

Боронина Л.Г.

Современные лабораторные технологии в верификации этиологии внебольничных пневмоний

ФБГОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Екатеринбург

Boronina L.G.

Modern laboratory technologies in verification of the aetiology of community-acquired pneumonia

Резюме

Несмотря на то, что существует множество нормативной документации необходимо их пояснение для диагностики внебольничных пневмоний в каждом конкретном случае. Поэтому задачей данной работы явилось определить приоритеты в лабораторных технологиях микробиологической диагностики внебольничных пневмоний на основании лабораторной практической работы, анализа нормативной документации и описания клинических случаев.

Ключевые слова: этиология; внебольничная пневмония; лабораторные технологии

Summary

Despite the fact that there are many normative documents, it is necessary to clarify them for the diagnosis of community-acquired pneumonia in each specific case. Therefore, the task of this work was to determine the priorities in laboratory technologies for the microbiological diagnosis of community-acquired pneumonia on the basis of laboratory practical work, the analysis of regulatory documentation and the description of clinical cases.

Key words: aetiology; community-acquired pneumonia; laboratorial technology

Введение

В РФ пневмонии занимают 1-е место среди причин летальности от инфекционных болезней и 6-е – среди всех причин летальности [1]. Согласно общему определению пневмонии – это группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации. В свою очередь, под наиболее часто встречаемой внебольничной пневмонией подразумевают пневмонию, развившуюся вне стационара, либо диагностированную в первые 48 ч с момента госпитализации [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Несмотря на то, что существует множество нормативной документации [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12] необходимо их пояснение для диагностики внебольничных пневмоний в каждом конкретном случае. Поэтому задачей данной работы явилось определить приоритеты в лабораторных технологиях микробиологической диагностики внебольничных пневмоний на основании лабораторной практической работы, анализа нормативной документации и описания клинических случаев.

Перечень потенциальных возбудителей внебольничных пневмоний (ВП) включает более 100 микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы, простейшие). Этиология ВП зависит от возраста пациента, условий, в которых произошло инфицирование и имеющихся сопутствующих заболеваний. Основные бактерии, вызывающие ВП представлены в таблице 1 [3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12].

Ведущими бактериальными возбудителями ВП являются: *S. pneumoniae* (у детей 74,5%, у взрослых 30-50% случаев), *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* – их доля суммарно достигает 20-30%, *H. influenzae* [2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

Вирусы, которые могут вызвать ВП у детей и взрослых: респираторно-синцитиальный (2,4-39,4%), риновирус человека (3-100%), грипп (А и В, 2-14,1%), парагрипп (0-17%), аденовирус (0-18%), метапневмовирус человека (0,2-14,5%), бокавирус человека (0-18,4%), коронавирус человека (0,8-6,6%) [3, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12].

Отдельной группой стоят больные, получавшие иммуносупрессивную терапию или ВИЧ-инфицированные у которых среди этиологических агентов ВП могут наблюдаться *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Pneumocystis jirovecii*, цитомегаловирус, вирусы герпеса. Группами риска в отношении инфицированности *P. jirovecii* также яв-

Таблица 1. Основные бактерии, вызывающие внебольничные пневмонии

Бактерии	Возрастная группа				
	Новорожденные	1-3 мес	4 мес-4 года	5-18 лет	Взрослые
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	+	+++	+++	+++	+++
<i>Haemophilus influenzae</i>	+	+	+	±	+
<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	+	+	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	++	++	+	+	+
<i>Streptococcus agalactiae</i>	+++	+	-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	++	+	-	-	+
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	++	+	-	-	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	+	+	+	+
<i>Moraxella catarrhalis</i>	-	+	+	+	+
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	-	+	++	++++	++
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	-	+	+	++	++
<i>Legionella pneumophila</i>	+	+	+	+	+
<i>Chlamydia trachomatis</i>	+	++	-	-	-
<i>Chlamydia psittaci</i>	-	-	-	+	+
<i>Coxiella burnetii</i>	-	-	-	+	+
<i>Francisella tularensis</i>	-	-	-	+	+
<i>Bordetella pertussis</i>	±	++	+	+	+
<i>Listeria monocytogenes</i>	+	-	-	-	-
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	+	+	+	+	+
<i>Candida spp.</i>	-	±	±	±	±
<i>Aspergillus spp.</i>	-	±	±	±	±

Примечание: ++++ очень часто, +++ часто, ++ относительно не часто, + редко, ± очень редко, - нет.

