

Organization of microbiologic monitoring in epidemiologic surveillance of community-acquired pneumonia

O. V. Kovalishena, *A. S. Blagonravova, O. A. Chubukova

Department of Epidemiology, Nizhniy Novgorod State Medical Academy, Nizhniy Novgorod, Russia

*Corresponding author: a.blagonravova@mail.ru. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

The article deals with the results of the microbiological monitoring during the observation of the patients with community-acquired pneumonia, who have been admitted to a hospital therapeutic department. The quantitative criteria for assessing the etiological significance of microorganisms isolated from sputum have been proposed. The microbial landscape in the presence of community-acquired pneumonia have been studied, the prevalence of the fungi of the genera *Candida*, *Streptococcus spp.* and *Staphylococcus spp.* have been found. The differences in the etiological structure of pneumonia caused by monocultures and the microbial associations have been identified. The microbial associations including 2 to 4 microorganisms have been examined. While evaluating the susceptibility of pathogens to antibiotics a high proportion of multi-drug resistant strains has been established. The fact that the microbial associations demonstrate a higher prevalence of antibiotic resistance compared to monocultures has been proved. So, it has been established that the microbial associations manifest a greater stability and a higher resistance to the disinfectants compared to the single-associant microbes that form these associations. We have proved the efficacy of the microbiological monitoring organized along with the observation of patients according to the developed parameters. The ways of improving the microbiological monitoring system for epidemiological surveillance of community-acquired pneumonia have been suggested.

Key words: community-acquired pneumonia, microbiological monitoring, surveillance.

Организация микробиологического мониторинга при эпидемиологическом надзоре за внебольничными пневмониями

Введение

Необходимость совершенствования эпидемиологического надзора за внебольничными пневмониями (ВП) обусловлена высокой медико-социальной значимостью данной патологии [1, 2, 3, 4]. Число взрослых больных пневмонией в год в 5 ведущих европейских странах превышает 3 млн. случаев, в США эта цифра составляет 5 млн., причем 1,2 млн. нуждается в госпитализации, и из них 60 тыс. умирает. Согласно данным официальной статистики, в России заболеваемость пневмонией взрослых в 2006-2010 гг. колебалась от 344,0 до 403,4 случаев на 100 тыс. населения. В стационарах Нижегородской области заболеваемость внебольничными пневмониями составляет, в среднем, $143 \pm 9,7$ на 1000 пациентов, госпитализированных в терапевтические отделения, а удельный вес пациентов с диагнозом «внебольничная пневмония» среди всех госпитализированных больных колеблется от $7,6 \pm 1,7\%$ до $16,7 \pm 1,6\%$ [5]. Актуальность и значимость ВП требовали внедрения учета и регистрации этой нозологической формы на государственном уровне, в связи с чем с 2011 года информация о заболеваемости пневмонией учитывается в Форме №1 и №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных инфекциях» (Приказ Росстата «Об утверждении формы N 482 от 31.12.2010).

Современные отечественные и международные руководства по лечению пневмоний подчеркивают необходимость установления этиологического диагноза, что существенно повышает требования к уровню лабораторного обследования больных. Несмотря на достижения медицинской науки, диагностика, этиологическая расшифровка, лечение и регистрация пневмоний до настоящего времени представляют определенные трудности [2, 3, 6, 7, 8, 9]. Сложности постановки этиологического

диагноза в значительной степени определяются отсутствием универсального информативного субстрата для обнаружения возбудителей внебольничной пневмонии.

Традиционно этиологическая расшифровка ограничивается микробиологическими исследованиями мокроты. Однако их диагностическая ценность «сдерживается» следующими обстоятельствами:

- примерно у 30% больных пневмонией кашель имеет непродуктивный характер;
- выделение культуры возбудителя из мокроты возможно не ранее, чем через 48 часов от момента ее забора;
- ряд пневмотропных возбудителей принципиально не может быть выделен из мокроты при использовании стандартного набора питательных сред, прежде всего, это касается факультативных и облигатных внутриклеточных возбудителей (*M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *L. pneumophila*);
- трудности в разграничении «резидентных» и патогенных микроорганизмов, колонизирующих дыхательные пути;
- для полноценного микробиологического исследования пригодны лишь образцы мокроты, содержащие менее 10 клеток плоского эпителия и более 25 лейкоцитов в поле зрения микроскопа (при $\times 100$);
- результативность микробиологического исследования существенно снижается у «предлеченных» больных, т.е. у получавших антибактериальные препараты до момента забора мокроты.

