

ФГУ НИИ онкологии
им. Н.Н.Петрова,
г.Санкт-Петербург

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В.М.Гельфонд

Инфекция является основной причиной тяжелых осложнений и смерти при онкологических заболеваниях. Если у больного со злокачественным новообразованием повышается температура или появляются другие симптомы, указывающие на инфекционное осложнение заболевания, особенно на фоне нейтропении, такой больной должен рассматриваться как кандидат для проведения неотложной антибактериальной терапии.

В течение последних десятилетий продолжительность жизни многих больных со злокачественными новообразованиями увеличилась, что обусловлено повышением эффективности хирургического лечения, лучевой и противоопухолевой лекарственной терапии. Наряду с этим, широкое использование противоопухолевого лечения приводит к различного рода побочным эффектам. Инфекционные осложнения остаются наиболее частыми и тяжелыми среди всех осложнений, возникающих у онкологических больных в процессе лечения, и нередко могут быть непосредственной причиной их смерти. Кроме того, одним из немаловажных факторов, предрасполагающим к более частому развитию инфекционных процессов у этой категории пациентов, может быть сама злокачественная опухоль. Внедрение новых медицинских технологий в онкологию изменило общую структуру осложнений и летальности. Появились совершенно новые нозологии, не регистрировавшиеся ранее в клинической практике: ангиогенный сепсис, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), полиорганная недостаточность, вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) [6]. Но у онкологических больных лечение этих осложнений представляет особую сложность, так как для них характерно снижение иммунологического ответа, наличие серьезных сопутствующих заболеваний, нарушение многих видов обмена.

Так, хирургическое лечение, химиотерапия и облучение влияют на состояние естественных биологических барьеров, обеспечивающих устойчивость организма к инвазии инфекционных агентов из внешней среды или изменению патогенности сапрофитов, постоянно обитающих на коже и слизистых оболочках.

Эффективность противодействия большинству инфекционных осложнений у подавляющего числа больных зависит от способности их организма отвечать на развитие инфекции увеличением продукции гранулоцитов. Поэтому больные с гранулоцитопенией и сопутствующими инфекционными процессами далеко не всегда оптимально реагируют на антибиотикотерапию.

Этиологические агенты внутрибольничной инфекции в онкологическом стационаре

Если в 70–80 гг. прошлого века основной причиной возникновения инфекций у онкологических больных являлись грамотрицательные бактерии, среди которых преобладали кишечная палочка, различные виды клебсиелл, энтеробактеров и псевдомонад, то в конце столетия причиной более 65% инфекций в онкологической клинике служили грамположительные бактерии: стафилококки, стрептококки, энтерококки [9].

В настоящее время у грамотрицательных бактерий отмечается тенденция к возврату утраченной ими ранее лидирующей позиции. Происходит это в основном за счет синегнойной палочки и других псевдомонад.

Что же касается анаэробных инфекционных процессов у больных с новообразованиями, то они наблюдаются достаточно редко и составляют менее 5% инфекционных осложнений у больных лейкозами, получающих химиотерапию [1].

Заметно также увеличение числа микозов у онкологических больных. Наиболее типичными представителями среди возбудителей микозов являются *Candida*. В крупных онкологических учреждениях тяжелые формы кандидоза составляют приблизительно 10 – 25% среди всех инфекционных осложнений. В последние годы у онкологических больных все чаще встречаются аспергил-

лез и фикомикоз. Но эти микозы редко диагностируются при жизни больного из-за сложностей диагностики. Криптококкоз считается микозом, характерным для больных лимфомами [7].

Кроме бактериальных и грибковых инфекций у онкологических больных могут также встречаться вирусные и паразитарные инфекции.

Среди наиболее опасного для жизни осложнения торакального профиля справедливо считается пневмония, занимающая 2-е место в структуре госпитальных инфекционных осложнений. Если у больных с нозокомиальными (НИ - внутригоспитальными) инфекциями мягких тканей и мочевыводящих путей летальность колеблется от 1 до 4%, то в случае нозокомиальной пневмонии она составляет 20-50% в зависимости от основного заболевания, возбудителя и адекватности лечебных мероприятий.

Интерес анестезиологов-реаниматологов к проблеме нозокомиальной пневмонии, связанной с проведением искусственной вентиляции легких (ИПВЛ), вызван, в первую очередь тем, что развитие этого осложнения у больного, находящегося в критическом состоянии, значительно увеличивает длительность и стоимость стационарного лечения, а также является фактором риска неблагоприятного исхода.