ляются недоношенные, ослабленные новорожденные, и дети раннего возраста с гипогаммаглобулинемией, гипотрофией и рахитом; пациенты с тяжелыми дефектами иммунитета (ВИЧ-инфекция, врожденный иммунодефицит, онкогематологические заболевания); больные туберкулезом, цитомегалией и другими инфекциями [7, 8, 9, 10].

Существуют зоонозные инфекции, для которых характерны воспалительные процессы в легких: орнитоз (возбудитель *S. psittaci*), инфицирование возможно при тесном контакте с птицами; лихорадка Ку (возбудитель *S. burnetii*), инфицирование возможно при тесном контакте с домашними животными (например, работа на ферме). По эпидемиологическим показателям и в эндемичных регионах для туляремии необходима дифференциальная диагностика с этим заболеванием [2, 7, 9, 10]. Дифференциальная диагностика с туберкулезом является также важным и необходимым компонентом обследования больных тяжелыми пневмониями.

Следует отметить также такое понятие как тяжелый острый респираторный синдром — ТОРС (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) — термин, предложенный ВОЗ, вместо принятого, ранее — «атипичная пневмония». Первые случаи SARS были отмечены в конце 2002 г. — в ноябре-декабре — в западных провинциях Китая, в Гонконге, Вьетнаме, Сингапуре. Возбудитель SARS — один из представителей коронавирусов. Он был идентифицирован 17 марта 2003 г. По материалам ВОЗ было установлено, что возбудитель SARS представляет собой новый тип коронавируса [13].

Диагностика бактериальных внебольничных пневмоний у госпитализированных пациентов, вызванных *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, представителями порядка Enterobacteriales, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *M. catarrhalis*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes* [2, 3, 7, 9]:

1) Основное значение имеет культуральный метод исследования, который предполагает:

- обязательным является посев крови у высоко температурящих больных. Так как, например, частота пневмококковой бактериемии составляет до 40%. Собирают 2 пробы из двух сосудов или двух участков кровеносного сосуда перед началом антибактериальной терапии или у больных, в комплекс терапии которым уже включены антибиотики, собирают 6 проб в течение 48ч. [3, 14]. Посев крови рекомендовано производить на несколько приготовленных питательных сред, чтобы обеспечить возможность роста максимально большему числу вероятных возбудителей, минимум на: «двойную среду» (состоящая из скошенной во флаконе питательного агара и полужидкой среды, приготовленной на питательном бульоне) и «среду для контроля стерильности» [15]. Современные специальные готовые коммерческие флаконы (в некоторые из них необходимо добавлять специальные питательные добавки для роста прихотливых культур (*Neisseria* и *Haemophilus*)) [14], в том числе для автоматических анализаторов гемокультур, позволяют обнаружить рост большинства микроорганизмов в течение 6-8 часов инкубации (до 24 часов), что позволяет уже через 24-48 часов получить результаты точной идентификации возбудителя и его антибиотикограмму. Собирают 2 пробы из двух сосудов.

- микроскопию респираторного образца (мокрота; трахеальный аспират у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких; плевральная жидкость при наличии плеврального выпота и показаний к плевральной пункции; инвазивные респираторные образцы (бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), биоптаты, полученные путем «защитенной» браш-биопсии показаны в отдельных клинических ситуациях, например, наличие

факторов риска инфицирования редкими и/или трудно выявляемыми другими методами возбудителями, неэффективность антибактериальной терапии у пациентов с тяжелым течением заболевания).

