

ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Под редакцией
В.П. Венцела



Prevention and Control of Nosocomial Infections

Edited by
Richard P. Wenzel, M.D.

Professor of Medicine and Preventive Medicine
Director, Division of Clinical Epidemiology
Department of Internal Medicine
Director, Hospital Epidemiology Program
University of Iowa Hospitals and Clinics
Iowa City, Iowa



WILLIAMS & WILKINS

Baltimore • London • Los Angeles • Sydney

Внутрибольничные инфекции

Под редакцией
Р. П. Венцела

*Перевод с английского
проф. Б. А. Годованного*



Москва·Медицина·1990

ББК 55.1

В60

УДК 616.9-0.22.369

*Издание рекомендовано для перевода
акад. АМН СССР В. И. Покровским,
президентом АМН СССР,
директором ЦНИИЭ МЗ СССР*

Внутрибольничные инфекции: Пер. с англ./Под ред.
В 60 Р. П. Венцела. — М.: Медицина, 1990. — 656 с.: ил.

ISBN 5-225-00496-2

ISBN 0-683-08923-4

Монография посвящена одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения — внутрибольничным (нозокомиальным) инфекциям. Рассматриваются этиологические факторы этих инфекций, механизмы их распространения и ущерб, наносимый бюджету здравоохранения. Специальные главы посвящены возникновению вспышек внутрибольничных инфекций в терапевтических, хирургических, глазных отделениях, в домах-интернатах для престарелых и инвалидов и т. п. Особое внимание уделяется внутрибольничным инфекциям в родильных домах и педиатрических отделениях. Подробно рассматриваются методы борьбы с внутрибольничными инфекциями в больницах разного профиля.

Для эпидемиологов, инфекционистов, хирургов, терапевтов, педиатров.

В $\frac{4108060000-249}{039(01)-90}$ 127—90

ББК 55.1

ISBN 5-225-00496-2

ISBN 0-683-08923-4

© 1987 Williams & Wilkins

© Перевод на русский язык.
Издательство «Медицина»
Москва, 1990

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВИЭФ— встречный иммуноэлектрофорез
ДС— дифтерийно-столбнячный анатоксин
ИМП— инфекция мочевыводящих путей
ИФ— иммунофлюоресценция
ИФА— иммуноферментный анализ
КОЕ— колониобразующая единица
КУБ— кислотоустойчивые бактерии
МБК— минимальная бактерицидная концентрация
МВП— мочевыводящие пути
ПОЗВП— программа охраны здоровья больничного персонала
ПМК— псевдомембранозный колит
РСВ— респираторный синцитиальный вирус
СПИД— синдром приобретенного иммунодефицита
ЦББ— Центры по борьбе с болезнями
ЦМВ— цитомегаловирус
LT— термолабильный энтеротоксин
MMR— вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи
MRSA— метициллин-резистентный штамм
NANB— гепатит ни А ни В
NNIS— Национальное изучение проблемы внутрибольничных инфекций
ST— термостабильный энтеротоксин
PPD— очищенный белковый дериват туберкулина

ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ У БОЛЬНЫХ С ИММУНОДЕФИЦИТАМИ

Дж. Р. Доновитц (G. R. Donovitz)

ВВЕДЕНИЕ

Лица с подавленным иммунитетом представляют собой подгруппу больных, у которых внутрибольничная инфекция остается основной причиной заболеваемости и смертности. Число больных с иммунодефицитами возрастает по мере появления новых достижений в стратегии лечения больных в таких областях, как гематология, онкология, ревматология и пересадка органов. Прежде чем рассмотреть вопросы профилактики инфекций у таких больных, следует дать краткую характеристику патогенеза инфекционных болезней среди лиц, относящихся к данной категории. В частности, речь идет о факторах риска заражения, локализации инфекций и их происхождении.

ПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ИММУНОДЕФИЦИТАМИ

Нормальная защитная функция организма хозяина может быть нарушена в результате действия одного из следующих трех факторов: а) основного (фонового) заболевания; б) терапии, применяющейся при данном заболевании, или в) медицинских процедур, которым больной подвергается в стационаре. Поскольку генетические дефекты гуморальной и клеточной защиты организма достаточно хорошо известны, мы уделим основное внимание приобретенным дефектам иммунитета. У пациентов, страдающих болезнью Ходжкина, нарушена функция Т-клеток (что может быть выявлено с помощью тестов *in vitro* и *in vivo*) [1—3]. Тяжесть этих дефектов обычно увеличивается по мере прогрессирования основного заболевания. У больных с множественной миеломой отмечается патология гуморального иммунитета, характеризующаяся снижением уровня нормальных иммуноглобулинов, что в свою очередь связано с их повышенным распадом, сниженным синтезом или с обоими этими факторами [5—9]. У больных с хроническим

лимфоцитарным лейкозом могут поражаться системы как Т-клеточного, так и гуморального иммунитета [8]. У больных с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) отмечается резко выраженное подавление клеточного иммунитета, сопровождающееся снижением количества лимфоцитов и различными нарушениями функции Т-клеток, проявляющимися *in vitro* и *in vivo* [9—13]. Однако выявление связи между определенным фоновым заболеванием и конкретным дефектом или рядом дефектов в защите макроорганизма может рассматриваться только в качестве «первого приближения» к характеристике иммунного статуса больного. По мере того как болезнь прогрессирует, а состояние больного ухудшается, появляется ряд новых видов иммунодефицита, обусловленных поражениями, не связанными с первым из выявленных дефектов [14].

В некоторых случаях подавление иммунной функции бывает связано не столько с заболеванием как таковым, сколько с процессом его лечения. Например, четко показано, что одним из наиболее важных факторов риска развития инфекции является нейтропения, связанная с химиотерапевтической супрессией костного мозга, применяющейся при лейкозах, лимфомах и пересадках костного мозга и некоторых органов [15]. Vodey и другие авторы убедительно продемонстрировали связь нейтропении (менее 500—1000 клеток в 1 мм^3 крови) с числом дней, проведенных в стационаре при явлениях тяжело протекающей инфекции и лихорадочного состояния, а также с приемом антибиотиков. Эта связь выявлялась как при бактериальных, так и при грибковых инфекциях [16—19]. Применение стероидов для лечения инфекционных болезней, а также при пересадках органов, приводит к появлению различных нарушений со стороны иммунной защиты организма, таких как подавление хемотаксиса нейтрофилов [20—22], снижение прилипания лейкоцитов [23], уменьшение бактерицидной активности моноцитов [24] и подавление эндоцитоза и клиренса чужеродных частиц ретикуло-эндотелиальной системой [25]. Показано также, что стероиды неблагоприятно влияют на функции лимфоцитов, в том числе на обработку антигенов, лимфоцитарную пролиферацию, реакцию на клеточную пролиферацию и клеточно-опосредованную цитотоксичность [26—31]. Имеются данные о том, что некоторые цитотоксические препараты, например циклофосфамид, 5-фторурацил и метотрексат, подавляют различные системы иммунитета, в том числе гуморальный и клеточный иммунитет [32].

Больницу, в которой большинство иммунонекомпетентных больных находятся в течение длительного периода времени, следует рассматривать как неблагоприятный фактор внешнего окружения и дополнительный фактор риска инфицирования.

К факторам риска можно отнести рутинные больничные процедуры; периферические и центральные катетеры, а также катетеры для правого предсердия и катетеры мочевого пузыря, создаваемые в норме путей нарушаю физическими барьерами, создаваемые в норме кожей и слизистыми оболочками, что способствует колонизации и последующему инфицированию. Использование антибиотиков широкого спектра действия [33], а также распылителей и оборудования для ингаляции [34, 35] часто сопровождается колонизацией дыхательных путей госпитальными штаммами патогенных микробов, что в дальнейшем нередко приводит к развитию пневмоний. Экспозиция к потенциально патогенным микробам может осуществляться в условиях больницы путем прямого контакта (передача через руки), через пищу, больничное оборудование, а также через контаминированный воздух или воду [36, 37].

Выяснение механизмов развития инфекции у иммунонекомпетентного хозяина имеет важнейшее значение для решения проблемы профилактики. Schimpff и сотр. [37] показали, что в возникновении таких заболеваний существенную роль играет эндогенная флора и что микроорганизмы, вызывающие инфекции у больных с острым нелимфоцитарным лейкозом, колонизируют ткани организма еще до развития инфекционного процесса. Оказалось, что 86% выделенных штаммов микробов относилось к эндогенной флоре больных; их можно было выделить из десен, полости носа, подмышечных впадин, из мочи или прямой кишки; 47% всех случаев инфекций было вызвано приобретенными (экзогенными) микроорганизмами, которые стали частью микробной флоры больных только после госпитализации.

На основании приведенных выше данных можно считать, что существуют три основных направления профилактики инфекций у иммунонекомпетентных больных: а) профилактика заражения внутрибольничными штаммами патогенных микробов; б) подавление или элиминация эндогенных возбудителей; в) устранение дефектов иммунной защиты организма. Четвертым возможным направлением профилактики инфекций должна быть борьба с конкретными видами микробов, часто вызывающими заболевания у определенных контингентов иммунонекомпетентных больных.

МЕРЫ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА МАКСИМАЛЬНОЕ ОГРАНИЧЕНИЕ ОБСЕМЕНЕНИЯ БОЛЬНИЧНОЙ ФЛОРОЙ

Изоляция больных с ослабленным иммунитетом как средство профилактики заражения внутрибольничными инфекциями остается одним из основных (но и наиболее противоречивых) аспектов предупреждения инфекции.

Простая взаимная изоляция

Простая взаимная защита (ношение халатов, перчаток и масок сотрудниками, имеющими контакт с больными) не может считаться эффективным методом уменьшения возможности заражения. В ходе контролируемых проспективных исследований, проведенных Nauseef, Maki [43] (под наблюдением находились 43 больных с тяжелой нейтропенией), проводилось сопоставление эффективности простой взаимной изоляции и стандартного метода обслуживания стационарных больных. При этом не было выявлено никаких статистически достоверных различий в общих показателях частоты заражения, времени начала заболевания и числа дней лихорадочной реакции.

Защитная изоляция

Начиная с 50-х годов, большое внимание уделяется некоторым более сложным и совершенным методам создания защитной среды. Интерес к этим методам совпал с периодом создания способов безмикробного содержания колоний животных [39]. После того как было показано, что безмикробные мыши и крысы с лейкозом могут выдерживать воздействие более высоких доз рентгеновских лучей и химиопрепаратов на фоне менее активного развития инфекционных процессов, указанные методы изоляции были применены по отношению к контингентам людей [40—42]. Первые системы изоляции, так называемые островки жизни, представляли собой пластиковые покрытия («пузыри»), герметично окружающие больничные койки; внутрь этих «пузырей» подавался профильтрованный воздух [43, 44]. В 60-х годах применялись уже более сложные системы фильтрации воздуха, разработанные Национальным управлением аэронавтики и космонавтики (NASA). Были созданы специальные высокоэффективные фильтры (HEPA), которые задерживали 99,97% частиц, превышавших в диаметре 0,3 мкм [45]. Последующим достижением в области очистки воздуха явился однопоточный (ламинарный) поток, приводивший к снижению турбулентности и уменьшению контаминации воздуха [46, 47]. Были сконструированы помещения с ламинарным током (LAF), в которых воздух циркулировал через фильтры системы HEPA со скоростью 30—50 м/мин. В этих помещениях на протяжении 1 ч происходила 100-кратная смена всего объема воздуха. Если персонал и оборудование находились с «подветренной стороны» по отношению к больному, то прямая передача микробов от человека к человеку и от оборудования к человеку могли быть сведены к минимуму.

Влияние таких устройств на степень экспозиции больных

по отношению к патогенным микробам, содержащимся во внешней среде, была достаточно убедительно показана в ряде исследований. Bodey, Johnston [46] исследовали пробы воздуха, взятые в «островках жизни», LAF-помещениях и в обычных больничных палатах. В LAF-помещениях были выделены 5 микробных клеток на 28 м^3 ; в комнатах с «островками жизни» и в обычных больничных палатах эти показатели равнялись соответственно 31 и 3064 клеток на 28 м^3 . Потенциально патогенные микробы содержались приблизительно в 60% проб воздуха, взятых в обычных палатах, в 21,4% проб, взятых в «островках жизни», и только в 1,0% проб, полученных в LAF-помещениях. Эта разница была статистически достоверной ($p < 0,01$). О сходных результатах сообщили также другие авторы [48, 49].

