, *Achromobacter*, *Actinobacillus*, *Chryseomonas*, *Sphingobacterium*. Доля анаэробных бактерий в спектре выделенных возбудителей не превышала 1 %. Среди штаммов микромицетов возбудителями инфекций в 97,2 % случаев были 6 видов – *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* и *T. asahii*. Среди реже встречающихся можно отметить *C. ciferrii*, *C. famata*, *C. lipolytica*, *T. haemulonii*, *M. furfur*. Высокий риск участия микромицет в развитии ИО дал основание использовать хромогенную среду для быстрого выделения и идентификации видов *Candida* spp.

В 4 главе дано обоснование дифференцированного подхода к диагностике возбудителей ИО у иммунокомпрометированных пациентов. Было установлено, что у пациентов хирургических и терапевтических отделений наиболее частым ИО с этиологически расшифрованным диагнозом были ИМВП, а у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) – раневая инфекция. Доля возбудителей бактериемии среди штаммов, выделенных от пациентов ОРИТ, превышала этот показатель для пациентов отделений хирургического и терапевтических отделений ($p < 0,05$). Выделение патогенов при посеве фрагментов катетеров чаще отмечалось у пациентов ОРИТ, чем у пациентов терапевтических отделений ($p < 0,05$). Различался и спектр выделенных патогенов (рисунок 1).

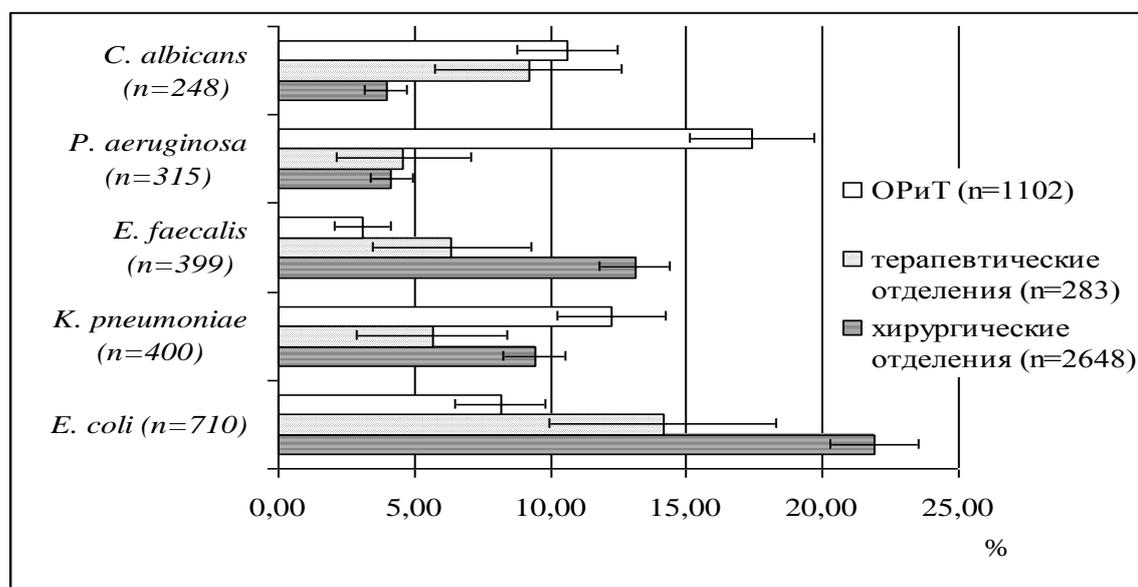


Рисунок 1 – Сравнительная характеристика удельного веса лидирующих возбудителей инфекционных осложнений у пациентов разных отделений стационара в 2006 – 2012 гг.

Доля ГОБ была наименьшей у пациентов отделений терапевтического профиля (n=123, 43,46 %), чем у пациентов других отделений ($p < 0,05$) и не различалась у пациентов хирургических отделений и ОРИТ, доля ГПБ была наименьшей у пациентов ОРИТ ($p < 0,05$). В то же время доля микромицетов не различалась у пациентов терапевтических отделений и ОРИТ, а у пациентов хирургических отделений была достоверно ниже ($p < 0,05$). ГПБ достоверно чаще встречались у онкологических больных, а микромицеты – у лиц, перенесших ОТП (таблица 2). У онкологических больных в число лидеров вошли *E. coli*, *E. faecalis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *C. albicans*, на долю которых пришлось 51,41 %. В то же время от больных, перенесших ОТП, чаще выделялись *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* и *C. glabrata*, на долю которых пришлось 71,69 %. При этом различия этиологической значимости лидирующих возбудителей ИО были достоверными ($< 0,05$). Было установлено, что у пациентов, перенесших ОТП, чаще, чем у онкологических больных, отмечались