- посев клинических образцов на селективные и дифференциально-диагностические среды собственного приготовления или коммерческие: мокрота (количественный метод, десятикратные разведения) – эндо, 5% кровяно-сыровоточный агар, желточно-солевой агар, Сабуро, шоколадный агар; плевральный выпот – 5% кровяно-сыровоточный агар инкубируемый в аэробных условиях, 5% кровяно-сыровоточный агар инкубируемый в анаэробных условиях, прорегенерированная тиогликолевая среда, двухфазная среда; БАЛ (количественный метод, десятикратные разведения) - эндо, 5% кровяно-сыровоточный агар, желточно-солевой агар, Сабуро, шоколадный агар; трахеальный аспират - эндо, 5% кровяно-сыровоточный агар, желточно-солевой агар, Сабуро, шоколадный агар. В содержащие кровь питательные среды необходимо добавлять дефибринированную кровь животных (барана, лошади) в концентрации 5%. Чашки с шоколадным агаром обязательно инкубируют в атмосфере 3-7% CO₂ [3, 15].

- идентификация выделенных микроорганизмов может, проводится различными методами: классическим бактериологическим (пробирочные биохимические тесты); применением тест-систем для полуавтоматических и автоматических анализаторов; самым быстрым и современным методом является время-пролетная масс-спектрометрия, но она не может быть использована для идентификации *S. pneumoniae* в связи с высоким сходством белкового профиля различных видов α -гемолитических стрептококков [3, 15].

- определение чувствительности выделенных изолятов к антибактериальным препаратам - в соответствии с российскими клиническими рекомендациями 2018 года «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» [16].

Клинически значимыми, при остром воспалительном процессе, считаются микроорганизмы, выделенные из БАЛ ≥ 104 КОЕ/мл, из биоптата, полученного при помощи защищенных щеток - ≥ 103 КОЕ/мл, мокроты - ≥ 105 КОЕ/мл. Интерпретация результатов культурального исследования мокроты и трахеальный аспират должна проводиться с учетом бактериоскопии и клинических данных, так как данные образцы могут быть контаминированы микрофлорой полости рта и верхних дыхательных путей.

2) Иммунохроматографический экспресс-тест является ориентировочным, предусматривающий выявление пневмококкового клеточного полисахаридного антигена в моче.

3) Учитывая факт повсеместного носительства *S. pneumoniae* диагностика пневмококковой пневмонии должна проводиться с применением ПЦР в количественном формате. Использование в качестве диагностической мишени локусов *Spn9802* или *cpsA* в совокупности с этой методикой позволило судить о пневмококковой этиоло-

гии пневмонии при исследовании аспиратов из носоглотки больных. Результаты ПЦР-исследования должны учитываться только в совокупности с результатами других методов в комплексной диагностике ВП.