Таким образом, внебольничные пневмонии имеют следующие особенности, которые необходимо учитывать при проведении микробиологического мониторинга:

- полиэтиологичность заболевания,

- различие в механизмах развития внебольничных пневмоний в зависимости от этиологического агента и условий заражения,
- разнообразие свойств возбудителей, выделенных у пациентов, в том числе чувствительности к антибиотикам,
- сложность лабораторной диагностики, связанной с выделением микроорганизмов и интерпретацией полученных результатов с целью установления возбудителей внебольничной пневмонии.

Целью данного исследования является совершенствование микробиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за внебольничными пневмониями.

Материал и методы

Для этиологической расшифровки пневмоний и характеристики выделенных микроорганизмов организован микробиологический мониторинг в рамках проспективного наблюдения за госпитализированными в профильные (терапевтические, пульмонологические, торакальные) отделения пациентами. Материалом для микробиологических исследований, в основном, являлась мокрота, значительно реже – промывные воды бронхов, аспират трахеобронхиального дерева и др. клинический материал, рекомендуемый для выявления возбудителей пневмоний, что связано с чрезвычайно редким назначением соответствующих процедур (бронхо-альвеолярный лаваж и т.п.), не входящих в стандарт обследования пациентов с пневмонией.

Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости пневмониями госпитализированных пациентов проводился по стандартным методикам в 6 профильных отделениях 4-х стационаров Нижегородской области за период 2008-2011 гг., на основании 5221 историй болезней пациентов, из них – 769 историй болезней пациентов с диагнозом «пневмония». Углубленное проспективное эпидемиологическое наблюдение осуществлялось за пациентами с пневмониями 6 отделений 4 стационаров на протяжении 16 месяцев (174 взрослых пациента с пневмонией) по специально разработанным параметрам.

Микробиологические методы исследования включали методы выделения и идентификации аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов – стандартные бактериологические методы исследования клинического материала (мокрота, мазки из ротоглотки, кровь).

Определение спектра резистентности к антибиотикам проводили диско-диффузионным методом в соответствии с МУК 4.2.1890-04 и стандартами CLSI на среде Мюллер-Хинтон. Для обнаружения фрагмента ДНК *Staphylococcus aureus* и фрагмента ДНК гена *mecA* использован набор реагентов «Ампли Сенс MRSA-скрин-титр-FL». Для выявления устойчивости штаммов к дезинфектантам применялась методика «Способ определения чувствительности микроорганизмов к дезинфи-

цирующим средствам (ДС) (варианты)» (патент 2378363, 2010 г.); по авторской модификации этой методики на чувствительность к ДС тестировались микроорганизмы-ассоцианты и микробные ассоциации.

Обработка материала проводилась с использованием прикладных статистических программ Excel 2003 и Word 2003, STATISTICA 6.0 и EpiInfo™ version 3.5.1. При статистической обработке материала были использованы методы вариационной статистики (относительные показатели представлены как $p \pm 2m$) и оценки достоверности различий показателей (критерий t-Стьюдента, критерий χ^2).

Результаты и обсуждение

К значительным трудностям при верификации результатов бактериологического исследования приводит то, что этиология пневмонии может быть непосредственно связана с нормальной микрофлорой, колонизирующей дыхательные пути. Поэтому для оценки результатов исследований клинического материала, взятого из дыхательных путей, с учетом стандартных подходов, данных различных авторов (Л. В. Колотилова с соавт., 1989; М. В. Ланкина, 2002., А. Н. Маянский с соавт., 2004; В. М. Бондаренко, Т. В. Мацулевич, 2007; А. Г. Чучалин с соавт., 2010 г.), а также результатов собственных исследований, нами предложены критерии определения этиологической значимости выделенных из мокроты микроорганизмов. В качестве этиологически значимых должны рассматриваться те микроорганизмы, концентрация которых в клиническом материале превышает обычное их содержание в составе нормальной флоры верхних дыхательных путей и ротоглотки (таб. 1). Для

Таблица 1

Количественная оценка этиологической значимости выделенных микроорганизмов

Виды микроорганизмов	“Норма” КОЕ/мл мокроты [10]	Количество КОЕ/мл мокроты как один из критериев этиологической значимости
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	Наличие
<i>Streptococcus spp.</i>	10^5-10^9	$> 1*10^9$
<i>Enterococcus spp.</i>	10^2-10^4	$> 1*10^4$
<i>Staphylococcus aureus</i>	10^3-10^4	$> 1*10^4$
CoNS ¹	10^3-10^4	$> 1*10^4$
<i>Enterobacteriaceae</i> ²	$10-10^2$	$> 1*10^2$
<i>Haemophilus influenzae</i>	-	Наличие
НГОБ ³	-	Наличие
<i>Candida spp.</i>	10^2-10^3	$> 1*10^3$

¹ CoNS – коагулазо-негативные стафилококки (*S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. xylosum*, *S. intermedius*).

² Представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. agglomerans*, *E. aerogenes*, *C. freundii*).

³ НГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*).

лучшей интерпретации результатов желательнее проводить посеы мокроты параллельно с посевами мазков из ротоглотки. При одновременном выделении идентичных микроорганизмов из мокроты и ротоглотки, необходимо учитывать только то количество микроорганизмов, которое получается как разница между ними.

Количественным критерием этиологической значимости микроорганизмов, выделенных их мокроты, пригодной для исследования, считался рост для *Streptococcus spp.* > 1*10⁹ КОЕ/мл, для *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* и CoNS – > 1*10⁴ КОЕ/мл, для семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. agglomerans*, *E. aerogens*, *C. freundii*) – > 1*10² КОЕ/мл, для *Candida spp.* – > 1*10³, для *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, и для *Haemophilus influenzae* – наличие роста.

Особенностью ВП является частое выделение ассоциаций микроорганизмов, что может существенно влиять на прогноз и лечение заболевания.

Среди всех микроорганизмов, выделенных из мокроты пациентов с внебольничными пневмониями в ходе микробиологического мониторинга, этиологически значимыми признаны 55,1% микроорганизмов. Этиологическая расшифровка получена у 79,0 ± 3,3% пациентов. Микроорганизмы выделялись как в виде монокультур (47,2 ± 4,5%), так и в составе ассоциаций (52,8 ± 4,5%), p = 0,39. Выявлено выраженное видовое и родовое разнообразие микроорганизмов – 13 родов, 19 видов (табл. 2).

В общей структуре выделенные микроорганизмы распределились следующим образом: лидировал род *Candida spp.* (*C. albicans* – 1-е ранговое место), род *Streptococcus spp.* занимал 2-е ранговое положение (*S. viridans* – 2-й ранг, *S. pneumoniae* – 4-й ранг), а *Staphylococcus spp.* – 3-е ранговое положение.

Вопрос об этиологической значимости грибов рода *Candida* требует дальнейшего изучения. Грибы рода *Candida*, которые многими исследователями не рассматриваются как возбудители внебольничных пневмоний, заняли лидирующую позицию. Необходимо отметить, что грибы рода *Candida* учитывались только при выделении этих микроорганизмов из мокроты в количествах более 1000 в мл. Такой высокий удельный вес грибов рода *Candida* в структуре микробного пейзажа может быть связан с несколькими причинами. С одной стороны, образцы мокроты для бактериологического исследования получены в среднем, через 4 (1-8) дня стационарного лечения, так как не у всех пациентов продуцирование мокроты наблюдалось с первых дней госпитализации. Кроме того, большей части пациентов проводилось антибактериальное лечение еще на догоспитальном этапе, что также является фактором, способствующим размножению грибов. С другой стороны, на фоне антибактериальной терапии этиологически значимая микрофлора угнетается и замещается грибами.

Ассоциации включали от 2-х до 4-х микроорганизмов. Лидирующее положение заняли 2-х компонентные ассоциации (68,2 ± 11,5%), достоверно превышая

3-х и 4-х компонентные ассоциации (21,2 ± 10,1%, 10,6 ± 7,6%, p < 0,0000001). Имелись определенные различия в этиологической структуре пневмоний, вызванных моновозбудителем и микробными ассоциациями. Ассоцианты характеризовались видовым разнообразием с присутствием грибов рода *Candida*, *C. freundii*, *K. pneumoniae*. Наиболее часто выделялись следующие микробные ассоциации – *Enterococcus spp.*+ *Candida spp.* и *Streptococcus spp.* + *Candida spp.*

При оценке чувствительности выделенных возбудителей к антибиотикам установлено, что доля полирезистентных штаммов составила 34,0 ± 9,6%. *S. pneumoniae* был устойчив в 46,2 ± 13,8%, *Streptococcus spp.* – в 65,5 ± 8,8%, *Enterococcus spp.* – в 50,0 ± 11,1%, *Staphylococcus spp.* – в 80,0 ± 6,3%, представители семейства *Enterobacteriaceae* – в 85,2 ± 6,8%, НГОБ – в 58,3 ± 14,2% (рис. 1).