Хотя микробиологический эффект защитного окружения представляется вполне очевидным, его общее клиническое влияние (в смысле изменения течения инфекции) остается неясным. Одной из проблем, затрудняющих оценку эффективности защитного окружения, является недостаточность данных о самостоятельном применении этого метода изоляции без других сопутствующих мер профилактики инфекций.

Yates, Holland [50] провели исследования, в ходе которых они разделили больных миелоцитарным лейкозом методом рандомизации на следующие группы: а) больные, подвергающиеся только защитной изоляции; б) больные, подвергающиеся защитной изоляции и одновременно с этим получающие перорально и местно антибиотики для воздействия на микрофлору желудочно-кишечного тракта и кожи, и в) больные, получающие перорально и местно антибиотики и подвергающиеся простым взаимным процедурам изоляции в условиях стандартного ухода, осуществляемого в обычных больничных палатах. В течение первых 3 нед наблюдения ни один из перечисленных методов изоляции не обеспечивал защиты от тяжелых инфекций. Однако после 23-го дня исследований было отмечено прекращение возникновения новых случаев инфекций среди больных, подвергающихся защитной изоляции, в то время как такие случаи по-прежнему выявлялись среди больных, в отношении которых метод защитной изоляции не применялся. Среди изолированных больных достоверно реже встречались случаи пневмонии, а также заболевания, вызываемые *Pseudomonas aeruginosa*. Между изолированными больными, получавшими перорально и местно антибиотики, и изолированными больными, не получавшими этих препаратов, не отмечалось никаких статистически достоверных различий в частоте возникновения инфекций и в показателях летальности. В группах больных, получавших перорально и местно антибиотики, реже отмечались летальные исходы при инфекционных заболеваниях, но

чаще регистрировались летальные случаи, связанные с кровотечениями. Dietrich и сотр. [51] обследовали больных с острым лейкозом, подвергавшихся только защитной изоляции, защитной изоляции с пероральным и местным назначением антибиотиков или только стандартному лечению в условиях содержания в обычных палатах. При этом было отмечено, что применение метода защитной изоляции обеспечивало статистически достоверное снижение показателей бактериальной колонизации, но не вызывало такого же уменьшения числа случаев инфекционных заболеваний. В то же время среди изолированных больных реже регистрировались случаи заболеваний пневмониями. У изолированных больных, получавших антибиотики, инфекционные заболевания протекали в более легкой форме, чем у больных, подвергавшихся изоляции, но не получавших антибиотики (следует, однако, отметить, что эти различия были статистически недостоверными).

Система полной защиты

В последние годы значительно увеличился объем исследований, направленных на изучение эффективности так называемой системы полной защиты, т. е. сочетание защитной изоляции с деконтаминацией желудочно-кишечного тракта, кожи и слизистых с помощью антибиотиков [52].

Исследования, проведенные Yates, Holland [50] и Dietrich с сотр. [51], показали, что при использовании схем пероральной и местной антибиотикотерапии в сочетании с защитной изоляцией удавалось чаще обеспечивать снижение микробной обсемененности различных органов и систем, чем в условиях применения защитной изоляции как единственного метода профилактики. Однако, как было отмечено выше, в ходе подобных исследований не были выявлены статистически достоверные различия в общих показателях частоты инфекционных заболеваний.

Schimpff и сотр. [53], Levine и сотр. [54] сравнивали в своих работах эффективность трех методов профилактики инфекций — системы полной защиты, перорального назначения антибиотиков и традиционной системы обслуживания больных. Оказалось, что использование системы полной защиты обеспечивало более выраженное снижение степени микробной обсемененности внешнего окружения больного; об этом свидетельствовали снижение степени микробного загрязнения проб воздуха, более низкая частота обнаружения потенциально патогенных микробов в пробах испражнений и уменьшение степени микробной контаминации после госпитализации. В работе Levine и сотр. [54] показано, что система полной защиты внешней среды обеспечивала более выраженное (на 50% и

больше) снижение частоты инфекционных осложнений, чем традиционная система ухода за больным. Частота тяжело протекающих инфекций, септицемий, пневмоний и диссеминированных грибковых заболеваний снижалась более чем на 70%. У больных с выраженной нейтропенией в условиях полной защиты внешнего окружения снижалась длительность течения инфекционных болезней. В то же время не было отмечено никаких различий в эффективности традиционного метода обслуживания больных и самостоятельно применяемого метода антибиотикопрофилактики. В ходе исследований, проведенных Schimpff и сотр. [53], также было продемонстрировано преимущество метода полной защитной изоляции перед методом традиционного ухода за больными с точки зрения снижения общего показателя частоты развития инфекций (в том числе протекающих в тяжелой форме) и частоты возникновения бактериемий. Однако, в отличие от данных Levine и сотр. [54], было показано, что пероральное назначение только антибиотиков также приводило к значительному снижению риска развития инфекций.

Rodriguez и сотр. [55] сравнивали эффективность защитной изоляции в сочетании с внутривенной или пероральной антибиотикопрофилактикой и эффективность антибиотикопрофилактики, проводимой без защитной изоляции. Общие показатели инфекционных заболеваний у больных, находившихся в условиях защитной изоляции, были более низкими, чем у тех, в отношении которых данный метод не применялся (следует, однако, упомянуть, что эта разница не была статистически достоверной). Если количество нейтрофилов было ниже 100 клеток в 1 мм^3 крови или колебалось в пределах 100—500 клеток в 1 мм^3 , то у больных с такими показателями, находившихся в условиях защитной изоляции, уменьшалась продолжительность течения инфекций. Наряду с этим у больных, содержавшихся в условиях защитного окружения, отмечалось снижение частоты септицемий и пневмоний, а также статистически достоверное уменьшение числа летальных исходов.

Эффективность защиты внешнего окружения в основном изучалась на контингентах больных, страдавших острым лейкозом или нейтропенией, связанной с химиотерапией; однако, кроме этих групп, обследовались также больные, страдавшие другими заболеваниями. Navari и сотр. [56] провели сравнительное изучение эффективности трех методов профилактики (полная защита окружения, традиционный метод профилактики без защиты внешней среды и профилактическое переливание лейкоцитарной массы) на контингенте больных апластической анемией с аллогенными трансплантатами костного мозга. Все больные были разделены на три группы, причем рас-

пределение по группам проводилось не по правилам случайной выборки, а просто с учетом наличия тех или иных больных. Оказалось, что в группе больных, находившихся в условиях полной защиты внешнего окружения, было достоверно меньше случаев инфекционных заболеваний и септицемий. У больных, помещенных в условия защиты внешнего окружения, начиная с момента трансплантации и вплоть до 100-го дня (но не в течение более длительного времени) наблюдалось значительно более низкое число случаев инфекционных осложнений по сравнению с группой больных, получавших в профилактических целях трансфузии лейкоцитарной массы. Вискер и сотр. [57] провели сравнительное обследование двух групп реципиентов трансплантатов костного мозга — одна из них находилась в условиях защиты внешней среды, за другой осуществлялся рутинный медицинский уход. Группы формировались методом случайной выборки. В первой из них, так же как и в работе Navari и сотр. [56], наблюдали более выраженное снижение частоты случаев инфекционных заболеваний.

За исключением серии исследований, проведенных Dietrich и сотр. [51], во всех вышеперечисленных работах было продемонстрировано снижение частоты инфекционных заболеваний в результате полной защиты внешней среды. Однако для окончательной оценки эффективности этого метода требуются дополнительные исследования. Эффект защитной изоляции может быть обнаружен только через несколько недель с начала применения этого метода. Ввиду того что наиболее важным дефектом иммунной защиты у обследованных больных, входивших в разные группы, была выраженная нейтропения, обусловленная инфекцией, можно считать, что больных без продолжительной значительной нейтропении нецелесообразно включать в группы, предназначенные для изучения эффективности защитной изоляции или полной защиты внешнего окружения. Более того, хотя продемонстрировано снижение показателей инфицирования в результате защиты внешнего окружения больного, в действительности оно может быть связано с различиями в характере обследованных контингентов больных и в активности ухода за больными [58].

Существует ряд проблем, связанных с защитной изоляцией. Известно, что на приобретение и монтаж установки LAF расходуется приблизительно 35 000 долл. США. Для ухода за больными с использованием системы защитной изоляции обычно требуется большее число медицинских сестер и вспомогательного персонала. Обеспечение и поддержание стерильного окружения и соответствующего питания обуславливают необходимость постоянного тесного взаимодействия между хозяйственным персоналом, диетологами и поставщиками стерильных материалов. Хотя психологическая реакция на изо-

ляцию обычно бывает удовлетворительной [59], тем не менее большинство центров проводит тщательный отбор больных, которых можно изолировать; при этом до 20% больных оказываются непригодными для этих целей [50]. Как будет показано ниже, использование пероральных неадсорбируемых антибиотиков в рамках системы полной защиты приводит к возникновению различных осложнений, в том числе к развитию симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, колонизации антибиотикорезистентными штаммами микробов и к суперинфекции.

И наконец, возникает наиболее важный вопрос, связанный с целесообразностью процедур защитной изоляции: отличаются ли эти процедуры от всех других методов с точки зрения достоверного повышения общего срока выживания больных или снижения частоты наиболее серьезных осложнений? В обзоре проблемы защиты внешнего окружения, опубликованном Pizzo, Levine [52], рассматриваются результаты более десяти проведенных рандомизированных и нерандомизированных исследований. Если учитывать только рандомизированные исследования, то видно, что результаты большинства из них, проведенных на контингентах больных с острым лейкозом, свидетельствуют об отсутствии каких-либо достоверных различий в показателях ремиссии и в сроках выживания. Ввиду относительной малочисленности этих работ, а также в связи с неоднородностью обследованных в ходе их выполнения групп больных, представляется затруднительным оценить различия в результатах этих исследований и тех немногочисленных работ, в процессе которых были получены данные о разнице в сроках выживания больных. Отсутствие увеличения срока выживания было отмечено в отношении больных, страдающих солидными опухолями, саркомами и лимфомами [60, 61].

При обследовании больных с трансплантатами костного мозга, находившихся в условиях LAF-изоляции, отмечалось замедление развития выраженной реакции «трансплантат против хозяина» [57]. У таких больных наблюдалось не только удлинение инкубационного периода указанной реакции, но и снижение ее частоты (по сравнению с контрольными контингентами). Хотя такие различия не были статистически достоверными, выживание до 100-го дня значительно чаще отмечалось среди больных, находившихся в LAF-боксах, чем среди тех, за которыми осуществляли обычный (традиционный) уход. Серия других исследований [62] показала более выраженное снижение частоты клинических проявлений реакции «трансплантат против хозяина» при LAF-изоляции и увеличение в этих же условиях продолжительности вероятного выживания больных [62].

В целом, эффективность защитной изоляции и системы

полной защиты остается недоказанной. Высокая стоимость монтажа и эксплуатации установок по защитной изоляции, повышенная потребность в сестринском и вспомогательном персонале, а также проблемы соблюдения режима стерилизации кишечника — все эти затраты непропорциональны тем некоторым благоприятным эффектам защитных схем, которые были продемонстрированы до настоящего времени. В дальнейшем, когда будут получены в достаточном объеме результаты обследования различных контингентов и будет проведена оценка эффективности разных методов лечения в условиях защиты внешней среды, возможно, будут выявлены такие контингенты больных, у которых защитная изоляция и полная защита внешнего окружения обеспечат увеличение общего срока выживания. Однако, пока эти контингенты не выявлены, указанные методы защиты целесообразно применять только в ходе тщательно контролируемых клинических испытаний.

ОГРАНИЧЕНИЕ ПОСТУПЛЕНИЯ В ОРГАНИЗМ БОЛЬНИЧНОЙ МИКРОФЛОРЫ — ОБРАБОТКА ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

После того как была выяснена опасность поступления в организм так называемых госпитальных штаммов патогенных бактерий, началась разработка методов максимального ограничения этого процесса (наряду с защитной изоляцией). Лишь недавно была оценена важность пищи как фактора передачи потенциально патогенных микробов. Shooter и сопр. [63] показали в 1971 г., что *E. coli*, *P. aeruginosa* и *Klebsiella* sp. могут быть выделены из 30—50% проб блюд, приготовленных в больницах, столовых и школьных кухнях, причем во многих пробах эти микробы содержатся в количестве более 1000 КОЕ/г готовой пищи. Такая степень контаминации не обнаруживается только в горячей пище. Сходные данные были получены Komin и сопр. [64], показавшими, что более 80% исследованных ими проб томатов, 27% проб салатов и большее число проб сырых овощей содержали *Pseudomonas* sp. В ходе дальнейших исследований [65] было выявлено, что бактерии видов *Serratia* и *Enterobacter* также содержатся в овощах, причем нередко в достаточно больших количествах (более 1000 КОЕ/г). Casewell, Phillips [66] показали, что штаммы *Klebsiella* sp., обнаруживаемые в пище, встречаются с повышенной частотой в биологических субстанциях больных. Так же как в работе Shooter и сопр. [63], в этом случае было установлено, что только горячая пища относительно свободна от контаминации.