Интересным представляет собой рассмотрение клинического случая ВП пневмококковой этиологии: пациент В., 2 года 9 месяцев, поступил 22.10.2013 г. в 00.10 из рабочего поселка А. в неотложном порядке в отделение торакальной хирургии ОДКБ № 1 с направительным диагнозом «левосторонняя пневмония». Из истории болезни (anamnesis morbi): 08.10.2013 г. – первое обращение к хирургу по поводу увеличения лимфатических узлов. Далее осмотрен ЛОР-врачом, диагностирован острый ринофарингит, назначена местная терапия. 11.10 появился кашель, диагностирован острый трахеит, назначен азитромицин в капсулах. С 16.10 отмечается подъем температуры до фебрильных значений, кашель, одышка. 16.10 поступил в ЦРБ в связи с ухудшением общего состояния. Выполнена рентгенография легких с заключением: левосторонняя пневмония. 17.10 переведен в отделение анестезиологии и реанимации из-за ухудшения состояния вследствие дыхательной недостаточности, общей интоксикации. С 16.10 получал цефтриаксон, с 18.10 – тиенам + сумамед. В ОАК лейкоцитоз, ускоренное СОЭ, анемия. Направлен для дальнейшего лечения в ОДКБ № 1. Анамнез жизни (anamnesis vitae) без особенностей. Из объективного статуса при поступлении: состояние тяжелое за счет дыхательной недостаточности и интоксикационного синдрома, анемии, температура 39,5 °С. Сознание ясное. Ребенок вялый. Отмечается периорбитальный и периоральный цианоз. Увеличены периферические лимфатические узлы: подчелюстные, шейные с двух сторон до 1 см, безболезненные. Визуализируется участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, левая половина грудной клетки отстаёт в акте дыхания. Грудная клетка ассиметрична, уплощена левая половина. Притупление перкуторного звука в нижних отделах. Выставлен клинический диагноз: Острая гнойно-деструктивная пневмония слева. Экссудативный плеврит. Дыхательная недостаточность 0-1 ст. Анемия воспалительного генеза. Антибактериальная терапия: назначены тиенам + клацид. Уровень С-реактивного белка 235,24 мг/л. 22.10 в 1:00 – учитывая клинические и инструментальные данные, проведена лечебно-диагностическая пункция левой плевральной полости. Получен серозный выпот светло-желтого цвета в объеме 85 мл, отправлен в транспортной среде Эймса на посев в лабораторию клинической микробиологии. 23.10 при нативной микроскопии биоматериала по Граму обнаружены в скудном количестве детрит, лизированные эритроциты, грамположительные диплококки в «капсуле», культурально – единичный рост *S. pneumoniae*; в отделение по телефону передана предварительная информация и просьба о коррекции антибактериальной терапии (на тот момент – тиенам и клацид). 24.10 - подтверждение выделения пневмококка. Замена антибиотиков на ванкомицин. 25.10 выдача результата с антибиотикограммой (АТБ STREP 5, bioMerieux, Франция): пенициллин МПК = 2 (R); цефотаксим МПК = 1 (I);

эритромицин – R; клиндамицин – S; левофлоксацин – S; хлорамфеникол – S; триметоприм/сульфаметоксазол – R; тетрациклин – R; ванкомицин МПК = 1 (S). 25.10 состояние ребенка улучшилось, по словам лечащего врача - практически с первой инъекции препарата.

Диагностика внебольничных пневмоний (атипичных), вызванных *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila* [2, 7, 9]:

- Для выявления *M. pneumoniae* применять:

1) Обнаружение ДНК *M. pneumoniae* методом ПЦР.
2) Детекция антигена микоплазм в реакции прямой иммунофлюоресценции (РИФ).

3) Серологические исследования по обнаружению IgM и IgG к *M. pneumoniae* в сыворотках крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Как правило, используется для ретроспективной диагностики.

- Подтверждение *C. pneumoniae* - пневмонии:

Известные в настоящее время методы диагностики хламидийной пневмонии не обеспечивают 100% надежности выявления возбудителя, что диктует необходимость сочетания не менее двух методов.

1) Культуральное исследование имеет ограниченное применение ввиду необходимости специализированных методов. Является длительным и трудоемким процессом, характеризуется низкой чувствительностью и не доступно для лабораторий лечебных учреждений.

2) Исследование мокроты и другого материала из нижних дыхательных путей ПЦР в реальном времени. В РФ доступны мультиплексные тест-системы, предполагающие одновременное выявление в исследуемом материале ДНК *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*.

3) Серологические тесты: обнаружение специфических IgM, и IgG к *C. pneumoniae* методом ИФА или РИФ.

- Подтверждение *L. pneumophila* - пневмонии:

1). Наиболее достоверным является выделение культуры легионелл из отделяемого респираторного тракта или легочной ткани, но требует специальных методов и недоступен для лабораторий лечебных учреждений.