Частота летальных исходов, прежде всего у пациентов ОРИТ (отделение реанимации и интенсивной терапии) доходит до 50%, при этом атрибутивная летальность достигает также 50-60% [4]. Распространенность НИ в ОРИТ прежде всего связана с концентрацией в них наиболее тяжелых больных, имеющих глубокие расстройства гомеостаза и низкий антиинфекционный потенциал. Между тем, частота НИ и огромные затраты на их лечение диктуют необходимость постоянной концентрации внимания на данной проблеме и определяют актуальность проблемы.

Проблема антибиотикорезистентности

Эффективность лечения осложнений послеоперационного периода тесно связано с рациональной антибиотикотерапией. В свою очередь, проведение оптимальной антибактериальной терапии во многом ограничивается резистентностью микроорганизмов к антибиотикам.

По данным классического исследования EPIC, в котором принимали участие почти 1500 ОРИТ 17 европейских стран, более 40% пациентов этих отделений имели признаки инфекции, причем, у половины из них они возникли уже в ходе их пребывания в ОРИТ, т.е. имели нозокомиальное происхождение [4].

Тяжесть состояния пациентов обуславливает почти 10-кратное увеличение потребления антимикробных препаратов (АМП) в ОРИТ по сравнению с обычными отделениями стационара.

Антибактериальную терапию обычно получают более 60% пациентов ОРИТ, при этом наиболее часто исполь-

зуются антибиотики широкого спектра действия или комбинации нескольких АМП (у половины пациентов). Интенсивное использование препаратов широкого спектра действия способствует появлению и распространению резистентности к АМП среди нозокомиальных возбудителей. Результаты многочисленных исследований доказали, что назначение неадекватной стартовой терапии повышает смертность пациентов с тяжелыми инфекциями в 1,5-3 раза [7].

Микробиологический мониторинг и его значимость для рациональной антибактериальной терапии инфекций в онкологии

Таксономическая структура возбудителей инфекционных осложнений и их чувствительность к антибиотикам в любом стационаре со временем изменяются, что обуславливает настоятельную необходимость постоянного микробиологического мониторинга. Анализ этиологической структуры возбудителей инфекционных осложнений, чувствительности их к антибиотикам позволяет разработать алгоритмы рациональной антибактериальной терапии, включающие в себя как эмпирическую (начальный этап), так и этиотропную терапию (когда получены и правильно интерпретированы данные антибиотикограммы) [4]. Это выразилось в как можно более раннем использовании в эмпирической антибактериальной терапии препаратов широкого спектра действия: цефалоспоринов III поколения, карбапенемов, фторхинолонов, защищенных пенициллинов и др.

С одной стороны, это позволило снизить летальность среди онкологических больных от послеоперационных гнойно-септических осложнений, а с другой стороны, такое широкое и, как правило, бесконтрольное применение цефалоспоринов III поколения привело в конечном итоге к появлению множественно устойчивых госпитальных штаммов. Развитие устойчивости связано с продукцией бактериями плазмидных бета-лактамаз расширенного спектра – ESBL, а также гиперпродукцией хромосомных бета-лактамаз класса C, способных инактивировать цефалоспорины III поколения [8].

Кроме того, резистентность возбудителя инфекции приводит к удлинению сроков госпитализации, потребности в дополнительных курсах АМП и, следовательно, к увеличению стоимости лечения. Таким образом, для стартовой терапии инфекций в ОРИТ АМП должны назначаться на основе эпидемиологических данных о распространенности и антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей инфекций определенной локализации у пациентов в каждом отделении или хотя бы в стационаре.

Перечень “проблемных” возбудителей НИ в ОРИТ постоянно расширяется. Так, наряду с такими, хорошо известными врачам, “традиционными” возбудителями нозокомиальных инфекций, как синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*), клебсиелла (*Klebsiella pneumoniae*), золотистый стафилококк (*S.aureus*), возрастает

значение других резистентных микроорганизмов из семейства Enterobacteriaceae (продуцентов β-лактамаз расширенного спектра действия - БЛРС), неферментирующих бактерий (в частности, Acinetobacter spp.), а также энтерококков и грибов [9].

Оптимизация назначения антибиотиков в онкологической клинике

Зная современные тенденции распространения резистентности к антибактериальным препаратам среди нозокомиальных микроорганизмов [2] можно дать определенные рекомендации по рациональному использованию антибиотиков для профилактики и лечения инфекционных осложнений у онкологических больных.