Каким образом бактерии, содержащиеся в пище, воздействуют на иммунонекомпетентного хозяина, остается неясным.

Количество бактерий, требующееся для создания ситуации высокого риска, не определено. Поглощение микроорганизмов в дозе ниже 10^6 клеток не приводит к колонизации желудочно-кишечного тракта [67]. В то же время показано [8, 69], что в присутствии антибиотиков, вызывающих изменения со стороны естественной микрофлоры кишечника, даже 10—100 клеток энтеробактерий могут вызвать колонизацию желудочно-кишечного тракта. Ввиду того что многие иммунонекомпетентные больные (особенно с нейтропенией) значительную часть периода своего пребывания в стационаре находятся на режиме антибиотикотерапии, а также в связи с тем, что средняя порция салата может содержать до 5000 микробных клеток [63], потенциальная опасность энтеробактерий как источника колонизации желудочно-кишечного тракта становится вполне очевидной.

Хотя исходной целью многих программ было получение стерильной пищи [70], в дальнейшем было показано [71, 72], что блюда с низким содержанием бактерий могут считаться приемлемыми, если они безвредны и обладают лучшими вкусовыми качествами, чем стерильная пища. В ходе практического изучения этого вопроса было установлено, что более двух третей всех блюд (как приготовленных методом холодной обработки, так и полуфабрикатов) содержат низкое количество бактерий и поэтому могут считаться безопасными в потреблении [13].

Для больных, не находящихся в условиях полной защиты, правила обработки пищевых продуктов могут быть менее «жесткими»; в этих ситуациях следует исходить из здравого смысла [69]. Таким больным можно давать блюда после термической или холодной обработки, содержащие небольшое количество микробов, и избегать относительно контаминированных продуктов (сырые овощи, холодное мясо и т. п.). Такой подход обеспечивает больным широкий ассортимент пригодных блюд и продуктов при минимальной экспозиции к воздействию потенциально патогенных микробов.

ПОДАВЛЕНИЕ ЭНДОГЕННОЙ МИКРОФЛОРЫ

Пероральная и системная антибиотикопрофилактика

Перорально назначаемые неадсорбирующиеся антибиотики

Развитие инфекции у иммунодепрессивных больных происходит в результате колонизации их организма потенциально патогенными микроорганизмами, более половины которых являются частью эндогенной флоры больных, находящейся в организме еще до госпитализации [37]. Подавление эндогенной

микрофлоры представляет собой второй важный компонент системы профилактики инфекций у больных с иммунодефицитами.

Ввиду того что желудочно-кишечный тракт является основным местом колонизации, деконтаминация его с помощью антибиотиков была предложена уже на ранней стадии разработки методов профилактики внутрибольничных инфекций и сохраняет свое значение вплоть до настоящего времени. Наиболее широко в этих целях применяются пероральные невсасывающиеся антибиотики. Хотя в разное время предлагались различные чередующиеся и постоянные схемы профилактики, наиболее часто применяют комплексное назначение ванкомицина, гентамицина и нистатина (ВГН) [50, 53, 54, 60]. Для обеспечения более продолжительного контакта со слизистыми оболочками антибиотики назначаются не в капсулах или таблетках, а в виде жидких препаратов. Такое введение антибиотиков обычно способствует повышению их эффективности [74].

Существует множество данных микробиологических исследований, свидетельствующих об активном воздействии различных схем введения антибиотиков на кишечную флору. Priesler и сотр. [72] обследовали 21 больного с острым лейкозом, получавшего стимулирующее химиотерапевтическое лечение. В 85% проб кала больных, принимавших комбинацию ВГН, отмечалось отсутствие роста аэробных бактерий. При исследовании проб на наличие анаэробных бактерий такие же отрицательные результаты были получены в 75% случаев. Однако грибы не удалось высеять только из 20% проб кала. В то же время в работе Bodey, Rosenbaum [75] было показано, что практически все патогенные бактерии удалось элиминировать из содержимого кишечника больных, получавших в течение 2 нед комбинацию ванкомицина, гентамицина и одного из трех других препаратов (амфотерицина В, кандицидина или нистатина). В ходе исследований, проведенных Priesler и сотр. [72], удалось ликвидировать только 44% грибковой флоры, высевавшейся перед назначением больным антибиотиков. Значительное подавление аэробной и анаэробной микрофлоры и лишь частичное подавление грибковой флоры было отмечено также другими авторами, применявшими комплекс ВГН и другие схемы пероральных антибиотиков [50, 54, 76, 77]. Выраженное подавление флоры кишечника было продемонстрировано у больных, находившихся в разных условиях — как в обычных палатах, так и в условиях защиты внешнего окружения [52, 54].

King [78] изучал кинетику подавления кишечной флоры под воздействием пероральных неадсорбирующихся антибиотиков. Влияние комплекса ВГН на кишечную флору было от-

мечено уже через 24 ч после приема препаратов, однако максимальный эффект в отношении как аэробной, так и анаэробной микрофлоры наблюдался через 3—5 дней. Через 5 дней стали появляться штаммы грибов и аминогликозид-резистентных аэробных бактерий. Следует отметить, что различные схемы перорального введения антибиотиков вызывают не стерилизацию, а только снижение количества бактерий в содержимом кишечника [75—77], 40—70% первично выделенных бактерий могут быть повторно выделены после прекращения приема антибиотиков, как правило, в течение первой недели (начиная с первых 3 дней) [76, 79]. Более того, несмотря на проведение антибиотикопрофилактики, в ряде случаев могут быть выделены некоторые новые (ранее не выделявшиеся у больного) виды и штаммы бактерий. В ходе работы, проведенной Bodey, Rosenbaum [75], после начала цикла антибиотикопрофилактики были выделены 73 новых штамма энтеробактерий (преимущественно грибы и анаэробы). По данным Hahn и сотр. [77], при обследовании 87 больных были выделены 274 разных штамма условно-патогенных бактерий; одну новую разновидность бактерий удавалось выделить в среднем через каждые 30 дней. Чаще всего это были *Candida* sp. и аэробные грамотрицательные бактерии. Вновь появившиеся штаммы, по-видимому, проникали в кишечник из внешней среды или из других участков организма; кроме того, они могли быть мутантами ранее выделявшихся штаммов [76]. Развитие устойчивости микробов эндогенной флоры к гентамицину было выявлено у 12—30% больных [72, 77].

В ряде работ проводилось изучение действия ванкомицина как компонента комплекса ВГН. Bodey [76] показал, что без ванкомицина супрессия анаэробов в кишечнике значительно снижается. Bender и сотр. [80] обследовали 38 больных, большинство из которых страдали острым лейкозом и получали на рандомизированной основе комплекс ВГН или гентамицин, нистатин (ГН). Применение ванкомицина приводило к более полному подавлению кишечных аэробов, особенно стрептококков группы D. Действие ванкомицина на анаэробных представителей микробной флоры оказалось недостаточно ясным. В обеих сравниваемых группах больных отмечалась приблизительно одинаковая степень колонизации дрожжами и гентамицин-резистентными микроорганизмами. Ванкомицин оказался наименее приемлемым из всех компонентов ВГН с точки зрения вкусовых качеств и чаще всего вызывал тошноту и рвоту. Поэтому больные лучше переносили схему ГН и отдавали ей предпочтение перед ВГН. Несмотря на то что факт подавления условно-патогенной флоры кишечника у иммунонекомпетентных больных под влиянием неадсорбирующихся антибиотиков можно считать точно установленным, в ходе соответст-

вующих исследований не удалось получить убедительных доказательств каких-либо преимуществ использования этого метода в условиях защиты внешнего окружения.

Schimpff и сотр. [53] сравнивали состояние трех групп больных — получавших ВГН в условиях традиционного ухода, в условиях защиты внешнего окружения и не получавших антибиотиков в условиях обычного ухода. Оказалось, что применение неадсорбирующихся антибиотиков обеспечивало почти двукратное снижение числа инфекционных осложнений у больных по сравнению с обычными методами ухода за больными без назначения антибиотиков и без изоляции. В условиях как традиционного ухода, так и защиты внешнего окружения результаты применения ВГН были сопоставимыми. Частота тяжело протекающих инфекций и бактериемий в этих случаях значительно снижалась. Однако только при применении антибиотиков в условиях защиты внешнего окружения наблюдалось статистически достоверное увеличение числа больных, не имевших инфекционных осложнений, не болевших тяжело протекающими инфекциями и не страдавших бактериемией. Storring и сотр. [81] проводили лечение 113 больных с нелимфобластическим лейкозом комбинацией фрамидина, колистин-сульфата и нистатина (ФРАКОН) — 58 больных не получали никаких антибиотиков, а 55 принимали ФРАКОН. Больные обеих сравниваемых групп были помещены в изолированные палаты, в обоих случаях применялись простые методы взаимной изоляции. У больных, получавших ФРАКОН-терапию, отмечалось меньше эпизодов лихорадочной реакции и для их лечения требовалось меньше антибиотиков. Максимальные различия между сравниваемыми группами наблюдались в отношении количества нейтрофилов в крови (а именно в числе больных, у которых было менее 100 нейтрофилов в 1 мкл крови). Группа больных, получавших ФРАКОН-терапию, также статистически достоверно отличалась от контрольной группы числом случаев микробиологически подтвержденных инфекций и бактериемий.

Несмотря на положительные результаты этих двух исследований, другим авторам не удалось продемонстрировать влияния антибиотикопрофилактики на частоту инфекционных заболеваний [50, 54]. Lohner и сотр. [82] сравнивали эффективность использования ванкомицина, полимицина, канамицина и нистатина в разных ситуациях, а именно при наличии или отсутствии защиты внешней среды. В обоих случаях были выявлены сходные уровни подавления кишечной флоры. Однако у больных в условиях защиты внешнего окружения отмечалась более низкая частота микробиологически подтвержденных инфекций; кроме того, у них было зарегистрировано снижение продолжительности (в днях) течения инфекционных заболе-

ваний и уменьшение количества дней лечения антибиотиками по сравнению с больными, получавшими антибиотики в условиях отсутствия защиты внешней среды.

Факт снижения масштабов применения пероральных неадсорбирующихся антибиотиков объясняется не только отсутствием убедительных данных об эффективности этого метода, но и другими обстоятельствами. Большинство больных плохо переносят комплекс ВГН. По мнению больных и медицинского персонала (медицинских сестер и вспомогательных работников), данная комбинация препаратов (особенно ванкомицин как один из ее компонентов) обладает неприятным запахом и вкусом, причем неприятные вкусовые ощущения остаются в течение длительного времени после приема комплексного препарата [74]. Часто отмечаются тошнота, рвота и диарейный синдром. Указанные препараты следует принимать по существующей схеме лечения через каждые 4—6 ч, поскольку более длительные интервалы приводят к снижению степени подавления микробной флоры. Поэтому для достижения максимального эффекта 85% всех доз должны быть приняты больными, у которых уже есть осложнения, связанные с химиотерапией (в частности, мукозит или колит) [74, 83]. Подтверждением факта малабсорбции, вызванной неадсорбирующимися антибиотиками, могут служить ненормальные уровни каротина и фолатов в сыворотке крови и нарушение абсорбции D-ксилозы [84]. Прекращение начатого процесса антибиотикопрофилактики в тот период, когда у больных еще имеется нейтропения, приводит к более высокой (по сравнению с имеющимся прогнозом) частоте тяжелых бактериальных инфекций, особенно вызванных грамотрицательными аэробными бактериями [53]. Причиной этого феномена, по-видимому, является остаточная активность подавленных, но не уничтоженных микроорганизмов. При анализе результатов ряда циклов антибиотикотерапии [78] было установлено, что в процессе проведения многих (до 54%) из этих циклов из испражнений выделялись штаммы энтеробактерий, устойчивые к аминогликозидам. Относительное количество таких штаммов колебалось от 12 до 30% [76, 77]. В заключение, следует упомянуть, что стоимость лечения пероральными неадсорбирующимися антибиотиками приблизительно 100 долл. США в день.