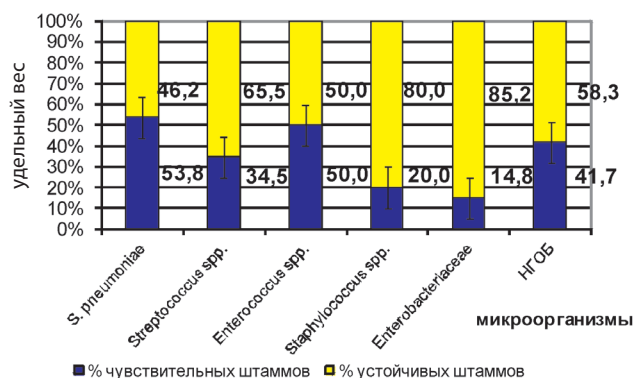


Рис. 1. Оценка чувствительности выделенных возбудителей к антибиотикам.

Среди устойчивых штаммов рода *S. pneumoniae* наиболее распространен фенотип резистентности MLS_B (66,7% ± 13,0% штаммов). Среди *Staphylococcus spp.* 32,5 ± 8,7% штаммов характеризуются метициллинорезистентностью, что подтверждено обнаружением у них *mecA*-гена.

Ассоцианты продемонстрировали большую распространенность устойчивости к антибиотикам по сравнению с монокультурами – в 1,3-4 раза в зависимости от вида микроорганизма и антибиотика.

Изучена чувствительность выделенных ассоциаций и микроорганизмов-ассоциантов к дезинфицирующим средствам из разных групп химических соединений – хлорсодержащим (действующее вещество дихлоризоциануровая кислота), ПАВ (действующее вещество – третичный амин), кислородсодержащим (действующее вещество – перекись водорода).

При исследовании устойчивости ассоциаций к дезинфицирующим средствам (ДС) выявлен феномен проявления большей устойчивости микробных ассоциаций к ДС по сравнению с отдельными микробами-ассоциантами, формирующими данные ассоциации. Ассоциации микроорганизмов (3,2 ± 3,1%) обладают большей устойчивостью к ДС по сравнению со штаммами-ассоциантами (1,4 ± 1,3%), протестированными отдельно; 51,7 ± 8,9 vs 26,8 ± 8,0% штаммов имели неполную чувствительность

Таблица 2

Удельный вес и ранговое положение микроорганизмов в структуре микрофлоры при внебольничной пневмонии