Так, для лечения стафилококковых инфекций препаратами выбора являются бета-лактамы антибиотики, как правило, природные пенициллины, аминопенициллины, защищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавулановая к-та), цефалоспорины I и II поколения и оксациллин. Однако в настоящее время из-за того, что в популяции стафилококков широко распространены штаммы, вырабатывающие ферменты - бета-лактамазы (пеницилиназы), гидролизующие природные и большинство полусинтетических пенициллинов, природные пенициллины и аминопенициллины практически не используются для эмпирической терапии стафилококковых инфекций. Лечение следует начинать с оксацилина, защищенных аминопенициллинов*, цефалоспоринов I-II генераций. При устойчивости стафилококков к оксациллину (MRSA- штаммы) бета-лактамы антибиотики не назначаются вообще. В этом случае препаратом выбора являются гликопептидные антибиотики.

При лечении инфекции, вызываемой стрептококками (кроме пневмококка), антибиотиком выбора являются природные пенициллины. Резистентность к этим препаратам, связанная с модификацией пенициллин-связывающих белков, описана только у зеленящих стрептококков и стрептококков серогруппы В. В этом случае препаратом выбора могут являться макролиды, линкозамы и тетрациклины.

Для лечения инфекции, вызванной пневмококками (Streptococcus pneumoniae) в настоящее время природные пенициллины и аминопенициллины эмпирически использовать не рекомендуется. Стартовую терапию целесообразно начинать с цефалоспоринов I-II поколения. Это связано с тем, что устойчивость к пенициллину может достигать 50% в отдельных географических регионах. Пенициллин-резистентные пневмококки обладают полной перекрестной устойчивостью к аминопенициллинам (в том числе защищенным). В отношении части штаммов сохраняют активность цефалоспорины III-IV генерации, карбапенемы. Препаратами выбора в этом случае остаются макролиды, линкозамы, тетрациклины.

Энтерококков многие специалисты вполне обоснованно считают низковирулентными микроорганизмами. Тем не менее, все чаще возникают ситуации (особенно,

у онкологических больных), когда энтерококки выходят за пределы своей нормальной среды обитания – толстой кишки. В этом случае их выделяют и из крови, и из мочи, и из глубины ран. Клиническое значение имеют, как правило, два вида: E. faecalis и E. faecium. Почти 90% штаммов E. faecalis чувствительны к аминопенициллинам. Среди штаммов E. faecium этот процент не превышает 50. В случае выделения штаммов энтерококков, устойчивых к аминопенициллинам, препаратом выбора является ванкомицин. Кроме этого, хотя энтерококки считаются природно устойчивыми к аминогликозидам, отмечен выраженный синергизм между аминогликозидами и аминопенициллинами, а также аминогликозидами и гликопептидами при лечении энтерококковой инфекции. Кроме этих комбинаций также иногда применяют комбинации фторхинолона, левомецитина и тетрациклина.

В настоящее время, как правило, лечение эмпирически начинают с назначения амоксициллин/клавуланата, являющегося препаратом 1 ряда при лечении стафилококковой инфекции.

Среди энтеробактерий – возбудителей гнойно-воспалительных осложнений у онкологических больных - выделяют следующие группы микроорганизмов, различающиеся природной чувствительностью к бета-лактамам антибиотикам:

- E.coli, Shigella spp, Salmonella spp, P.mirabilis - 1 группа
- Klebsiella spp, P.vulgaris, Citrobacter diversus - 2 группа
- Enterobacter spp, Citrobacter freundii, Serratia spp, Morganella morgani, Providencia spp - 3 группа.

Природной чувствительностью к цефалоспорином 1 поколения обладают лишь кишечные палочки и P. mirabilis. Цефалоспорины 2-го поколения обладают более расширенным спектром действия и активны также в отношении клебсиелл. Цефалоспорины 3-го поколения активны практически против всех энтеробактерий. При инфекциях, вызванных штаммами энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра действия, все цефалоспорины II и даже III поколений клинически могут быть неэффективными. У таких штаммов, как правило, сохраняется чувствительность к защищенным пенициллинам (тикарциллин/клавулановая к-та)*, цефалоспорином IV поколения (не всегда) и карбапенемам. Альтернативой бета-лактамам при лечении инфекции, вызываемой энтеробактериями, являются фторхинолоны. Аминогликозиды, как правило, используются в комбинациях с бета-лактамами или фторхинолонами.