Системные антибиотики

В нескольких исследованиях наряду с пероральными антибиотиками или вместо них применялись антибиотики общего действия (системные антибиотики). В ранней серии работ Rodriguez и сотр. [55] проводилось лечение рандомизированных групп больных с острым лейкозом назначаемыми парентерально или перорально антибиотиками в условиях наличия

или отсутствия защиты внешнего окружения больных. При этом не было обнаружено никаких значительных различий в показателях частоты инфекционных осложнений между сравниваемыми группами. Сходные исследования, проведенные на контингентах больных с прогрессирующими мелкоклеточными бронхогенными карциномами, показали более высокую эффективность перорально вводимых антибиотиков с точки зрения уменьшения общих показателей частоты инфекционных осложнений [85]. В другой работе [86] сравнивались две группы: а) больные с острым лейкозом, подвергавшиеся внутривенной антибиотикопрофилактике, и б) такие же больные, подвергавшиеся внутривенной антибиотикопрофилактике в сочетании с мерами по защите внешнего окружения. В первой из этих групп была отмечена более высокая (по сравнению со второй группой) частота эпизодов лихорадки неясного происхождения и основных инфекционных осложнений. В отношении продолжительности процесса полного выздоровления и общей эффективности терапии никаких существенных различий между сравниваемыми группами не отмечалось.

Избирательное подавление микрофлоры кишечника

Ввиду возникновения различных осложнений, связанных с подавлением кишечной микрофлоры, были предприняты попытки избирательного изменения характера данной флоры (вместо ее полной элиминации). В основу этого метода была положена концепция устойчивости флоры к колонизации, предложенная van der Waaij [87]. Этот автор установил в опытах на безмикробных животных, что интактная популяция кишечных анаэробов предупреждает колонизацию кишечника экзогенными аэробными микроорганизмами. С тех пор как Naff [88], Knothe [89] и Hargadon и сотр. [90] показали, что в кишечнике больных, принимавших триметоприм-сульфаметоксазол (Т-СМК), снижается количество Enterobacteriaceae, но не меняется число анаэробов; данный препарат, а также налидиксовая кислота (средство, обладающее сходным эффектом), стали объектами детального изучения. Первые данные о целесообразности использования Т-СМК в профилактических целях у иммунокомпрометированных больных были представлены Hughes и сотр. [91]. Эти авторы изучали эффективность Т-СМК как средства профилактики инфекций, вызываемых *Pneumocystis carinii*, у детей со злокачественными новообразованиями. Рандомизированные исследования проводились двойным слепым методом с использованием плацебо. При этом было обнаружено значительное снижение частоты инфекций, вызываемых *Pneumocystis*, а также бактериального сепсиса, пневмоний (кроме тех, возбудителями которых являются *Pneumocystis*) и различных местных инфекций.

Единственным побочным действием было статистически достоверное повышение частоты орального кандидоза. После работы Hughes и сотр. [91], опубликованной в 1977 г., в литературе появилось около 20 сообщений, в которых приводились результаты изучения эффективности метода избирательной профилактики (т. е. селективного подавления кишечной флоры), применяемого в целях предупреждения инфекционных осложнений у различных иммунокомпрометированных больных. Эти исследования проводились на обширных контингентах больных (приблизительно 1000 человек). Однако несмотря на столь широкие масштабы исследований, их результаты оказались недостаточно ясными.

Gurwith и сотр. [92] изучали профилактическое действие Т-СМК на больных, страдавших злокачественными новообразованиями и гранулоцитопенией. У всех больных с гранулоцитопенией, независимо от тяжести заболевания (кроме больных, у которых количество нейтрофилов было менее 10 в мм³), лечение препаратом Т-СМК приводило к более выраженному снижению числа эпизодов фебрильной реакции по сравнению с контрольной группой (т. е. с больными, не получавшими этого препарата). Кроме того, у больных, получавших Т-СМК, отмечалось заметное уменьшение частоты бактериемий, инфекций мочевыводящих путей и инфекций подкожной клетчатки. В тех случаях, когда у некоторых больных инфекции все же развивались, отмечалось удлинение их инкубационного периода. При этом не наблюдалось никакого существенного повышения частоты грибковых заболеваний или инфекций, вызываемых микробами, устойчивыми к Т-СМК. В ряде сходных работ [93—97], при которых проводилось сопоставление действия Т-СМК и плацебо, а также результатов обслуживания больных без назначения Т-СМК, было выявлено снижение частоты инфекций у больных, получавших Т-СМК. Однако уменьшение числа дней лихорадочной реакции и числа эпизодов бактериемий, отмеченное Gurwith и сотр. [92], не было подтверждено другими авторами [94, 96, 98, 99].

В ходе одного сравнительного исследования [100] было показано, что комплекс Т-СМК вызывал более полное подавление кишечной флоры, чем триметоприм, назначаемый отдельно. В то же время, хотя у больных, получавших Т-СМК, отмечались более низкие показатели частоты инфекционных осложнений, эта разница не была статистически достоверной.

В ходе ограниченного числа работ проводилось сравнение эффективности Т-СМК и перорально назначаемых неадсорбирующихся антибиотиков, а также изучение эффективности Т-СМК, применявшегося в комплексе с указанными антибиотиками. Было показано, что действие Т-СМК, применяемого вместе с нистатином, эквивалентно действию комбинации ген-

тамицина и нистатина в предупреждении инфекционных осложнений у больных с нейтропенией [101]. Схема лечения комплексом Т-СМК легче переносилась больными, которые более охотно на нее соглашались. Следует также учесть, что стоимость суточного лечения комплексом Т-СМК в сочетании с нистатином равнялась 4,9 долл. США, а при лечении гентамицином в комплексе с нистатином этот показатель составлял 66 долл. США. Имеются также данные о том [102], что при лечении больных с острым лейкозом, а также реципиентов трансплантатов костного мозга комплекс Т-СМК имел преимущества перед неомицином и колистином в предупреждении развития инфекционных осложнений. Было показано преимущество Т-СМК, применяемого в сочетании с неадсорбирующимися антибиотиками, в том числе с комплексом фрамецитин-сульфата, колистин-сульфата и нистатина (ФРАКОН), в снижении частоты инфекций, уменьшении числа дней лихорадочной реакции и увеличении продолжительности инкубационного периода перед началом лечения только невсасывающимися антибиотиками [103].

При обследовании больных с острым лейкозом, подвергавшихся первичной стимулирующей химиотерапии, было показано, что Т-СМК имел преимущества перед налидиксовой кислотой в отношении замедления развития первичной инфекции, уменьшения общего количества инфекционных осложнений и снижения числа эпизодов бактериемии [104].

Несмотря на наличие удобных схем лечения комплексом Т-СМК (дважды в день), низкую стоимость лечения и приемлемость для больных, применение Т-СМК на практике связано с рядом серьезных проблем. Некоторые авторы [97, 105] сообщают об отсутствии существенных различий в общих показателях частоты инфекционных осложнений, количестве эпизодов лихорадочной реакции и частоте случаев бактериемии между группами больных, получающих Т-СМК, и контрольными контингентами (т. е. больными, не получающими этого препарата). По-видимому, этот факт можно объяснить разницей в характере контингентов больных, а также в длительности и тяжести гранулоцитопении между сравниваемыми группами. Однако между исследованиями, дававшими неодинаковые результаты (положительные или неопределенные), не было до настоящего времени выявлено никаких существенных различий в характере вышеперечисленных критериев. Hackbarth и сотр. [106] считают, что Т-СМК действует подавляющим образом на микроорганизмы, содержащиеся в гемокультуре. Поэтому показатели лабораторного выявления возбудителей могут снижаться, и создается преувеличенное представление об эффективности лечения комплексом Т-СМК. В литературе приводятся данные о повышенной частоте грибковой колониза-

ции и инфекции, а также о летальных исходах грибковых инфекций у больных, получавших Т-СМК, даже в тех случаях, когда одновременно проводилась пероральная профилактика противогрибковыми препаратами [93, 97, 103, 107]. Кроме того, у больных, получавших Т-СМК, чаще выделялись штаммы возбудителей, устойчивые к этому препарату. Известно, что устойчивость к Т-СМК обусловлена трансмиссивными плазмидами, которые кодируют также резистентность к карбенициллину. Естественно, что этот факт создает дополнительные проблемы эпидемиологического и терапевтического характера [108]. Ряд авторов сообщают об удлинении сроков выраженной нейтропении у больных, получавших Т-СМК [98, 99, 103, 104].

И наконец, следует упомянуть об очевидном общем влиянии Т-СМК на клиническое течение основных заболеваний. В этих случаях отмечалось снижение частоты летальных исходов, связанных с грамтрицательным сепсисом [109], однако общие показатели смертельных исходов и случаев ремиссии оставались без изменений [99, 109].

Кроме применения Т-СМК, предпринимались также попытки предупреждения колонизации резистентными микробами на основе схемы, включавшей неомицин, полимиксин В, амфотерицин и налидиксовую кислоту [110, 111]. Эта схема направлена на подавление аэробной бактериальной флоры кишечника (с учетом того что указанные препараты не будут фактически оказывать существенного действия на анаэробную флору).

Если сравнивать с результатами, полученными в нерандомизированной контрольной группе больных, не подвергавшихся лечению указанными препаратами, то следует отметить, что новая схема профилактики обеспечивала снижение частоты приобретенных серьезных инфекционных осложнений после первой недели профилактики, хотя число дней лихорадочной реакции и количество случаев менее тяжелых инфекций оставались на прежних уровнях. Результаты испытаний оставались приблизительно одинаковыми в условиях наличия или отсутствия защиты внешнего окружения больного, процедур локальной деконтаминации или специально приготовленной пищи.

Так же как применение методов защитной изоляции и полная защита внешнего окружения, использование пероральных неадсорбирующихся антибиотиков с целью подавления эндогенной флоры можно считать эффективным способом профилактики инфекций у иммунонекомпетентных больных. Эти результаты были получены при обследовании ограниченной группы больных с четко выраженной клинической картиной заболевания [112]. Показанием для перорального применения

неадсорбирующихся антибиотиков в этих условиях была резко выраженная и продолжительная нейтропения (< 100 нейтрофилов в 1 мкл крови в течение 2 нед или более продолжительного периода). При менее выраженной нейтропении показатели частоты инфекционных осложнений обычно более низкие, и действие профилактически назначаемых антибиотиков менее эффективно. Обслуживающий персонал должен строго следить за регулярным приемом больными всех назначаемых доз препаратов. Кроме того, должны быть созданы все условия (включая необходимый персонал) для проведения регулярных микробиологических исследований и выявления всех формирующихся типов антибиотикоустойчивости. Наиболее важным аспектом работы следует считать выявление такой группы больных, у которых пероральное введение неадсорбирующихся антибиотиков вызывает улучшение общего состояния (реактивности) и увеличение сроков выживания в результате длительных периодов отсутствия инфекционных осложнений и снижения частоты инфекционных заболеваний.

Местная антибиотикопрофилактика

В условиях полной защиты внешнего окружения больного широко применяются разные схемы местной антибиотикопрофилактики. В целях деконтаминации кожных покровов обычно пользуются ежедневными душами и мытьем головы йод-повидоном, хлоргексидином и другими антибактериальными растворами, а также проводят регулярную гигиеническую обработку подмышечных впадин, паховых складок и промежности. Слизистые, прежде всего полости носа и рта, обрабатывают аэрозолями и мазями, состоящими из разнообразных антибактериальных и противогрибковых препаратов, в том числе полимиксина В, ванкомицина, неомицина, бацитрацина и нистатина [50, 54, 75]. Исследования Levine и сотр. [54], Bodey, Rosenbaum [75] показали, что бактериальная и грибковая флора полости рта лишь в редких случаях может быть полностью элиминирована и что микробы здесь могут персистировать в количествах 10^5 — 10^6 . Деконтаминация кожи часто оказывается неполной, причем местами максимальной персистенции микроорганизмов обычно бывают паховые складки и перианальные участки. В одной из работ [113] было показано, что с помощью тампонов, импрегнированных йод-повидоном, удалось снизить частоту инфекционных процессов в подмышечных впадинах у больных с острым нелимфоцитарным лейкозом, однако эффективность схем местной антибиотикопрофилактики в возможном снижении риска возникновения инфекционных осложнений у больных с иммунодефицитами остается неясной.