Таблица 2 – Удельный вес возбудителей разных таксономических групп, выделенных от онкологических больных и пациентов, перенесших ОТП

Группы возбудителей	Число выделенных штаммов				t	p
	Онкологические больные (n=3429)		Пациенты, перенесшие ОТП (n=114)			
	абс.	%	абс.	%		
ГПБ	1344	34,76*	27	16,27	5,43	<0,001
ГОб	2161	55,88	93	56,02	0,03	>0,05
микровицеты	354	9,15	46	27,71*	6,23	<0,001
всего микроорганизмов	3867	100,00	166	100		

Примечание: * – достоверно более высокий показатель

бактериемия ($p < 0,001$) и инфекции дыхательных путей (ИДП) ($p < 0,01$), а у онкологических больных, напротив, – ИМВП ($p < 0,001$).

Наиболее часто на бактериологическое исследование направлялись пробы мочи, что указывает на актуальность уроинфекций для обследованных нами пациентов специализированного хирургического стационара, поэтому представляло интерес провести анализ микробного спектра возбудителей уроинфекций. Основными возбудителями ИМВП у обследованных пациентов были *E. coli* (20,79 %), *E. faecalis* (16,78 %), *K. pneumoniae* (9,53 %), *S. epidermidis* (5,63 %), *E. cloacae* (4,39 %), *P. aeruginosa* (3,79 %) и *E. faecium* (3,63 %). Спектр возбудителей ИМВП пациентов стационара имел свои особенности. Так, среди лидирующих возбудителей отсутствовали *S. saprophyticus*, но часто встречались *S. epidermidis* и *E. faecium*. Из микровицетов встречались не только *C. albicans*, но и *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. lambica*, а также представители рода *Trichosporon*. Из представителей рода *Enterococcus* были выделены не только *E. faecalis* и *E. faecium*, но и *E. avium*, *E. durans*, *E. hirae*, *E. raffinosus*, *E. gallinarum* и *E. casseliflavus*, которые редко встречаются в клинических образцах человека, но в последнее время описаны как возбудители инфекций различной локализации у пациентов с иммуносупрессией. При исследовании проб мочи 509 пациентов с опухолями мочевыводящих путей разной локализации было установлено, что при опухолях почек ГОб и ГПБ выделялись с равной частотой, тогда как при опухолях простаты и мочевого пузыря значительно повышалась вероятность участия в инфекционном процессе ГОб (рисунок 2). Среди представителей группы НГОБ у пациентов, страдающих раком мочевого пузыря и простаты, чаще встречалась *P. aeruginosa* и *S. maltophilia*, причем последний – чаще при раке мочевого пузыря, чем при раке простаты ($p < 0,05$). При раке почки НГОБ практически не встречались. От больных раком почки чаще, чем от больных раком мочевого пузыря (РМП), выделялись представители рода *Streptococcus* ($p < 0,05$). У больных раком простаты (РПр) эта группа микроорганизмов не встречалась. Если у больных РПМ идентифицировались стрептококки семи видов, то от больных раком почки (РП) – только *S. agalactiae*.