2). Наиболее доступным является определение растворимого антигена *L. pneumophila* серогруппа 1 в моче ИФА или иммунохроматографическим методом (ИХА).

3). При 4-кратном или более нарастании титра специфических антител к *L. pneumophila* серогруппа 1 в реакции непрямой иммунофлюоресценции.

4). Метод ПЦР может быть рекомендован, прежде всего, для исследования БАЛ или биопсии при подозрении на легионеллезную пневмонию у иммунокомпрометированных больных. Если у данной категории больных инфекция вызвана штаммами *L. pneumophila*, не принадлежащими к серогруппе 1, то данный метод является единственным, позволяющим быстро установить диагноз.

Диагностика внебольничных пневмоний, вызванной *P. jirovecii* [7, 9]:

Для диагностики пневмоцистоза необходимо использовать комплекс лабораторных методов исследования, включающий:

1) Окраска препаратов с целью выявления *P. jirovecii*

используют классические методы: импрегнация метенамин-серебряным нитратом по Гомори, окраска толуидиновым синим, гематоксилином и эозином, по Грамму и раствором Шиффа, а также методом Романовского-Гимза, который является наиболее универсальным для выявления цист, трофозоитов и спорозоитов. Витальная окраска нейтральным красным также позволяет выявить возбудителя в активной фазе.

2) Иммунологические методы:

- РИФ для выявления цист и трофозоитов с использованием моноклональных, или поликлональных антител в лаважной жидкости обладает более высокой специфичностью и чувствительностью, нежели гистохимическое окрашивание препаратов.

- ИФА выявляющий специфические IgG и IgM, также играет значительную роль в диагностике пневмоцистоза, особенно при диагностике, когда у больного невозможно взять БАЛ или мокроту. IgG среди здорового населения выявляют достаточно часто (60 - 80%). Поэтому исследование антител должно происходить в динамике при обязательном титровании сыворотки. Выявление 4-х кратного нарастания IgG и/или определение антител IgM против *P. jirovecii* говорит об остром инфекционном процессе, вызванном этим возбудителем.

3) ПЦР диагностика является одним из высокочувствительных методов диагностики, позволяющих выявлять единичные клетки или фрагменты ДНК возбудителя *P. jirovecii* в мокроте или БАЛ.

Диагностика вирусных и вирусно-бактериальных внебольничных пневмоний [2, 7, 9]:

1) Выявление РНК/ДНК возбудителей методами амплификации нуклеиновых кислот, в частности, с помощью наиболее широко используемой ПЦР. В настоящее время доступны мультиплексные ПЦР тест-системы, предусматривающие одновременное выявление РНК/ДНК нескольких респираторных вирусов, в частности, РС-вируса, метапневмовируса и бокавируса человека, вирусов парагриппа, аденовирусов, коронавирусов, риновирусов.

2) Обнаружение антигенов методами ИХА, ИФА, РИФ.

3) Для ретроспективной диагностики используют методы по обнаружению специфических антител в сыворотке крови: реакция связывания комплемента (РСК), реакция нейтрализации (РН), реакция торможения геммагглютинации (РТГА), реакция непрямой геммагглютинации (РНГА), ИФА.

4) Культуральные исследования отличаются трудоемкостью и продолжительностью, в рутинной практике используется только при мониторинге гриппа, при этом первоначальное обнаружение положительных образцов проводится в ПЦР, далее проводится выделение в культуре.

Вирусно-бактериальная этиология пневмонии считается установленной в случае обнаружения методом ПЦР РНК/ДНК одного вируса (или одновременно нескольких вирусов) в материале нижних дыхательных путей при положительном результате бактериологического

исследования крови (или обнаружении ДНК значимых концентраций в крови или в материале нижних дыхательных путей в количественной ПЦР).