Вирусные инфекции

Реципиенты трансплантатов костного мозга или органов, а также больные с поражениями костного мозга, вызванными химиотерапией, подвергаются максимальному риску возникновения инфекций, этиологическим фактором которых является вирус простого герпеса. Эта ситуация обычно обуславливается реактивацией латентного вируса [114—116]. Согласно имеющимся данным [117—119], частота таких заболеваний может достигать 40%, особенно среди больных, у которых еще до начала лечения выявлялись антитела против вируса простого герпеса. Ацикловир — производное гуанина, преимущественно проникает в клетки, инфицированные вирусом простого герпеса, где он трансформируется под влиянием вирусной тимидинкиназы, подвергается фосфорилированию, а затем подавляет вирусную ДНК. В ходе контролируемых клинических испытаний, проведенных двойным слепым методом с использованием плацебо, было показано, что данный препарат обладает профилактическим действием, т. е. может предупреждать развитие герпесвирусной инфекции у больных, страдающих лейкозом, и у реципиентов трансплантатов костного мозга [117—121]. Если профилактика прекращается, то обычно наблюдаются рецидивы инфекции. Этот факт указывает на то, что ацикловир не воздействует на вирус, находящийся в латентном состоянии, а подавляет процесс его реактивации.

Инфекция, вызываемая вирусом ветряной оспы — опоясывающего лишая, как правило, достаточно тяжело протекает у детей с иммунодефицитами. Показано, что некоторые препараты обуславливают уменьшение тяжести инфекции. К их числу относятся иммуноглобулин против вируса опоясывающего лишая (ИГПВОЛ), получаемый от лиц, перенесших эту инфекцию; иммуноглобулин против вируса ветряной оспы — опоясывающего лишая (ИГПВООЛ), получаемый из плазмы добровольцев-доноров с высокими титрами соответствующих антител, и иммунная плазма, содержащая антитела против вируса опоясывающего лишая (ИППВОЛ) [123—125]. Показатели частоты клинической картины ветряной оспы у иммунонекомпетентных больных, имевших контакт с больными, но подвергшихся пассивной иммунизации, варьируют от 20 до 68% [123, 124, 126], т. е. являются более низкими, чем показатели заболеваний, возникающих в результате семейного контакта (80—90%) [127]. Показатели частоты осложнений у иммунизированных больных составляют приблизительно 7% (по сравнению с 30% у детей групп повышенного риска, не подвер-

гавшихся иммунопрофилактике) [122, 123, 128]. В обычных условиях показатель частоты субклинических форм заболевания равен 5%, а у иммунизированных детей с иммунодефицитами — 33% [123]. Единственным недостатком пассивной иммунизации является то, что перед проведением профилактики обязательно должна быть выявлена экспозиция к вирусу ветряной оспы — опоясывающего лишая.

Существует предположение о возможности использования человеческого интерферона и фактора переноса в качестве средств профилактики инфекции, вызываемой вирусом опоясывающего лишая — ветряной оспы, однако этот вопрос находится в стадии экспериментальной разработки [128]. Уже на протяжении более 10 лет имеется живая аттенуированная вакцина против ветряной оспы [129], однако действие этого препарата до настоящего времени было испытано лишь на небольшом контингенте больных с иммунодефицитами [130].

Цитомегаловирусная (ЦМВ-) инфекция представляет собой серьезную проблему для больных с разными формами иммунодефицитов. У больных с трансплантированной почкой ЦМВ вызывает суперинфекцию или сопутствует инфекциям, вызываемым грибами, бактериями и простейшими [131, 132], способствуют отторжению почечного аллотрансплантата [133—135], гломеруллопатиям [136] и возникновению различных клинических синдромов — от лихорадочной реакции до диссеминированного заболевания [134—140]. Большинство случаев интерстициальной пневмонии у реципиентов трансплантатов костного мозга и до 26% заболеваний пневмонией любого типа связано с ЦМВ [141—143]. При испытании многих препаратов оказалось, что они не оказывают никакого эффекта при ЦМВ-инфекциях [144—146]. Однако у реципиентов трансплантатов костного мозга, не получавших трансфузий лейкоцитарной массы (общепризнанного фактора риска возникновения ЦМВ-инфекции), пассивная иммунизация иммуноглобулином приводила к значительному снижению не только показателей инфицирования [147], но и частоты симптоматических инфекций и интерстициальной пневмонии [148, 149]. В литературе приводится сообщение о полной защите от ЦМВ у больных, получавших гипериммунный глобулин против цитомегаловируса [150].

Ввиду того что источниками заражения цитомегаловирусом могут быть препараты крови, разрабатываются программы скрининга, обеспечивающие такую ситуацию, при которой только ЦМВ-серонегативные лица могут стать донорами крови, поступающей в виде препаратов в организм иммунонекомпетентных больных. В одной публикации [151] приводятся предварительные данные о том, что использование заранее проверенных препаратов, полученных из крови серонегативных

лиц, оказалось более эффективным для предупреждения инфекции у реципиентов трансплантатов костного мозга доноров, не имевших антител против ЦМВ, чем введение ЦМВ-иммуноглобулина. Было также показано [152], что введение интерферона реципиентам почечных трансплантатов приводит к замедлению наступления процесса экскреции ЦМВ и к снижению частоты вирусемии [152]. Разработана живая аттенуированная вакцина против ЦМВ [153], которую вводят реципиентам почечных трансплантатов [154]. Эффективность и безвредность этого средства профилактики ЦМВ-инфекции остаются недоказанными.

Заболевания, вызываемые простейшими

В начале 70-х годов было впервые показано, что триметоприм-сульфаметоксазол (Т-СМК) может предупреждать развитие инфекции, вызываемой *P. carinii* у экспериментальных животных [155]. Hughes и сопр. [91], использовавшие этот факт в качестве основы для проведения исследований на контингентах людей, продемонстрировали, что с помощью Т-СМК (5 мг/кг триметоприма и 20 мг/кг сульфаметоксазола в день) можно предупредить развитие заболевания у высоковосприимчивых детей, а также у больных юношеского возраста, страдающих злокачественными новообразованиями. Однако профилактика с помощью Т-СМК не получила широкого распространения в связи с опасениями возможного развития у *Pneumocystis* устойчивости к Т-СМК [156], а также ввиду того что все обследованные больные плохо переносили этот препарат [157—159]. Поэтому профилактика заболеваний, вызываемых *P. carinii*, с помощью Т-СМК может быть рекомендована только в отношении больных, проживающих в тех географических зонах, для которых характерно широкое распространение протозойных заболеваний.

Иммунопрофилактика бактериальных инфекций

У разных видов грамотрицательных палочкообразных бактерий имеется общий компонент стенки бактериальной клетки — так называемый кор-гликолипид. Было показано [160], что антитела человеческой сыворотки против одного из мутантов *E. coli* являются эффективными для снижения частоты бактериемии и шока, обусловленных грамотрицательными бактериями. В ходе изучения профилактического действия антител, проведенного на контингентах больных с резко выраженной нейтропенией, не удалось продемонстрировать никакого влияния этих антител на показатели частоты и летальности при инфекциях, вызываемых грамотрицательными бактериями, и даже на число дней проявления лихорадочной реакции [161].

Пневмококковая вакцина, содержащая полисахаридную фракцию штаммов пневмококков, вызывающих большинство случаев инфекции, была испытана на разных контингентах иммунонекомпетентных больных. У больных с лимфомой Ходжкина после вакцинотерапии была выявлена низкая и непостоянная реакция образования антител [162, 163]. Слабая (ниже нормы) реактивность была также отмечена у больных с хроническим лимфоцитарным лейкозом и миеломой [164—166] и у некоторых больных с солидными опухолями [167]. Нормальная реакция антителообразования была выявлена у больных с лимфомой и хроническим миелоцитарным лейкозом в тех случаях, когда вакцину вводили перед химиотерапией, облучением или спленэктомией [168, 169]. Обеспечивает ли даже небольшое повышение уровня антител защиту от пневмонии, остается неясным. Следует также отметить, что не получено убедительных данных о том, что применение вакцины способствует предупреждению пневмоний у больных с иммунодефицитами [168, 170, 171].

Профилактика инфекций у больных после спленэктомии

Больные с удаленной селезенкой составляют группу повышенного риска развития инфекционных осложнений. Singer [172] сообщает, что среди обследованных 2000 больных частота развития сепсиса составляла 4,24%, а летальность от сепсиса — 2,25%. Таким образом, летальность от сепсиса у больных после спленэктомии в 225 раз превышала соответствующий показатель среди остального населения [173]. Степень риска возникновения сепсиса после спленэктомии зависит от возраста больного, причины удаления селезенки и времени, прошедшего после спленэктомии. У более молодых больных отмечается повышенный риск развития тяжелых инфекций, опасных для жизни. У детей младше 1 года вероятность развития сепсиса составляет 50% [172], у взрослых — от 1 до 2% [174, 175]. У больных, перенесших спленэктомию в связи с талассемией, а также подвергавшихся химиотерапии, облучению или иммунодепрессивной терапии, риск развития инфекций выше, чем у больных, которым была сделана спленэктомия в связи с травмой. Максимальный риск развития сепсиса отмечается в течение первого года после спленэктомии; 20% случаев сепсиса возникает в течение первых 6 месяцев; 30% — в течение первого года и 66% — на протяжении первых 2 лет [172, 177, 178]. В то же время случаи развития сепсиса отмечались на протяжении 40 лет после спленэктомии [179].

Возбудителями инфекций у больных с удаленной селезенкой чаще всего бывают капсулообразующие микроорганизмы; 50% всех случаев связано со *Streptococcus pneumoniae*. Зна-

чительную роль играют также *Haemophilus influenzae*, *Neisseria* sp. и другие грамотрицательные микробы [172, 177, 178]. Ввиду преобладания пневмококков среди возбудителей инфекций рекомендуется проводить профилактику пенициллином в течение нескольких лет после спленэктомии [177, 178], хотя эффективность этого метода не доказана, так как соответствующие проспективные рандомизированные испытания на достаточно обширных контингентах до настоящего времени не проводились. Можно рекомендовать использование пневмококковой вакцины, однако следует иметь в виду, что вакцинация эффективна только в тех случаях, если ее начинают за 2 нед до проведения спленэктомии [180].

УМЕНЬШЕНИЕ СТЕПЕНИ ИММУНОДЕФИЦИТОВ С ПОМОЩЬЮ ТРАНСФУЗИИ ГРАНУЛОЦИТАРНОЙ МАССЫ

Поскольку одним из наиболее важных факторов риска развития инфекционных осложнений является гранулоцитопения, в настоящее время большое внимание уделяется трансфузии гранулоцитарной массы как средству профилактики инфекций. Основная теоретическая и техническая сложность этой работы заключается в получении достаточного количества клеток для трансфузии. У больного с массой тела 70 кг суточное количество вновь образовавшихся гранулоцитов составляет приблизительно 10^{11} ; при активно протекающей инфекции это количество может значительно увеличиваться (до 10 раз). Поскольку период полураспада циркулирующих гранулоцитов составляет приблизительно 6 ч, для достижения нормальной физиологической реакции требуется постоянное поступление больших количеств этих клеток. В настоящее время удается получать в оптимальных условиях с помощью имеющихся методов только около 10^{10} или даже меньше гранулоцитов [108].

Большинство исследований в области профилактики инфекций с помощью трансфузий гранулоцитарной массы до настоящего времени было проведено на контингентах больных лейкозом с выраженной нейтропенией или больных, которым был пересажен костный мозг. Ford, Cullen [182] и Schiffer и сотр. [183] переливали через день по $1,2^{10}$ — $1,5^{10}$ нейтрофилов небольшим группам больных с острым нелимфоцитарным лейкозом. Только во второй из указанных работ было отмечено уменьшение числа тяжело протекающих инфекций, хотя показатели не были статистически достоверными. Никто из авторов опубликованных работ не продемонстрировал значительного сокращения периода необходимого лечения антибиотиками, числа дней лихорадочной реакции или, что наиболее важно, показателей ремиссии [184, 185].

Наиболее широкие исследования по этому вопросу прове-

ли Strauss и сотр. [186], которые изучали эффективность ежедневных переливаний гранулоцитарной массы у 54 больных, страдавших лейкозом. При этом было отмечено уменьшение частоты случаев бактериального сепсиса у больных, получавших трансфузии гранулоцитарной массы, по сравнению с больными, которым процедуры не проводили (соответственно 9 и 27%, $p < 0,01$). Однако, так же как и при исследованиях, приведенных выше, никаких различий в общих показателях частоты инфекционных осложнений, а также в показателях выздоровления, продолжительности заболевания и в сроках выживания не было.