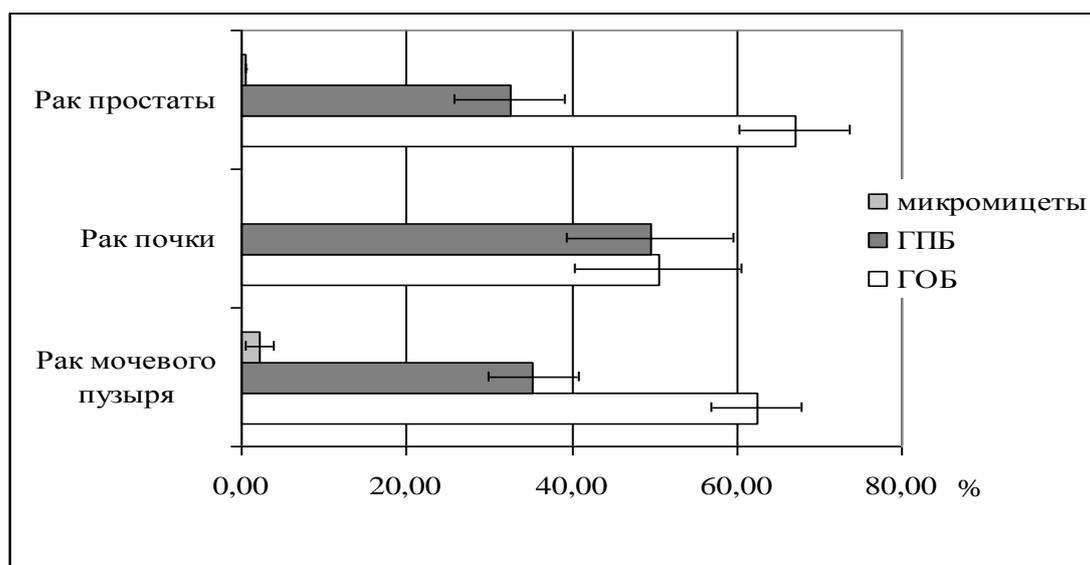


Рисунок 2 – Соотношение количества выделенных ГПБ, ГОБ и микромицетов при различной локализации опухолей мочевыводящих путей

В 5 главе разработан алгоритм бактериологического исследования образцов клинического материала в зависимости от нозологической формы заболевания. Важным фактором повышения эффективности АМТ у иммунокомпрометированных больных является сокращение срока назначения рациональной АМТ. С этой целью мы использовали при первичном посеве набор дополнительных питательных сред, что позволило уже через 18 часов вместо 48-72 часов при классической методике посева определить качественный и количественный состав микрофлоры клинического образца, идентифицировать ряд возбудителей до вида и выявить присутствие ГОБ, устойчивых к бета-лактамам.

По полученным нами данным, доля микромицетов была максимальной у больных, перенесших ОТП. Так, доля *S. albicans* достигала 26,47 %, а *S. non-albicans* – 14,71 % от числа всех гемокультур, полученных от пациентов этой группы и превышала показатели онкологических больных ($p < 0,05$). Эти результаты дали основания для включения в алгоритм исследования хромогенной среды для быстрого выявления грибов, что позволило уже через 18 часов вместо 72-96 часов при классической методике посева выявить наличие в образце *S. albicans* и *S. non-albicans*.

Было установлено, что при РМП и РП, в отличие от РПр, важную этиологическую роль играют ГПБ рода *Streptococcus*, причем из мочи больных РП выделяются только штаммы *S. agalactiae*. Для быстрого выявления и идентификации этого возбудителя мы включили в алгоритм исследования образцов мочи больных РП хромогенную среду для выявления *S. agalactiae*.

В 6 главе освещены вопросы изучения антибиотикорезистентности лидирующих возбудителей. Учет полученных результатов с помощью программы WHONET-4 с внесенными нами дополнениями позволили выявить основные тенденции изменения устойчивости основных возбудителей к антимикробным препаратам и особенности спектра чувствительности ведущих патогенов у пациентов отделений разного профиля. Использование экспертной системы по-

зволило предположить, что устойчивость к бета-лактамам антибиотикам была связана с наличием БЛРС, а доля изолятов *K. pneumoniae* – продуцентов БЛРС превышала 70 %, что подтверждает опасность циркуляции данных возбудителей в стационаре. Это явилось основанием для проведения дополнительных исследований. При первичном посеве образцов клинического материала на среду «CHROMagar ESB/L» был выявлен рост 21 штамма энтеробактерий, в том числе 2 штаммов *E.coli*, 1 штамма *E. cloacae*, 18 штаммов *K. pneumoniae*. Один из штаммов *K. pneumoniae* вырос также на среде «CHROMagar KPC». При определении чувствительности этих штаммов и интерпретации результатов с помощью экспертной системы Vitek-2 было выявлено наличие БЛРС, а у одного штамма *K. pneumoniae* – продукция карбапенемазы, предположительно ОХА-48. Молекулярно-генетические исследования подтвердили наличие у исследованных штаммов фермента СТХ-М1, а у штамма *K. pneumoniae*, выросшего также на среде «CHROMagar KPC», – карбапенемазы генетической группы ОХА-48. Кроме того, у одного из штаммов *K. pneumoniae* – продуцента фермента СТХ-М1 был обнаружен также фермент генетической группы СТХ-М9. Таким образом, использование хромогенных сред позволило в течение 18 часов выявить энтеробактерии, устойчивые к цефалоспорином и карбапенемам из-за продукции специфических ферментов, расширить спектр АМП, которые не могут быть рекомендованы для лечения пациента, инфицированного полирезистентным штаммом, и выбрать препарат на основании более точных и объективных критериев интерпретации результатов. В случае несвоевременного выявления полирезистентных клонов они могли получить преимущество для размножения под действием неадекватной антибактериальной терапии. Таким образом, применение при первичном посеве хромогенных сред для выявления ГОБ, устойчивых к цефалоспорином и карбапенемам, позволило определить эти штаммы в течение 18 часов и ускорить назначение адекватной антибактериальной терапии.