Вирусно-бактериальная этиология пневмонии считается предположительно установленной в случае обнаружения методом РИФ или ИХА антигенов одного респираторного вируса (или одновременно нескольких вирусов) при положительном результате бактериологического исследования крови (или обнаружении ДНК значимых концентраций в крови или в материале нижних дыхательных путей в количественной ПЦР).

Заключение

По результатам клинических наблюдений и анализа нормативной документации микробиологическое исследование при ВП должно включать культуральное исследование респираторных образцов из нижних дыхательных путей, в том числе обязательно плевральный выпот при наличии экссудата, обязательно посев венозной крови, экс-

пресс-тесты по выявлению пневмококковой и легионеллезной антигенурии, иммуносерологические исследования. Целесообразность выполнения исследований, направленных на выявление *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, других реже встречаемых возбудителей внебольничных пневмоний и респираторных вирусов (кроме вирусов гриппа) должна определяться клиническими показаниями для конкретного пациента и/или эпидемиологической обстановкой в регионе или лечебно-профилактическом учреждении.

Микроскопическое исследование мокроты не является отдельной диагностической методикой и должна использоваться только в совокупности с культуральным исследованием. ■

Боронина Любовь Григорьевна, Д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии, Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, boroninalg@mail.ru

Литература:

1. Артюхов И.П., Демко И.В., Е. Е. Корчагин Е.Е., и др. Организация медицинской помощи при внебольничных пневмониях, связанных с эпидемическим подъемом заболеваемости гриппом и ОРВИ. Методические рекомендации для врачей. Под общ. ред. А.Г. Чучалина. М., 2016.
2. Внебольничная пневмония. Проект клинических рекомендаций. Российское респираторное общество (РРО), Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). М., 2018.
3. Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии. Методические рекомендации 4.2.0114-16. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии, 2016.
4. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. Под общ. ред. А.Г. Чучалина. М.: Оригинал-макет, 2015.
5. Демко И.В., Чубарова С.В., Гордеева Н.В., Зеленый С.В., Собко Е.А., Головина Н.И., и др. Алгоритмы диагностики и протоколы оказания медицинской помощи при пневмонии. Методические рекомендации для врачей. М-во здравоохранения Краснояр. края, ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. М., 2015.
6. Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при внебольничной пневмонии у детей. Подготовлены совместно с российским обществом скорой медицинской помощи, утв. Союзом педиатров России. М., 2015.
7. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний. Клинические рекомендации. Ассоциация специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины». М., 2014.
8. Профилактика внебольничных пневмоний. Санитарно-эпидемиологические правила 3.1.2.3116-13. Утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 18 ноября 2013 г. N 62. М., 2013.
9. Лабораторная диагностика внебольничных пневмоний. Методические указания 4.2.3115-13. Утв. и введены в действие Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 21 октября 2013 г. М., 2013.
10. Эпидемиологический надзор за внебольничными пневмониями. Методические указания 3.1.2.3047-13. Утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 10 января 2013 г. М., 2013.
11. Клинические рекомендации от 22.01.2014 г. по диагностике и лечению острых респираторных заболеваний (ОРЗ); лечению пневмонии у детей. Разработаны, и рекомендованы Союзом педиатров России и Ассоциацией медицинских обществ по качеству. М., 2014.
12. Клинико-организационный алгоритм ведения пациентов с внебольничной пневмонией. Методические рекомендации. Утв. приказом МЗ СО от 21.08.2012 № 948-п. М., 2012.
13. Астафьева Н.В., Белова Е.Г. SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome), или ТОРС (тяжелый острый респираторный синдром). Лечащий врач. Медицинский научно-практический портал. 2003; 9. Электронный доступ: <https://www.lvrach.ru/2003/09/4530710/>.
14. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. Методические указания 4.2.2039-05. Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России. М., 2005.
15. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях ЛПУ. Приказ № 535 от 22 апреля 1985 г. М., 1985.
16. Клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Версия-2018-03.