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о высокой стоимости работ по получению и трансфузии гранулоцитарной массы [187] и об отсутствии влияния трансфузий лейкоцитарной массы на общие показатели инфекционных осложнений и на исход заболеваний. Если к этому добавить факт возникновения различных побочных реакций, связанных с трансфузиями гранулоцитарной массы [183, 185, 186, 188], то становится понятным сдержанное отношение авторов ряда обзоров к трансфузии гранулоцитарной массы как к методу профилактики инфекций [190—192].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aisenberg A. C. Quantitative estimation of the reactivity of normal and Hodgkin's disease lymphocytes with thymidine- 2^{14}C . — *Nature*, 1965, 205, 1233—1235.
2. Gatti R. A., Good R. A. The immunological deficiency diseases. — *Med. Clin. North Am.*, 1970, 54, 281—307.
3. Graze P. R., Perlin E., Royston J. In vitro lymphocyte dysfunction in Hodgkin's disease. — *J. Natl. Cancer Inst.*, 1976, 56, 239—243.
4. Aisenberg A. C. Studies on delayed sensitivity in Hodgskin's disease. — *J. Clin. Invest.*, 1962, 41, 1964—1970.
5. Fahey J. L., Scoggins R., Ute J. P., Szwed C. F. Infection, antibody response and gamma globulin components in multiple myeloma and macroglobulinemia. — *Am. J. Med.*, 1963, 35, 698—707.
6. Lippincott S. W., Korman S., Forg C. et al. Turnover of labeled normal gamma globulin in multiple myeloma. — *J. Clin. Invest.*, 1960, 39, 565—572.
7. Marks J. Antibody formation in myelomatosis. — *J. Clin. Pathol.*, 1953, 6, 62—63.
8. Sweet D. L., Jr., Golomb H. M., Ultmann J. E. The clinical features of chronic lymphocytic leukaemia. — *Clin. Hematol.*, 1977, 61, 185—207.
9. Masur H., Michelis M. A., Greene J. B. et al. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 1431—1438.
10. Siegal F. P., Lopez C., Hammer G. S. et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals manifested by chronic perianal ulcerative herpex simplex lesions. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 1439—1444.
11. Gottlieb M. S., Schroff R., Schanker H. M. et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 1425—1431.

12. *Small C. B., Spigland I.* Community acquired opportunistic infections and defective cellular immunity in heterosexual drug abusing and homosexual men. — *Am. J. Med.*, 1983, 74, 433—441.
13. *Stahl R. E., Friedman-Kien A., Dubin R. et al.* Immunologic abnormalities in homosexual men: relationship to Kaposi's sarcoma. — *Am. J. Med.*, 1982, 73, 171—178.
14. *Keusch G. T.* The effects of malnutrition on host defenses and the metabolic sequence of infections. — In: *Infections in the Abnormal Host/* Ed. M. H. Grieco. — New York, Yorke Medical Books, 1980, pp. 210—223.
15. *Bodey G. P., Buckley M., Sathe Y. S., Freireich E. J.* Quantitative relationships between circulating leukocytes and infections in patients with acute leukemia. — *Ann. Intern. Med.*, 1966, 64, 328—340.
16. *Kurrie E., Bhaduri S., Krieger D. et al.* Risk factors for infections of the oropharynx and the respiratory tract in patients with acute leukemia. — *J. Infect. Dis.*, 1981, 144, 128—136.
17. *Chang H. Y., Rodriquez V., Narboni G. et al.* Causes of death in adults with acute leukemia. — *Medicine*, 1976, 55, 259—268.
18. *Degregorio M. W., Lee W. M. F., Linler C. A. et al.* Fungal infections in patients with acute leukemia. — *Am. J. Med.*, 1982, 73, 543—548.
19. *Young R. C., Bennett J. E., Vogel C. L. et al.* Aspergillosis: the spectrum of disease in 98 patients. — *Medicine*, 1970, 49, 147—173.
20. *Boggs D. R., Athens J. W., Cartwright G. E., Wintrobe M. M.* The effect of adrenal glucocorticosteroids upon the cellular composition of inflammatory exudates. — *Am. J. Pathol.*, 1964, 44, 763—773.
21. *Peters W. P., Holland J. F., Hansjoerg S. et al.* Corticosteroid administration and localized leukocyte mobilization in man. — *N. Engl. J. Med.*, 1972, 286, 342—345.
22. *Perper R. J., Sanda M., Chinea G., Oronsky A. L.* Leukocyte chemotaxis in vivo. II. Analysis of the selective inhibition of neutrophil or mononuclear cell accumulation. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1974, 84, 394—406.
23. *MacGreger R. R., Spagnulo P. J., Lentnek A. L.* Inhibition of granulocyte adherence by ethanol, prednisone, and aspirin, measured with an assay system. — *N. Engl. J. Med.*, 1974, 291, 642—646.
24. *Rinehart J. J., Sagore A. L., Balcerzak S. O. et al.* Effects of corticosteroid therapy on human monocyte function. — *N. Engl. J. Med.*, 1975, 292, 236—241.
25. *Atkinson J. P., Schreiber A. D., Frank M. M.* Effects of corticosteroids and splenectomy on the immune clearance and destruction of erythrocytes. — *J. Clin. Invest.*, 1973, 52, 1509—1517.
26. *Weston W. L., Mandell J. M., Yeckley J. A. et al.* Mechanism of cortisol inhibition of adoptive transfer of tuberculin sensitivity. — *J. Lab. Clin. Med.*, 1973, 82, 366—371.
27. *Fauci A. S., Dale D. C.* The effect of in vitro hydrocortisone on subpopulations of human lymphocytes. — *J. Clin. Invest.*, 1974, 53, 240—246.
28. *Clamen H. N.* Corticosteroids and lymphoid cells. — *N. Engl. J. Med.*, 1972, 287, 388—397.
29. *Weston W. L., Clamen H. N., Krueger C. G.* Site of action of cortisol in cellular immunity. — *J. Immunol.*, 1973, 110, 880—883.
30. *Stavy L., Cophen I. R., Feldman M.* The effect of hydrocortisone on lymphocyte-mediated cytotoxicity. — *Cell Immunol.*, 1973, 7, 302—312.
31. *Fauci A. S.* (moderator), NIH Conference Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. — *Ann. Intern. Med.*, 1976, 84, 305—315.
32. *Santos G. W., Owens A. H. Jr., Sensenbrenner L. L.* Effects of selected cytotoxic agents on antibody production in man: a preliminary report. — *Ann. NY Acad. Sci.*, 1964, 114, 404—423.
33. *Feingold D. S.* Hospital-acquired infections. — *N. Engl. J. Med.*, 1970, 283, 1384—1391.

34. *Reinartz J. A., Pierce A. K., Mays B. B., Anford J. P.* The potential role of inhalation therapy equipment in nosocomial pulmonary infection. — *J. Clin. Invest.*, 1965, 44, 831—839.
35. *Ringrose R. E., McKown B., Felton F. G. et al.* A hospital outbreak of *Serratia marcescens* associated with ultrasonic nebulizers. — *Ann. Intern. Med.*, 1968, 69, 719—729.
36. *Schimpff S. C., Young V. M.* Epidemiology and prevention of infection in the compromised host. — In: *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host/Eds. R. H. Rubin, L. S. Young.* — New York, Plenum, 1981, p. 12.
37. *Schimpff S. C., Young V. M., Greene W. H. et al.* Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia: significance of hospital acquisition of potential pathogens. — *Ann. Intern. Med.*, 1972, 77, 707—714.
38. *Nauseef W. M., Maki D. G.* A study of the value of simple protective isolation in patients with granulocytopenia. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 304, 448—453.
39. *Reyniers J. A., Trexler P. C.* The germfree technique and its application to rearing animals free from contamination. — In: *Micrurgical and Germ-Free Methods.* — Springfield, IL, Charles C. Thomas, 1943, p. 114.
40. *Pollard M., Sharon N.* Chemotherapy of spontaneous leukemia in germ-free AKR mice. — *J. Natl. Cancer, Inst.*, 1970, 45, 677—680.
41. *Reyniers J. A., Trexler P. C., Scruggs W. et al.* Observations on germ-free and conventional albino rats after total body X-radiation (abstract). — *Radiat. Res.*, 1956, 5, 591.
42. *White L. P., Clafin E. F.* Nitrogen mustard: diminution of toxicity in axenic mice. — *Science*, 1963, 140, 1400—1401.
43. *Levenson S. M.* Application of the technology of the germ-free laboratory to special problems of patient care. — *Am. J. Surg.*, 1964, 107, 710—722.
44. *Haynes B. W. Jr., Hench M. E.* Hospital isolation system for preventing cross contamination by staphylococci and *Pseudomonas* organisms in burn wounds. — *Ann. Surg.*, 1965, 162, 641—649.
45. *Hall L. B.* NASA requirements for the sterilization of spacecraft. — *Proc. Natl. Conf. Spacecraft Steril. Technol. (NASA Suppl.)*, 1966, 108, 25—36.
46. *Bodey G. P., Johnston D.* Microbiological evaluation of protected environment during patient occupancy. — *Appl. Microbiol.*, 1971, 22, 828—835.
47. *Michaelsen G. S., Vesley D., Halbert M. M.* Laminar air flow studied as and in care of low resistance patient. — *Hospitals*, 1967, 41, 91—106.
48. *Shadomy S., Ginsberg M., Laconte M., Zieger E.* Evaluation of a patient isolator system. — *Arch. Environ. Health*, 1985, 11, 191—200.
49. *Young V. M., Moody M. R.* Clinical gnotobiotics. — *Am. J. Clin. Nutr.*, 1977, 30, 1911—1920.
50. *Yates J. W., Holland J. F.* A controlled study of isolation and endogenous microbial suppression in acute myelocytic leukemia patients. — *Cancer*, 1972, 32, 1490—1498.
51. *Dietrich M., Gaus W., Vossen J. et al.* Protective isolation and antimicrobial decontamination in patients with high susceptibility to infection. — *Infection*, 1977, 5, 107—114.
52. *Pizzo P. A., Levine A. S.* The utility of protected environment regimens for the compromised host: a clinical assessment. — *Prog. Hematol.*, 1977, 10, 311—332.
53. *Schimpff S. C., Greene W. H., Young V. M. et al.* Infection prevention in acute nonlymphocytic leukemia: laminar air flow room reverse isolation with oral nonabsorbable antibiotic prophylaxis. — *Ann. Intern. Med.*, 1975, 82, 351—358.
54. *Levine A. S., Siegel S. E., Schriber A. D. et al.* Protected environment and prophylactic antibiotics: a prospective controlled study of their uti-

- lity in the therapy of acute leukemia. — *N. Engl. J. Med.*, 1973, 288, 477—484.
55. *Rodriguez V., Bodey G. P., Freireich E. G. et al.* Randomized trial of protected environment-prophylactic antibiotics in 145 adults with acute leukemia. — *Medicine*, 1978, 57, 253—266.
 56. *Navari R. M., Buckner C. D., Cleft R. A. et al.* Prophylaxis of infection in patients with aplastic anemia receiving allogeneic marrow transplants. — *Am. J. Med.*, 1984, 76, 564—572.
 57. *Buckner D. C., Cleft R. A., Sanders J. E.* Protective environment for marrow transplant recipients: a prophylactic study. — *Ann. Intern. Med.*, 1978, 89, 893—910.
 58. *Armstrong D.* Protected environments are discomforting and expensive and do not offer meaningful protection. — *Am. J. Med.*, 1984, 76, 685—689.
 59. *Holland J., Plumb M., Yates J. et al.* Psychological response of patients with acute leukemia to germ-free environments. — *Cancer*, 1977, 40, 871—879.
 60. *Bodey G. P., Rodriguez V., Cabanillas F., Freireich E. J.* Protected environment-prophylactic antibiotic program for malignant lymphoma: randomized trial during remission induction chemotherapy. — *Am. J. Med.*, 1979, 66, 74—81.
 61. *Bodey G. P., Rodriguez V., Murphy W. K. et al.* Protected environment-prophylactic antibiotic program for malignant sarcomas: randomized trial during remission induction chemotherapy. — *Cancer*, 1981, 47, 2422—2429.
 62. *Strob R., Prentice R. L., Buckner D. C. et al.* Graft versus host disease and survival in patients with aplastic anemia treated by marrow grafts from HLA-identical siblings: beneficial effect of a protective environment. — *N. Engl. J. Med.*, 1983, 308, 302—307.
 63. *Shooter R. A., Cooke E. M., Faiers M. C. et al.* Isolation of *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella* from food in hospitals, canteens and schools. — *Lancet*, 1971, 2, 390—392.
 64. *Kominos S. D., Copeland C. E., Grosiak B., Postic B.* Introduction of *Pseudomonas aeruginosa* into a hospital via vegetables. — *Appl. Microbiol.*, 1972, 24, 567—570.
 65. *Wright C., Kominos S. D., Yee R. B.* Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* recovered from vegetable salads. — *Appl. Environ. Microbiol.*, 1976, 31, 453—454.
 66. *Casewell M., Phillips I.* Food as a source of *Klebsiella* species for colonization and infection of intensive care patients. — *J. Clin. Pathol.*, 1978, 31, 845—849.
 67. *Buck A. C., Cooke E. M.* The fate of ingested *Pseudomonas aeruginosa* in normal persons. — *J. Med. Microbiol.*, 1969, 2, 521—525.
 68. *Van der Waaij, Berghuys J. M., Lekkerkerk J. E. C.* Colonization resistance of the digestive tract of mice during systemic antibiotic treatment. — *J. Hyg.*, 1972, 70, 605—610.
 69. *Remington J. S., Schimpff S. C.* Please don't eat the salads. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 304, 433—435.
 70. *Reimer A. O., Tillotson J. L.* Food service procedures for reverse isolation. — *J. Am. Diet. Assoc.*, 1966, 48, 381—384.
 71. *Watson P., Bodey G. P.* Sterile food service for patients in protected environments. — *J. Am. Diet. Assoc.*, 1970, 56, 515—520.
 72. *Preisler H. J., Goldstein I. M., Henderson E. S.* Gastrointestinal sterilization in the treatment of patients with acute leukemia. — *Cancer*, 1970, 26, 1076—1081.
 73. *Pizzo P. A., Purvis D. S., Waters C.* Microbiological evaluation of food items for patients undergoing gastrointestinal decontamination and protected isolation. — *J. Am. Diet. Assoc.*, 1982, 81, 272—279.
 74. *Newman K. A., Schimpff S. C., Wade J. C.* Antibiotic prophylaxis for in-