Разработка и внедрение в практическую деятельность оптимизированного алгоритма исследования образцов клинического материала иммунокомпрометированных больных способствовали развитию установленных нами благоприятных тенденций снижения устойчивости лидирующих возбудителей к АМП. По результатам исследования были определены наиболее эффективные антибактериальные препараты для своевременной коррекции рекомендаций по эмпирической терапии ИО, связанных с лидирующими возбудителями, у пациентов ОРИТ, а также отделений хирургического и терапевтического профиля.

Заключение содержит обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы исследования. Целенаправленное использование хромогенных сред и современного лабораторного оборудования, а также полученные с их помощью результаты послужили основанием для разработки рекомендаций по оптимизации алгоритма бактериологического обследования иммунокомпрометированных больных, находящихся на лечении в профильном стационаре регионального уровня. Полученные нами результаты дали основание уточнить направления оптимизации деятельности бактериологической лаборатории.

Выводы:

1. Микробный пейзаж возбудителей инфекционных осложнений пациентов специализированного онкологического стационара федерального уровня включал представителей 54 родов и 139 видов бактерий и микромицетов и в 45,8 % случаев формировался за счет уропатогенов, в том числе *E. coli* (17,8 %), *K. pneumoniae* (9,9 %), *E. faecalis* (9,9 %), *P. aeruginosa* (7,8 %), *C. albicans* (6,1 %). Удельный вес *E. coli* и *E. faecalis* был более высоким у пациентов хирургических отделений, чем терапевтических ($p < 0,05$), *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* чаще встречались в спектре возбудителей инфекционных осложнений пациентов ОРИТ ($p < 0,05$).

2. Выявленные особенности спектра возбудителей позволяют расширить область применения хромогенной неселективной среды для изолирования и подсчета микроорганизмов из мочевого тракта и использовать ее для первичного посева разных образцов клинического материала, что ускоряет оценку качественного и количественного состава ассоциаций патогенов и видовую идентификацию.

3. Удельный вес лидирующих возбудителей различался у пациентов с иммунодефицитом разного происхождения: от онкологических больных чаще выделялись *E. coli* и *E. faecalis* ($p < 0,01$), а от больных, перенесших трансплантацию печени, – *P. aeruginosa* и *C. albicans* ($p < 0,001$), что обусловило необходимость применения для этой группы пациентов скрининговой хромогенной среды для выделения грибов рода *Candida*

4. От больных раком почки чаще (9,09 %), чем от больных РМП (3,18 %), выделялись представители рода *Streptococcus* ($p < 0,05$), причем от больных РП – только *Streptococcus agalactiae*. Для быстрого его выявления при посеве мочи больных с раком почек необходимо использование скрининговой хромогенной среды для выделения *S. agalactiae*.

5. Разработка клинически обоснованного алгоритма первичного посева клинического материала, включающая применение хромогенных сред, использование преимуществ бактериологических анализаторов и дифференцированного подхода к пациентам с различными нозологическими формами заболевания позволила предотвратить селекцию возбудителей и сдержать распространение резистентных штаммов микроорганизмов в специализированном онкологическом стационаре федерального уровня.

6. Удельный вес ГОБ в динамике наблюдения постепенно сокращался от 59,3 % в 2006 г. до 42,91 % в 2012 г., что было вызвано постоянным сокращением удельного веса энтеробактерий ($p < 0,05$), отмечалась тенденция к возрастанию роли ГПБ. Удельный вес микромицетов колебался на уровне 10 %.