В настоящее время лечение гнойно-воспалительных процессов, вызываемых энтеробактериями, эмпирически можно начать с назначения тикарциллин/клавуланата, являющегося одним из препаратов 1 ряда при лечении внутрибольничных инфекций брюшной полости.

Инфекции, вызываемые синегнойной палочкой и другими псевдомонадами, ацинетобактериями и другими неферментирующими грамотрицательными палочками, эмпирически можно начинать лечить следующими антибиотиками: Цефтазидим, Цефепим, Амикацин, Карбапенемы, Ципрофлоксацин.

Для эмпирической терапии анаэробных инфекций препаратами первого ряда являются карбапенемы, защищенные амино-/ карбоксипенициллины и метронидазол.

Лечение микозов и в первую очередь кандидамикозов целесообразно начинать с флуконазола. Для лечения системных микозов, вызванных грибами не рода *Candida* или *Candida*, устойчивых к флуконазолу (*C. crusei*), препаратом первого ряда является амфотерицин В.

Профилактика инфекционных осложнений у онкологических больных

В связи с тем, что инфекционные процессы являются наиболее частыми осложнениями у онкологических больных, получающих интенсивную терапию, а большинство возбудителей инфекции являются представителями эндогенной микрофлоры, для профилактики инфекционных процессов было предложено попытаться уменьшить возможное воздействие собственной и госпитальной микрофлоры на больного.

В настоящее время, с учетом данных видового состава возбудителей и их антибиотикочувствительности [11], в большинстве случаев для профилактики инфекционных осложнений у онкологических больных могут быть использованы защищенные пенициллины и цефалоспорины II поколения в комбинации с аминогликозидами.

Исходя из данных литературы, микробное обсеменение операционной раны является неизбежным даже при идеальном соблюдении правил асептики и антисептики. Как было доказано, к концу операции в 80-90% случаев в операционной ране имеется различная микрофлора [12]. Риск развития раневой инфекции возрастает при количественном содержании микроорганизмов в тканях в зоне операции, превышающем 10⁵ микроорганизмов на 1 г ткани. В условиях недостаточной стерильности (особенно если рана открыта или используется дренаж) возможно более позднее инфицирование послеоперационных ран. Всегда существует возможность эндогенной инфекции, как правило, ее источником является микрофлора кожи и слизистых оболочек различных органов.

Наиболее распространенными инфекционными осложнениями после хирургических вмешательств в онкологии являются поверхностные и глубокие раневые инфекции, а также инфекции дыхательных и мочевыводящих путей. Последние, как правило, связаны с катетеризацией мочевых путей, на фоне длительного стояния уретрального катетера у 4-10% больных имеется риск инфицирования, причем нередко оно происходит антибиотикорезистентными госпитальными штаммами [12].

Периоперационная АБП гораздо более эффективна в тех случаях, когда она начинается до операции и продолжается интраоперационно с целью поддержания терапевтической концентрации антибактериального препарата в крови на протяжении всей операции. Это позволяет достигнуть терапевтических концентраций антибиотика в любых гематомах, которые могут образоваться в области операционного поля. Введение антиби-

отиков, начатое спустя 1-2 ч после бактериальной контаминации, значительно менее эффективно, и совершенно бессмысленно начинать АБП после ушивания раны.

У большинства пациентов первая доза антибиотика должна вводиться внутривенно во время вводного наркоза. Неоправданно введение антибиотиков ранее, чем за 1 час до операции, а также назначение их уже после операции. В зависимости от используемого препарата и длительности операции часто бывает достаточно введения всего одной дозы антибиотика.

При более продолжительных операциях выбранный антибактериальный препарат должен вводиться повторно с интервалами, равными 1 или 2 периодам его полувыведения. При плановых операциях практически никогда не показано введение антибиотиков с целью профилактики в течение более 12 ч. Во всех сравнительных исследованиях короткие профилактические курсы антибиотиков продемонстрировали такую же эффективность, как и более длительные.

Многие антибиотики при соответствующем их применении и соблюдении показаний эффективно снижают частоту развития хирургических инфекций в послеоперационный период. Нет ни одного антибиотика, который бы отчетливо превосходил все остальные, поскольку каждый из препаратов обладает соответствующим и в то же время сходным спектром антимикробной активности.