- fection for patients with granulocytopenia. — In: Infections in the Immunocompromised Host — Pathogenesis, Prevention and Therapy/Eds. J. Verhoef, P. K. Peterson, P. G. Quie. — New York, Elsevier/North-Holland, 1980, p. 187.
75. *Bodey G. P., Rosenbaum B.* Effect of prophylactic measures in the microbial flora of patients in protected environment units. — *Medicine*, 1974, 53, 209—228.
 76. *Bodey G. P.* Antibiotic prophylaxis in cancer patients: regimens of oral nonabsorbable antibiotics for prevention of infection during induction of remission. — *Rev. Infect. Dis.*, 1981, 3 (suppl.), S259—S268.
 77. *Hahn D. M., Schimpff S. C., Fortner C. L. et al.* Infection in acute leukemia patients receiving oral nonabsorbable antibiotics. — *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1978, 13, 958—964.
 78. *King K.* Prophylactic nonabsorbable antibiotics in leukemic patients. — *J. Hyg. (Camb.)*, 1980, 85, 141—151.
 79. *Bodey G. P.* Oral antibiotic prophylaxis in protected environment units: effect of nonabsorbable and absorbable antibiotics on the fecal flora. — *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1972, 1, 343—347.
 80. *Bender J. F., Schimpff S. C., Young V. M. et al.* Role of vancomycin as a component of oral nonabsorbable antibiotics for microbial suppression in leukemic patients. — *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1979, 15, 455—460.
 81. *Storring R. H., McElwain T. J., Jameson B., Wiltshaw E.* Oral non-absorbable antibiotics prevent acute infection in acute non-lymphoblastic leukemia. — *Lancet*, 1977, 1, 837—841.
 82. *Lohner D., Debusscher L., Prevost J. M., Klustersky J.* Comparative randomized study of protected environment plus oral antibiotics versus oral antibiotics alone in neutropenic patients' cancer treatment. — *Cancer Treat. Rep.*, 1979, 63, 363—368.
 83. *Bodey G. P., Hart J., Freireich E. J., Frei E.* III Studies of a patients isolation unit and prophylactic antibiotics in cancer chemotherapy: general techniques and preliminary results. — *Cancer*, 1968, 22, 1018—1026.
 84. *Cohen M. H., Crearen P. F., Fossieck B. E. et al.* Effect of oral prophylactic broad spectrum nonabsorbable antibiotics on the gastrointestinal absorption of nutrients and methotrexate in small cell bronchogenic carcinoma patients. — *Cancer*, 1976, 38, 1556—1559.
 85. *Valdivieso M., Cabanillos F., Keating M. et al.* Effect of intensive induction chemotherapy for extensive disease small cell bronchogenic carcinoma in protected environment-prophylactic antibiotic units. — *Am. J. Med.*, 1984, 76, 405—412.
 86. *Bodey G. P., Keating M. J., McCredie K. B. et al.* Prospective randomized trial of antibiotic prophylaxis in acute leukemia. — *Am. J. Med.*, 1985, 78, 407—416.
 87. *van der Waaij D., Berghuis-DeVries J. M.* Selective elimination of Enterobacteriaceae species from the digestive tract in mice and monkeys. — *J. Hyg. (Camb.)*, 1974, 72, 205—211.
 88. *Naff H.* On the changes in the intestinal flora induced in man by Bactrim. — *Pathol. Microbiol.*, 1971, 37, 1—22.
 89. *Knothe H.* The effect of a combined preparation of trimethoprim and sulfamethoxazole following short term and long term administration on the flora of the human gut. — *Chemotherapy*, 1973, 18, 285—296.
 90. *Hargadon M. T., Young V. M., Schimpff S. C. et al.* Selective suppression of alimentary tract microbial flora as prophylaxis during granulocytopenia. — *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1972, 1, 343—347.
 91. *Hughes W. T., Kuhn S., Chaudhary S. et al.* Successful chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonia. — *N. Engl. J. Med.*, 1977, 297, 1419—1426.
 92. *Gurwith M. J., Brunton J. L., Lank B. A. et al.* A prospective controlled

- investigation of prophylactic trimethoprim/sulfamethoxazole in hospitalized granulocytopenic patients. — *Am. J. Med.*, 1979, 66, 248—256.
93. *Estey E., Maksymiuk A., Smith T. et al.* Infection prophylaxis in acute leukemia: comparative effectiveness of sulfamethoxazole and trimethoprim, ketoconazole, and a combination of the two. — *Arch. Intern. Med.*, 1984, 144, 1562—1568.
 94. *Henry S. A.* Chemoprophylaxis of bacterial infections in granulocytopenic patients. — *Am. J. Med.*, 1984, 67, 645—652.
 95. *Kauffman C. A., Leipman M. K., Bergman A. G., Mioduszewski J.* Trimethoprim/sulfamethoxazole prophylaxis in neutropenic patients. — *Am. J. Med.*, 1983, 74, 599—607.
 96. EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group Trimethoprim-sulfamethoxazole in the prevention of infection in neutropenic patients. — *J. Infect. Dis.*, 1984, 150, 372—379.
 97. *Henry S. A., Armstrong D., Kempin S. et al.* Oral trimethoprim/sulfamethoxazole in attempt to prevent infection after induction chemotherapy for acute leukemia. — *Am. J. Med.*, 1984, 77, 663—666.
 98. *Gualtieri R. J., Donowitz G. R., Kaiser D. L. et al.* Double trimethoprim/sulfamethoxazole in granulocytopenic patients with hematologic malignancies. — *Am. J. Med.*, 1983, 74, 934—940.
 99. *Dekker A. W., Rozenberg-Arska M., Sixma J. J., Verhoef J.* Prevention of infection by trimethoprim/sulfamethoxazole plus amphotericin B in patients with acute non-lymphocytic leukemia. — *Ann. Intern. Med.*, 1981, 95, 558—559.
 100. *Bow E. J., Louie T. J., Riben P. D. et al.* Randomized controlled trial comparing trimethoprim/sulfamethoxazole and trimethoprim for infection prophylaxis in hospitalized granulocytopenic patients. — *Am. J. Med.*, 1984, 76, 223—233.
 101. *Wade J. C., Schimpff S. C., Hargadon M. T. et al.* A comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole plus nystatin with gentamicin plus nystatin in the prevention of infections in acute leukemia. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 304, 1057—1062.
 102. *Watson J. G., Powles R. L., Lason D. N. et al.* Co-trimoxazole versus nonabsorbable antibiotics in acute leukemia. — *Lancet*, 1982, 1, 6—9.
 103. *Enno A., Darrell J., Hows J. et al.* Co-trimoxazole for prevention of infection in acute leukemia. — *Lancet*, 1978, 2, 395—397.
 104. *Wade J. C., deJongh C. A., Newman K. A. et al.* Selective antimicrobial modulation as prophylaxis against infection during granulocytopenia: trimethoprim-sulfamethoxazole vs nalidixic acid. — *J. Infect. Dis.*, 1983, 147, 624—634.
 105. *Weiser B., Longe M., Fialk M. A. et al.* Prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole during consolidation chemotherapy for acute leukemia. — *Ann. Intern. Med.*, 1981, 95, 435—538.
 106. *Hackbarth C. J., Ernst J. D., Sande M. A.* Inhibition of isolation of *Escherichia coli* in blood cultures by trimethoprim-sulfamethoxazole. — *J. Infect. Dis.*, 1983, 147, 964—965.
 107. *Bavisotto L., Maki D. G.* Does TMP-SMX prophylaxis in acute non-lymphocytic leukemia (ANLL) predispose to fungal infection? — *Clin. Res.*, 1981, 29, 726A.
 108. *Wilson J. M., Guiney D. G.* Failure of oral trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in acute leukemia— isolation of resistant plasmids from strains of Enterobacteriaceae causing bacteremia. — *N. Engl. J. Med.*, 1982, 306, 16—20.
 109. *Riben P. D., Louie T. J., Lank B. A. et al.* Reduction in mortality from gram-negative sepsis in neutropenic patients receiving trimethoprim/sulfamethoxazole therapy. — *Cancer*, 1983, 51, 1587—1592.
 110. *Guiot H. F. L., van der Meer J. W. M., van Furth R.* Selective antimicrobial modulation of human microbial flora: infection prevention in pati-

- ents with decreased host defense mechanisms by selective elimination of potentially pathogenic bacteria. — *J. Infect. Dis.*, 1981, 143, 644—654.
111. *Guiot H. F. L., van den Broek, van der Meer J. W. M., van Furth R.* Selective antimicrobial modulation of the intestinal flora of patients with acute non-lymphocytic leukemia: a double blind placebo control study. — *J. Infect. Dis.*, 1983, 147, 615—623.
 112. *Schimpff S. C.* Infection prevention during profound granulocytopenia: new approaches to alimentary canal microbial suppression. — *Ann. Intern. Med.*, 1980, 93, 358—361.
 113. *Murillo J., Schimpff S. C., Bruillet M. D.* Axillary lesions in patients with acute leukemia. — *Cancer*, 1979, 49, 1493—1496.
 114. *Elfenbein G. J., Saral R.* Infectious disease during immune recovery after bone marrow transplantation. — In: *Infection and the Compromised Host*. — Baltimore, Williams and Wilkins, 1971, p. 157.
 115. *Meyers J. D., Fluornoy N., Thomass E. D.* Infection with herpes simplex virus and cell mediated immunity after marrow transplant. — *J. Infect. Dis.*, 1980, 142, 338—346.
 116. *Pass R. F., Whitley R. J., Whelchel J. D. et al.* Identification of patients with increased risk of infection with herpes simplex virus after renal transplantation. — *J. Infect. Dis.*, 1979, 140, 487—492.
 117. *Gulckman E., Devergee A., Melo R.* Prophylaxis of herpes infection after bone marrow transplantation by oral acyclovir. — *Lancet*, 1983, 2, 706—708.
 118. *Saral R., Ambinded R. F., Burs W. H.* Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infections in patients with leukemia. — *Ann. Intern. Med.*, 1983, 99, 773—776.
 119. *Hann I. M., Prentice H. G., Blacklock H. A.* Acyclovir prophylaxis against herpes virus infection in severely immunocompromised patients randomized double blind trial. — *Br. Med. J.*, 1983, 287, 384—388.
 120. *Wade J. C., Newton B., Flouring N., Meyers J. D.* Oral acyclovir for prevention of herpes simplex virus reactivation after marrow transplantation. — *Ann. Intern. Med.*, 1984, 100, 823—828.
 121. *Saral R., Burns W. H., Laskn O. L. et al.* Acyclovir prophylaxis of herpes simplex virus infections: a randomized double-blind controlled trial in bone marrow transplant recipient. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 63—67.
 122. *Feldman S., Hughes W., Daniel C.* Varicella in children with cancer. Seventy-seven cases. — *Pediatrics*, 1975, 56, 388—397.
 123. *Gershon A. A., Steinberg S., Brunell P. A.* Zoster immune globulin: a further assessment. — *N. Engl. J. Med.*, 1975, 290, 243—245.
 124. *Zaia J. A., Levin M. J., Preblud S. R. et al.* Evaluation of varicella zoster immune globulin: protection of immune-suppressed children after household exposure to varicella. — *J. Infect. Dis.*, 1983, 147, 737—743.
 125. *Balfocin H. H., Groth K. E., McCullough J. et al.* Prevention or modification of varicella using zoster immune plasma. — *Am. J. Dis. Child.*, 1977, 131, 693—696.
 126. *Judelson R. G., Meyers J. D., Ellis R. J., Thomas E. K.* Efficacy of zoster immune globulin. — *Pediatrics*, 1974, 53, 476—480.
 127. *Ross A. H., Leuchner E., Reitman G.* Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin. — *N. Engl. J. Med.*, 1962, 267, 369—376.
 128. *Gershon A. A.* Immunoprophylaxis of varicella-zoster infections. — *Am. J. Med.*, 1984, 76, 672—677.
 129. *Takahashi M., Otsuka T., Okuno Y. et al.* Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. — *Lancet*, 1974, 2, 1288—1290.
 130. *Brunnell P., Geiser C., Shehab Z., Waugh J. E.* Administration of live varicella vaccine to children with leukemia. — *Lancet*, 1982, 2, 1069—1072.