7. Выявлены выраженные годовые колебания уровня резистентности изолятов энтеробактерий и значимое сокращение доли резистентных штаммов к антимикробным препаратам разных классов. Штаммы *E. coli* и *K. pneumoniae* сохраняли высокую чувствительность к препаратам группы карбапенемов, амикацину и цефоперазону/сульбактаму. Использование хромогенных сред для выявления штаммов ГОБ, устойчивых к цефалоспорином и карбапенемам позво-

лило определить их наличие через 18 ч после первичного посева и снизить риск селекции устойчивых штаммов.

Практические рекомендации:

1. Руководству и администрации специализированных хирургических стационаров:

- внедрять современные технологии микробиологической диагностики возбудителей ИО у иммунокомпрометированных пациентов;
- рекомендовать к внедрению в рутинную практику микробиологической лаборатории специализированных хирургических стационаров комплекс оперативных бактериологических скрининговых методов.

2. Клиническому микробиологу:

- применять оптимизированную схему первичного посева клинического материала с использованием хромогенных сред и дифференцированный подход к ускоренной бактериологической диагностике;
- использовать клинически обоснованный алгоритм микробиологической диагностики ИО в специализированном хирургическом стационаре по лечению иммунокомпрометированных больных.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Данные многолетних исследований показывают актуальность и значимость результатов локального микробиологического мониторинга для иммунокомпрометированных пациентов специализированного стационара. Включение хромогенных сред, данных экспертной системы бактериологических анализаторов и коррекция результатов определения чувствительности к АМП с помощью данных EUCAST способствуют оптимизации рекомендаций по лечению ИО у пациентов с вторичным иммунодефицитом. Выявление спектра лидирующих возбудителей, в том числе в зависимости от нозологической формы заболевания, вызвавшего развитие вторичного иммунодефицита, и вида получаемого лечения дают основание для совершенствования схем рациональной антимикробной терапии. Продолжение исследований должно быть направлено на внедрение экспресс-методов диагностики возбудителей ИО у иммунокомпрометированных пациентов, определение клинической значимости и механизмов антибиотикорезистентности возбудителей, в том числе редко встречающихся.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

Статьи в научных журналах и изданиях, входящих в перечень российских научных журналов для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

1. Полухина, О.В. Частота развития и свойства возбудителей инфекционных осложнений у пациентов, перенесших ортотопическую трансплантацию печени / О.В. Полухина, Д.А. Гранов, Т.Н. Суборова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. – Т. XIV, № 4. – С. 27–32.

2. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России. Результаты исследования “Дармис” (2010-2011г.) / Палагин И.С., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С., Гринев А.В., Шевелев А.Н., Дехнич А.В., Агапова Е.Д., Анкирская

А.С., Галеева О.П., Гудкова Л.В., Гуменецкий Д.В., Жестков А.В., Коган М.И., Малев И.В., Москвитина Е.Н., Мултых И.Г., Никольская И.Г., Ортенберг Э.А., Полухина О.В., Розанова С.М., Савичева А.М., Скальский С.В., Татарина О.В., Трапезникова Б.В., Хасанова С.Г. // Клинич. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2012. – Т.14, №4. – С.280–302.

3. Полухина, О.В. Спектр возбудителей бактериемии у пациентов с иммунодефицитными состояниями различного происхождения / О.В. Полухина, Т.Н. Суборова, А.А. Кузин, А.Н. Петров, В.В. Осовских, Д.А. Гранов, В.В. Пилипенко // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т.4, №1. – С.43–48.

Научные издания, статьи, тезисы докладов и статей

4. Полухина, О.В. Опыт использования автоматического анализатора Vitek-32 в бактериологической лаборатории лечебного учреждения / О.В. Полухина // Современные проблемы медицинской микробиологии: мат. Всерос. научн. конф. – СПб., 2007. – С. 97–101.

5. Полухина, О.В. Характеристика госпитальных штаммов *E. coli*, продуцирующих В-лактамазы, в Санкт-Петербурге / М.А.Макарова, Л.А. Кафтырева, П.Н. Попенко, О.В. Полухина, М.И.Любушкина, М.Ф. Пясецкая, С.А. Егорова // Проблемы современной эпидемиологии. Перспективные средства и методы лабораторной диагностики и профилактики актуальных инфекций: труды Всерос. науч. конф. – СПб., 2009. – С. 21.