Важнейший фактор – знание того, будет ли во время предстоящей плановой операции осуществлен доступ к тем участкам организма, которые достоверно колонизированы облигатными анаэробами (*Bacteroides* spp.). Если предполагается наличие анаэробной микрофлоры, например при операциях на толстой кишке, дистальных отделах подвздошной кишки или при аппендэктомии, то следует применять антибактериальные препараты, эффективные в отношении *Bacteroides* spp., такие, как цефотетан (1-2 г внутривенно в операционной). Альтернативой являются цефокситин или один из ингибиторозащищенных пенициллинов (например, амоксициллин/клавуланат 1,2-2,4 г внутривенно в операционной, повторное введение во время операции с интервалом в 4-5 ч).

Если анаэробная микрофлора не предполагается, то препаратами выбора для периоперационной АБП являются цефазолин или другие цефалоспорины I поколения (1-2 г внутривенно в операционной, повторное введение во время операции с интервалом в 3-4 ч). Цефазолин рекомендован в силу его более длительного периода полувыведения. У пациентов с аллергическими реакциями на цефалоспорины и клиндамицин, а также в стационарах, в которых распространены метициллинорезистентные штаммы *S.aureus*, может быть использован ванкомицин.

Раневые инфекции (поверхностные хирургические) – наиболее распространенное, но менее серьезное проявление хирургической инфекции. Лихорадка после хирургических вмешательств встречается довольно часто

и может служить причиной беспокойства врачей и пациентов. Она ассоциируется с инфекцией, и в связи с этим наиболее распространенной тактикой врача в ответ на ее возникновение является назначение эмпирической антибактериальной терапии.

Проблема рационального использования антибиотиков в терапии инфекций в онкологии

И все же, несмотря на знание современных тенденций распространения резистентности к антибактериальным препаратам среди нозокомиальных микроорганизмов, проблема разработки рациональных алгоритмов лечения инфекционных осложнений онкологических больных для каждого конкретного стационара остается достаточно актуальной.

Для рационального использования того или иного антибактериального препарата важным является соблюдение принципа «минимальной достаточности» [2], т.е. не надо назначать новые и резервные антибиотики там, где прекрасно работают традиционные препараты. Это важно и при лечении конкретного больного, и при планировании политики антибактериальной терапии внутрибольничной инфекции в объеме всего стационара.

Для этого в каждом стационаре (в том числе онкологическом) должна быть организована современная система инфекционного контроля [4], основными задачами которой являются:

- Оптимизация антибактериальной химиотерапии в соответствии со спектром встречающихся возбудителей и уровнем их резистентности для конкретного клинического подразделения больницы;
- Проведение оценки распространения инфекционного процесса по фенотипу резистентности выявляемых штаммов;
- Осуществление мониторинга нозокомиальных инфекций в больнице.

Разработка оптимальной фармакоэкономической политики

У онкологических больных с раневой инфекцией гнойно-воспалительные процессы в 55% случаев вызываются грамотрицательной микрофлорой, чувствительной к защищенным пенициллинам и цефалоспорином II поколения, которые используются в качестве препаратов первого ряда для эмпирической антибактериальной терапии. Цефалоспорины III, а тем более IV поколения и карбапенемы в данном случае являются антибиотиками резерва. Т.е. для лечения этих больных разработка алгоритма антибактериальной терапии должна проводиться по принципу эскалации лечения. Наоборот, у онкологических больных с инфекцией мочевыводящих и дыхательных путей (госпитальная пневмония) более 50% случаев инфекционных осложнений были вызваны синегнойной палочкой. 40% штаммов энтеробактерий, выделенных от этих больных, являются гиперпродуцентами хромосомных бета-лактамаз и ESBL. В этом случае цефа-

лоспорины IV поколения должны рассматриваться как препараты первого ряда эмпирической антибактериальной терапии гнойно-септических инфекций у больных с новообразованиями, а разработка алгоритма антибактериальной терапии должна проводиться по принципу деэскалации лечения [8].

Отдавая предпочтение цефалоспорином IV поколения перед карбапенемами, как препаратам первого ряда в эмпирической антибактериальной терапии инфекции в онкологии, следует исходить из следующих моментов:

- Благодаря более «мягкому» действию цефалоспоринов IV на микробную экологию человека (по сравнению с карбапенемами) существенно снижается риск развития стафилококковых, энтерококковых суперинфекций и кандидозов у онкологических больных, получающих антибактериальную терапию;

- Замена традиционных бета-лактамов (включая и цефалоспорины III поколения) на цефалоспорин IV поколения должна позволить нам решить проблему селекции и накопления «проблемных» энтеробактерий за счет возможности управления резистентностью бактерий в стационаре.