Виды микроорганизмов	Доля и ранговое положение микроорганизмов в структуре микрофлоры при внебольничной пневмонии						При пневмониях в целом	
	Монокультуры		Ассоцианты		Всего		%	Ранг
	%	Ранг	%	Ранг	%	Ранг		
Streptococcus spp.	23,3 ± 10,9		17,5 ± 6,0		19,1 ± 5,3		17,6 ± 2,4	
<i>S.pneumoniae</i>	10,0 ± 7,7	4	4,4 ± 3,2	8	5,9 ± 3,2	4	5,6 ± 2,9	4,5
<i>S.viridans</i>	13,3 ± 8,8	2,5	13,1 ± 5,3	2	13,2 ± 4,6	2	12,0 ± 4,1	2
Enterococcus spp	11,7 ± 8,3		8,1 ± 4,3		9,1 ± 3,9		8,0 ± 3,4	
<i>E.faecalis</i>	3,3 ± 4,6	8,5	5,6 ± 3,6	6,5	5,0 ± 2,9	7	4,4 ± 2,6	9
<i>E.faecium</i>	8,3 ± 7,1	5	2,5 ± 2,5	12	4,1 ± 2,7	9,5	3,6 ± 2,3	12
Staphylococcus spp.	21,7 ± 5,3		16,9 ± 3,0		18,2 ± 2,6		18,8 ± 2,5	
<i>S.aureus</i>	3,3 ± 4,6	8,5	3,1 ± 2,7	11	3,1 ± 2,3	12	4,0 ± 2,5	10,5
CoNS	18,3 ± 10,0		13,8 ± 5,5		15,0 ± 4,8		14,8 ± 4,5	
<i>S.epidermidis</i>	13,3 ± 8,8	2,5	10,0 ± 4,7	3	10,9 ± 4,2	3	9,6 ± 3,7	3
<i>S.saprophyticus</i>	5,0 ± 5,6	6	3,4 ± 2,9	9,5	4,1 ± 2,7	9,5	4,0 ± 2,5	10,5
<i>S.intermedius</i>							0,4 ± 0,8	22
<i>S.xylosum</i>							0,8 ± 1,1	17,5
Enterobacteriaceae	5,0 ± 5,6		15,0 ± 5,6		12,2 ± 4,4		13,6 ± 4,3	
<i>E.coli</i>	1,7 ± 3,3	12,5	5,6 ± 3,6	6,5	4,5 ± 2,8	8	5,2 ± 2,8	7
<i>C.freundii</i>			1,9 ± 2,2	15	1,4 ± 1,6	15,5	1,2 ± 1,4	16
<i>K.pneumoniae</i>			1,9 ± 2,2	15	1,4 ± 1,6	15,5	1,6 ± 1,6	14
<i>E.agglomerans</i>	3,3 ± 4,6	8,5	6,3 ± 3,8	5	5,5 ± 3,1	5,5	5,2 ± 2,8	7
<i>E.sakazaki</i>							0,4 ± 0,8	22
<i>E.aerogens</i>							0,4 ± 0,8	22
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,7 ± 3,3	12,5	0,6 ± 1,2	16,5	0,9 ± 1,3	18	0,8 ± 1,1	17,5
НГОБ	5,0 ± 5,6		5,6 ± 3,6		5,5 ± 3,1		8,0 ± 3,4	
<i>P.aeruginosa</i>	1,7 ± 3,3	12,5	1,9 ± 2,2	15	1,8 ± 1,8	13	2,4 ± 1,9	13
<i>A.calcoaceticus</i>	3,3 ± 4,6	8,5	3,4 ± 2,9	9,5	3,6 ± 2,5	11	5,6 ± 2,9	4,5
Candida spp.	30,0 ± 11,8		35,6 ± 7,6*		34,1 ± 6,4*		32,4 ± 5,9	
<i>C.albicans</i>	30,0 ± 11,8	1	24,4 ± 6,8	1	25,9 ± 5,9	1	24,8 ± 5,4	1
<i>C.glabrata</i>			7,5 ± 4,2	4	5,5 ± 3,1	5,5	5,2 ± 2,8	7
<i>C.krusei</i>			1,9 ± 2,2	15	1,4 ± 1,6	15,5	1,2 ± 1,4	16
<i>C.tropicalis</i>			1,9 ± 2,2	15	1,4 ± 1,6	15,5	1,2 ± 1,4	16
<i>Aspergillus fumigatus</i>			0,6 ± 1,2	16,5	0,5 ± 1,0	19,5	0,4 ± 0,8	22
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1,7 ± 3,3	12,5			0,5 ± 1,0	19,5	0,4 ± 0,8	22

($p = 0,025$). Устойчивость проявлялась по отношению к кислородосодержащим ДС, неполная чувствительность – к трем исследуемым ДС. Отмечено, что устойчивый штамм делает устойчивой всю ассоциацию, не полностью чувствительный(ые) штамм(ы)-ассоциант(ы) делает(ют) не полностью чувствительной всю ассоциацию – 1,4 ± 1,3%; устойчивость штамма-ассоцианта придает устойчивость и ассоциации; ассоциация, состоящая из чувствительных по отдельности штаммов, имеет неполную чувствительность к одному или нескольким ДС – 20,7 ± 7,3%; ассоциации являются не полностью чувствительными к одному ДС из-за неполной чувствительности штаммов-ассоциантов, а также имеют

неполную чувствительность и к другим ДС при полной чувствительности штаммов по отдельности.

Установлено, что частота высеваемости микроорганизмов на протяжении года различна. Так, для грибов рода *Candida* можно проследить повышение частоты высеваемости в весенний и летний период, для *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus spp.* – в осенний период. Уровень высеваемости грибов рода *Candida* в составе ассоциаций и в виде монокультур на протяжении всего года превышает высеваемость других микроорганизмов, что является, вероятно, отражением назначения пациентам с внебольничной пневмонией агрессивной антибактериальной терапии, на фоне которой отмечается либо

присоединение грибов к возбудителям внебольничных пневмоний с образованием ассоциаций, либо полное их замещение.