6. Полухина, О.В. Резистентность к антимикробным препаратам клинически значимых штаммов *Klebsiella spp.*, выделенных в 2008 г. в стационарах Санкт-Петербурга / М.А.Макарова, Л.А. Кафтырева, П.Н. Попенко, О.В. Полухина, М.И.Любушкина, М.Ф. Пясецкая, С.А. Егорова // Проблемы современной эпидемиологии. Перспективные средства и методы лабораторной диагностики актуальных инфекций: труды Всерос. науч. конф. – СПб., 2009. – С. 21.

7. Полухина, О.В. Участие микромицетов в развитии инфекционного процесса в гепато-билиарной системе онкологических больных / О.В. Полухина, Т.Н. Суборова // Проблемы современной эпидемиологии. Перспективные средства и методы лабораторной диагностики и профилактики актуальных инфекций: труды Всерос. науч. конф. – СПб., 2009. – С. 301-302.

8. *Klebsiella pneumoniae* producing extended – spectrum beta-lactamases in the hospitals of St. Petersburg / S.A.Egorova, B.Olsson-Liljequist, A.Brolund, L. Gezelius, K. Tegmark Wisell, I.Popenko, M. Lubushkina, M. Piasetskaya, O.V. Polushina, L.Kaftyreva // Well-known infections – the hottest features of diagnostics and treatment: abstracts of VIII Nordic-Baltic Congress on Infectious Diseases. – СПб., 2009. – P. 24.

9. *Escherichia coli* producing extended-spectrum beta-lactamases in the hospitals of St. Petersburg / M Makarova, B.Olsson-Liljequist, A.Brolund, L. Gezelius, K. Tegmark Wisell, M. Lubushkina, O.V. Polushina, M. Piasetskaya // Well-known infections – the hottest features of diagnostics and treatment: abstracts of VIII Nordic-Baltic Congress on Infectious Diseases. – СПб., 2009. – P. 24.

10. Susceptibility of *Acinetobacter spp.* isolates from patients in St. Petersburg hospitals / Suborova T.N., Ogarkov P.I., Kolosovskaya E.N., Kuzin A.A., Polushina

O.V., Rasumova D.V., Maryina M.G., Svistunov S.A. // Well-known infections – the hottest features of diagnostics and treatment: abstracts of VIII Nordic-Baltic Congress on Infectious Diseases. – СПб., 2009. – P. 70.

11. Полухина, О.В. Цефотаксимазы СТХ-М у штаммов энтеробактерий, выделенных в Санкт-Петербурге из различного клинического материала / Л.А. Кафтырева, М.А.Макарова, П.Н. Попенко, О.В. Полухина, М.И.Любушкина, М.Ф. Пясецкая, С.А. Егорова // XI Международный конгресс МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии: тезисы докл. – М.: Клинич. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2009. – Т.11, №2 – С.18 (приложение).

12. Полухина, О.В. Спектр микромицетов - возбудителей инфекционного процесса у онкологических больных с механической желтухой / О.В. Полухина, Т.Н. Суборова // VIII Всерос. конф. Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям: тезисы докл. – СПб.: Инфекции в хирургии. – 2010. – Том 8, № 1. – С. 33.

13. Полухина, О.В. Характеристика бактерий рода *Acinetobacter* выделенных от пациентов медицинских стационаров Санкт-Петербурга / Т.Н. Суборова, А.А. Кузин, П.И. Огарков, С.А. Свистунов, Е.Н. Колосовская, М.Г. Дарьина, О.В. Полухина, Д.В. Разумова // VIII Всерос. конф. Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям: тезисы докл. – СПб.: Инфекции в хирургии. – 2010. – Том 8, № 1. – С. 43.

14. Полухина, О.В. Этиология уроинфекций в онкологическом стационаре / О.В. Полухина, А.А. Прошин, М.В. Смолиговец, Т.Н. Суборова // Инфекционные осложнения при иммунодепрессиях: тезисы докл. Всерос. научно-практ. конф.– СПб.: Вестник гематологии. – 2010.–Т.VI, №1. – С. 57–58.