Немаловажное значение при разработке оптимальной фармакоэкономической политики терапии госпитальных инфекций в онкологическом стационаре имеет и более низкая стоимость лечения цефалоспорином IV поколения в сравнении с карбапенемами.

Комбинированная антибактериальная терапия

Ни один антибиотик не обладает достаточно широким спектром активности, чтобы его можно было рекомендовать в режиме монотерапии в начале лечения предполагаемого инфекционного процесса у онкологических больных, поскольку они восприимчивы к широкому кругу возбудителей инфекции. В связи с этим, лечение целесообразно начинать с использования комбинаций различных антибиотиков. Наиболее популярно при предполагаемой инфекции сочетанное применение бета-лактамов антибиотиков и аминогликозидов (гентамицин и амикацин). Аргументируется это тем, что эти антибиотики характеризуются широким спектром действия и *in vitro* доказан синергизм двух групп антибиотиков по отношению к различным микроорганизмам. У больных с нарушением выделительной функции почек, а также другими противопоказаниями к аминогликозидам мы заменяем их на фторхинолоны (ципрофлоксацин и офлоксацин).

Заключение

Инфекция является основной причиной тяжелых осложнений и смерти при онкологических заболеваниях. Если у больного со злокачественным новообразованием повышается температура или появляются другие симптомы, указывающие на инфекционное осложнение заболевания, особенно на фоне нейтропении, такой больной должен рассматриваться как кандидат для проведе-

ние неотложной антибактериальной терапии. Своевременно начатое лечение позволяет предотвратить летальный исход даже при септицемии. В связи с этим эмпирическое лечение следует начинать с комбинаций антибиотиков широкого спектра действия при подозрении на инфекционное осложнение. Больные, у которых лихо-

радка и другие симптомы воспалительного процесса сохраняются, несмотря на адекватную терапию антибиотиками, но у которых не удается выделить бактериального возбудителя инфекционного осложнения, должны рассматриваться как больные с грибковой инфекцией и получать специфическое противогрибковое лечение.

Литература

1. Багирова Н.С., Дмитриева Н.В. Дрожжевые грибы: идентификация и резистентность к противогрибковым препаратам в онкогематологическом стационаре // Инфекции и антимикробная терапия. – 2001. – Vol.3(6). – P.178-182.
2. Белобородова Н.В., Богданов М.Б., Черненко Т.В. Алгоритмы антибиотикотерапии: Руководство для врачей. - М., 1999. – 144 с.
3. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Смолянская А.З. и др. Этиологическая структура и чувствительность к антибиотикам основных возбудителей инфекционных осложнений в онкологической клинике. – М., 1999. – 67с.
4. Митрохин С.Д. Значимость микробиологической лаборатории в современной системе инфекционного контроля многопрофильного стационара (в плане профилактики и лечения госпитальных инфекций) // Consilium medicum. – 2002. – Vol.4(1). – P.42-45.
5. Митрохин С.Д. Цефепим в лечении тяжелых инфекций у онкологических больных.// Инфекции и антимикробная терапия. – 2001. – Vol.3(3). – P.82-89.
6. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии. – М., 2000. – 144с.
7. Срочная медицинская помощь в онкологии / Под ред. Дж. У. Ярбо, Р.С. Борнштейна. Пер. с англ. М., Медицина, 1985. – С.264-291.
8. Яковлев С.В. Когда нужны цефалоспорины четвертого поколения? // Антибиотики и химиотерапия. – 1999. – Vol.44(11). – P.4-6.
9. Dellinger E.P. Approach to the patient with postoperative fever. In: Gorbach S., Bartlett J., Blacklow N., editors. Infectious diseases in medicine and surgery. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998. – P.903-909.
10. Dellinger E.P. Surgery for intra-abdominal sepsis. In: White T.T., Harrison R.C., Debas H.T., Mulholland M., editors. Reoperative gastrointestinal surgery. New York: Appleton, Century, Crofts. – 1989. – P.63-73.
11. Dellinger E.P., Gross P.A., Barrett T.L. et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures // Clin. Infect. Dis. – 1994. – Vol.18. – P.422-427.
12. Page C.P., Bobnen J.M.A., Fletcher J.R., McManus A.T., Solomkin J.S., Wittman D.H. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds: Guidelines for clinical care // Arch Surg. – 1993. – Vol.128. – P.79-88.
13. Platt R., Zalesnik D.F., Hopkins C.C. et al. Perioperative antibiotic prophylaxis for herniorrhaphy and breast surgery // N. Engl. J. Med. – 1990. – Vol.322. – P.152-160.