Проведен сравнительный анализ данных организованного проспективного наблюдения с данными микробиологическим мониторинга и рутинного обследования пациентов с диагнозом «внебольничная пневмония». Установлена эффективность проводимого нами микробиологического мониторинга при проспективном наблюдении за пациентами по разработанным параметрам при сравнении с рутинным ведением больных в тот же период. Бактериологическое обследование пациентов проводилось в 8,7 раз чаще – в 100% случаев vs $11,46 \pm 1,4$, $p = 0,0000001$. Положительные результаты при исследовании образцов мокроты от этих же пациентов встречались в 2 раза чаще – $79,0 \pm 3,3\%$ vs $38,9 \pm 23,0\%$, $p = 0,0005$.

Согласно результатам собственных исследований усовершенствованы и дополнены новыми рекомендациями существующие параметры микробиологического мониторинга, что позволяет улучшить этиологическую расшифровку пневмоний при эпидемиологическом надзоре.

Выводы

По результатам организованного микробиологического мониторинга при проспективном наблюдении установлены высокий удельный вес положительных результатов микробиологического исследования мокроты, видовое и родовое разнообразие микроорганизмов с преобладанием ассоциаций микроорганизмов, преимущественно 2-х компонентных. Выделенные микроорганизмы, изолированные у пациентов с пневмониями характеризуются полирезистентностью к антибиотикам. Ассоцианты демонстрируют большую распространенность устойчивости к антибиотикам по сравнению с монокультурами, выявлен феномен проявления большей устойчивости микробных ассоциаций к ДС по сравнению с отдельными микробами-ассоциантами. Обнаружено, что ассоциации, состоящие из чувствительных по отдельности микроорганизмов-ассоциантов, проявляют неполную чувствительность к ДС.

На основании проведенных исследований показано, что для совершенствования микробиологического мо-

нитинга в системе эпидемиологического надзора за внебольничными пневмониями необходимо:

- давать характеристику микробного пейзажа, включая монокультуры и ассоциации,
- выявлять сезонные колебания высеваемости,
- устанавливать распространенность и динамику антибиотикорезистентности,
- оценивать распространенность и динамику чувствительности к дезинфицирующим средствам.

References

1. Andreeva IV, Stetsyuk OU. Infektsii dykhatelnykh putey: novyy vzglyad na starye problemy. Pulmonologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya [Respiratory infections – a new look at old problems. Childhood Pulmonology childhood: Problems and solutions]. M., 2009;9:83-90.
2. Chuchalin AG. Vnebolnichnaya pnevmoniya u vzroslykh: prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike: Posobie dlya vrachey [Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for the diagnosis, treatment and prevention: A guide for doctors]. M., 2010;106.
3. Strozhakov GI. Sovremennaya taktika vedeniya bolnykh vnebolnichnoy pnevmoniey na ambulatornom i stacionarnom etapakh [Modern tactics of treatment of patients with community-acquired pneumonia in the outpatient and inpatient institutions]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine [Modern technologies in medicine]*. 2009;1:89.
4. Gentile A. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2012;16(1):5-15.
5. Blagoravova AS, Chubukova OA, Shirokova IYu, et al. Vnebolnichnaya pnevmoniya u gospitalizirovannykh patsientov [Community-acquired pneumonia in hospitalized patients]. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika [Epidemiology and vaccination]*. 2011;61(6):71-77.
6. Balasanyants GS, Torkatyuk EA. Mikrobnyy peyzazh respiratornogo trakta u bolnykh s legochnoy patologiyey [Microbial landscape of the respiratory tract in patients with pulmonary pathology]. *Zhurn. Mikrobiol.* 2010;6:7-11.
7. Zilber AP. Etyudy respiratornoy meditsiny [Studies of Respiratory Medicine]. M.: Medpress-inform, 2007;792.
8. Storozhakov GI, Karabinenko AA. Diagnostika i lechenie pnevmoniy: Osnovnye printsipy [Diagnosis and treatment of pneumonia: Fundamentals]. M.: MIA, 2008;168.
9. Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Strachunskiy LS. Pnevmonia [Pneumonia]. M.: MIA, 2006;464.
10. Zelenova EG, Zaslavskaya MI, Salina EV, et al. Mikroflora polosti rta: norma i patologiya [Oral microflora: norm and pathology]. *Lektsii dlya studentov stomatologicheskogo fakulteta. Uchebnoe posobie S.P. Rasanov; red. A.N. Mayanskiy [Lectures for the students of stomatology faculty. Textbook by S.P. Rasanov, edited by A.N. Mayanskiy]*. N. Novgorod: NGMA, 2004;158.