15. Полухина, О.В. Некоторые особенности этиологии уроинфекций в онкологическом стационаре / О.В. Полухина, В.В.Осовских, В.В.Метелев, Т.Н.Суборова // Достижения науки и практики в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия вооруженных сил Российской Федерации: труды третьего съезда военных врачей медико-профилактического профиля ВО РФ. – СПб., 2010. – С. 142.

16. Полухина, О.В. Выделение штамма *K. pneumoniae*, устойчивого к карбапенемам, от пациента с уроинфекцией / О.В. Полухина, В.В. Осовских, В.В. Метелев, Т.Н. Суборова // Достижения науки и практики в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия вооруженных сил Российской Федерации: труды третьего съезда военных врачей медико- проф. профиля ВО РФ (Санкт-Петербург, 8-10 декабря 2010 г.). – СПб. 2010. – 352 с. – С. 143.

17. Характеристика возбудителей гнойно-септических инфекций / Егорова С.А., Макарова М.А., Кафтырева Л.А., Колосовская Е.Н., Дарьина М.Г., Попенко Л.Н., Любушкина М.И., Пясецкая М.Ф., Коноваленко И.Б., Оксема Е.В., Скоробогатова Н.В., Полухина О. В., Смирнова М.В.// Достижения науки и практики в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия ВС РФ: труды третьего съезда военных врачей медико – проф. профиля ВО РФ (СПб., 8-10 декабря 2010 г.). – СПб. 2010. – 352 с. – С. 146.

18. Полухина, О.В. Роль микромицетов в этиологии инфекционных осложнений у хирургических пациентов с иммунодефицитом различного проис-

хождения / В.В. Осовских, О.В.Полухина, Н.В. Борисенко, Т.Н. Суборова // Всерос. научно-практ. конф. по медицинской микологии (XIV Кашкинские чтения): тезисы докл. – СПб.: Проблемы медицинской микологии. – 2011. – Т. 13, №2. – С. 98.

19. Полухина, О.В. Использование хромогенной среды «уриселект» для количественной оценки бактериальной обсемененности отделяемых дыхательных путей / О.В. Полухина, Д.В. Разумова, С.А. Свистунов, Н.В. Борисенко, Т.Н. Суборова, О.П. Сидельникова // Усовершенствование способов и аппаратуры, применяемых в учебном процессе, медико-биологических исследованиях и клинической практике: Сборник изобретений и рац. предложений. Выпуск 42. – СПб: ВМедА, 2011. – С.120-121.

20. Полухина, О.В. Особенности спектра возбудителей бактериемии у больных с вторичным иммунодефицитом разного происхождения / О.В. Полухина, А.В. Саламатов, В.В. Метелев, В.В. Осовских, М.Д. Жаворонкова, Т.Н. Суборова // Инфекции и инфекционная безопасность в гематологии и службе крови : материалы Всерос. научно-практ. конф. с межд. участием, посв. 70-летию лаб. бактериологии Рос. НИИ гематологии и трансфузиологии. – СПб.: Вестник гематологии. – 2012. – Т. VIII, №1. – С. 70-71.

21. Полухина, О.В. Госпитальные штаммы в роли возбудителей бактериемии у иммунокомпрометированных больных / Т.Н. Суборова, О.В. Полухина, А.А. Кузин, С.А. Свистунов, А.В. Денисов, А.К. Юркин // Отечественная эпидемиология в XXI веке: приоритетные направления развития и новые технологии в диагностике и профилактике болезней человека: труды Всерос. научн. конф. – СПб., 2012. – С. 107.

22. Полухина, О.В. Частота развития и спектр возбудителей ранних инфекционных осложнений у больных, перенесших трансплантацию печени / О.В. Полухина, Т.Н. Суборова, В.В. Осовских // Итоги и перспективы обеспечения эпидемиологического благополучия населения РФ: мат. X Съезда Всерос. научно-практ. общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. – М.: Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т. 2, №1–2. – С. 314.

23. Полухина, О.В. Сравнительная характеристика методов применения селективных агаровых сред и ПЦР для выявления энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра и металлобеталактамазы / О.В. Полухина, Т.Н. Суборова, С.А. Егорова, М.А.Макарова // Проблемы медицинской микологии. – 2014. – Т. 16, №2. – тезисы докл. научно-практ. конф. по медицинской микробиологии и клинической микологии (XVII Кашкинские чтения, 9-11 июня 2014). – 156 с. – С. 115-116.