131. *Chatterjee S. N., Fiala M., Weiner J. et al.* Primary cytomegalovirus and opportunistic infection; incidence in renal transplant patients. — *JAMA*, 1978, 240, 2446—2449.
132. *Rand K. H., Pollard R. B., Merigan T. C.* Increased pulmonary superinfections in cardiac transplant patients undergoing primary cytomegalovirus infection. — *N. Engl. J. Med.*, 1978, 298, 951—953.
133. *Peterson P. K., Balfour H. H., Marker S. C. et al.* Cytomegalovirus disease in renal allograft recipients: a prospective study of the clinical features risk factors and impact on renal transplantation. — *Medicine*, 1980, 59, 293—300.
134. *Betts R. F., Freeman R. B., Douglas R. G., Talley T. E.* Clinical manifestation of renal allograft derived primary cytomegalovirus infection. — *Am. J. Dis. Child*, 1977, 131, 759—763.
135. *Rubin R. H., Cosimi A. B., Tolkoff-Rubin N. E. et al.* Infectious disease syndromes attributable to cytomegalovirus and their significance among renal transplant recipients. — *Transplantation*, 1977, 24, 458—464.
136. *Richardson W. P., Colvin R. B., Cheeseman S. H. et al.* Glomerulopathy associated with cytomegalovirus viremia in renal allografts. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 57—63.
137. *Simmons R. L., Lopez C., Balfour H. Jr., et al.* Cytomegalovirus: clinical, virological correlation in renal transplant recipients. — *Am. Surg.*, 1974, 180, 623—631.
138. *Fryd D. S., Peterson P. K., Ferguson R. M. et al.* Cytomegalovirus as a risk factor in renal transplantation. — *Transplantation*, 1980, 30, 436—449.
139. *Kanich R. E., Craighead J. E.* Cytomegalovirus infection and cytomegalic inclusion disease in renal homotransplant recipients. — *Am. J. Med.*, 1966, 40, 874—882.
140. *Anderson H. K., Spencer E. S.* Cytomegalovirus infection among renal allograft recipients. — *Acta Med. Scand.*, 1969, 186, 7—19.
141. *Winston D. J., Gale R. P., Meyer D. V., Young L. S.* Infectious complications of human bone marrow transplantation. — *Medicine*, 1979, 58, 1—31.
142. *Meyers J. P., Spencer H. C., Watts J. C. et al.* Cytomegalovirus pneumonia after human marrow transplantation. — *Ann. Intern. Med.*, 1975, 82, 181—188.
143. *Neiman P. E., Reeves W., Ray G. et al.* A prospective analysis of interstitial pneumonia and opportunistic viral infection among recipients of bone marrow grafts. — *J. Infect. Dis.*, 1977, 136, 754—767.
144. *Meyers J. D., McGuffin R. W., Bryson Y. J. et al.* Treatment of cytomegalovirus pneumonia after marrow transplantation with combined vidarabine and human leukocyte interferon. — *J. Infect. Dis.*, 1982, 146, 80—84.
145. *Jones J. F., Minnich L. L., Jeter W. S. et al.* Treatment of childhood combined Epstein-Barr virus/cytomegalovirus infection with oral bovine transfer factor. — *Lancet*, 1981, 2, 122—124.
146. *Ch'ien L. T., Cannon N. J., Whitley R. J. et al.* Effect of adenine arabinoside on cytomegalovirus infections. — *J. Infect. Dis.*, 1974, 130, 32—39.
147. *Meyers J. D., Leszczynski J., Zaia J. A. et al.* Prevention of cytomegalovirus infection by cytomegalovirus immune globulin after marrow transplantation. — *Ann. Intern. Med.*, 1983, 98, 442—446.
148. *Winston D. J., Pollard R. B., Ho W. G. et al.* Cytomegalovirus immune plasma in bone marrow transplant recipients. — *Ann. Intern. Med.*, 1982, 97, 11—18.
149. *Winston D. J., Ho W. G., Lin C. H. et al.* Intravenous immunoglobulin for modification of cytomegalovirus infections associated with bone marrow transplantation: preliminary results of a controlled trial. — *Am. J. Med.*, 1984, 76, 128—133.
150. *Condie R. M., O'Reilly R. J.* Prevention of cytomegalovirus infection by

- prophylaxis with an intravenous hyperimmune, native, unmodified cytomegalovirus globulin: randomized trial in bone marrow transplant recipients. — *Am. J. Med.*, 1984, 76, 134—141.
151. *Bowden R. A., Sagers M., McIver J. et al.* Comparative trial of intravenous cytomegalovirus globulin and sero negative blood products for the prevention of primary cytomegalovirus infection following marrow transplant (abstract). — *Clin. Res.* 1985, 33, 395A.
 152. *Cheeseman S. H., Rubin R. H., Stewart J. A. et al.* Controlled clinical trial of prophylactic human-leukocyte interferon in renal transplantation: effects on cytomegalovirus and herpes simplex virus infections. — *N. Engl. J. Med.*, 1979, 300, 1345—1349.
 153. *Ploikin S. A., Farguhar J., Hornberger E.* Clinical trials of immunization with the towne 125 strain of human cytomegalovirus. — *J. Infect. Dis.*, 1976, 134, 470—475.
 154. *Glazer J. P., Friedman H. M., Grossman R. A. et al.* Live cytomegalovirus vaccination of renal transplant candidates: a preliminary trial. — *Ann. Intern. Med.*, 1979, 91, 676—683.
 155. *Hughes W. T., McNabb P. C., Markes T. D.* Efficacy of trimethoprim and sulfamethoxazole in the prevention and treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonitis. — *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1974, 5, 289.
 156. *Hugh W. T., Feldman S., Chaudhary S. C. et al.* Comparison of pentamidine isethionate and trimethoprim-sulfamethoxazole in treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia. — *J. Pediatr.*, 1978, 92, 285—291.
 157. *Kouals J. A., Hiemenz J. W., Macher A. M. et al.* *Pneumocystis carinii* pneumonia: a comparison between patients with the acquired immune deficiency syndrome and patients with other immuno-deficiencies. — *Ann. Intern. Med.*, 1984, 100, 663—671.
 158. *Gordin F. M., Simon G. L., Wojsy C. B., Mills J.* Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. — *Ann. Intern. Med.*, 1984, 100, 495—499.
 159. *Bradley P. D., Warden G. D., Maxwell J. G., Rothstein G.* Neutropenia and thrombocytopenia in renal allograft recipients treated with trimethoprim-sulfamethoxazole. — *Ann. Intern. Med.*, 1980, 93, 560—562.
 160. *Ziegler E. J., McCuthan J. A., Fierer J. et al.* Treatment of gram negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Escherichia coli*. — *N. Engl. J. Med.*, 1982, 307, 1225—1230.
 161. *McCuthan J. A., Wolf J. L., Ziegler E. J., Braude A. L.* Ineffectiveness of single dose human antiserum to core glycolipid (E. Coli J5) for prophylaxis of bacteremic gram negative infections in patients with prolonged neutropenia. — *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 1983, S14, 40—45.
 162. *Siber G. et al.* Impaired antibody response to pneumococcal vaccine after treatment for Hodgkin's disease. — *N. Engl. J. Med.*, 1978.
 163. *Minor D. R., Schiffman G., McIntosh L. S.* Response of patients with Hodgkin's disease to pneumococcal vaccine. — *Ann. Intern. Med.*, 1979.
 164. *Lazarus H. M. et al.* Pneumococcal vaccination: the response of patients with multiple myeloma. — *Am. J. Med.*, 1980, 69, 419—424.
 165. *Predeim L., Schiffman G., Mailland J., Schlueter W.* Pneumococcal vaccine response in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma (abstract). — *Clin. Res.*, 1979, 27, 753A.
 166. *Schmid G. P.* Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with multiple myeloma. — *J. Infect. Dis.*, 1981, 143, 590—597.
 167. *Ammann A. J., Schiffman G., Addiego J. E. et al.* Immunization of immunosuppressed patients with pneumococcal polysaccharide vaccine. — *Rev. Infect. Dis.*, 1981, 3 (suppl.), S160—S167.
 168. *Young L. S.* Immunoprophylaxis and serotherapy of bacterial infection. — *Am. J. Med.*, 1984, 76, 664—671.
 169. *Siber G. R., Weitzman S. A., Aisenberg A. C.* Antibody response of patients with Hodgkin's disease to protein and polysaccharide antigens. — *Rev. Infect. Dis.*, 1981, 3, S144—S159.

170. *Broome C. V., Facklam R. R., Fraser D. W.* Pneumococcal disease after pneumococcal vaccination: an alternative method to estimate the efficacy of pneumococcal vaccine. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 303, 549—552.
171. *Shapiro E. D., Clemens J. D.* A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections. — *Ann. Intern. Med.*, 1984, 101, 325—330.
172. *Singer D. B.* Postsplenectomy sepsis. — In: *Perspectives in Pediatric Pathology*/Eds. H. S. Rosenberg, R. P. Bolande. — Chicago Yearbook, 1973, vol. 1, p. 285.
173. *Dancer C. C., Korns R. F., Schuman L. M.* Infectious Diseases. — Cambridge, Harvard University Press, 1968, p. 134.
174. *Zarrabi M. H., Rosner F.* Serious infections in adults following splenectomy for trauma. — *Arch. Intern. Med.*, 1984, 144, 1421—1424.
175. *Schwartz P. E., Sterioff S., Mucha P. et al.* Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. — *JAMA*, 1982, 248, 2279—2283.
176. *Desser R. K., Ullmann J. E.* Risk of severe infection in patients with Hodgkin's disease or lymphoma after diagnostic laparotomy and splenectomy. — *Ann. Intern. Med.*, 1972, 77, 143—146.
177. *Ellison E. C., Fabri P. J.* Complications of splenectomy. — *Surg. Clin. North Am.*, 1983, 63, 1313—1330.
178. *Francke E. L., Neu H. C.* Postsplenectomy infection. — *Surg. Clin. North Am.*, 1981, 61, 135—155.
179. *Gopal V., Bisno A. L.* Fulminant, pneumococcal infections in "normal" asplenic hosts. — *Arch. Intern. Med.*, 1977, 137, 1526—1530.
180. Centers for Disease Control Update pneumococcal polysaccharide vaccine usage—United States. — *Ann. Intern. Med.*, 1984, 101, 348—350.
181. *French J. E., Solomon J. M., Fratantoni J. C.* Survey on the current use of leukapheresis and collection of granulocyte concentrates. — *Transfusion*, 1982, 22, 220—225.
182. *Ford J. M., Cullen M. H.* Prophylactic granulocyte transfusions. — *Exp. Hematol.*, 1977, 5 (suppl.), 65—72.
183. *Schiffer C. A., Aisner J., Daly P. A. et al.* Alloimmunization following prophylactic granulocyte transfusion. — *Blood*, 1979, 54, 766—774.
184. *Clift R. A., Sanders J. E., Thomas E. D. et al.* Granulocyte transfusions for the prevention of infection in patients receiving bone-marrow transplants. — *N. Engl. J. Med.*, 1978, 298, 1052—1057.
185. *Winston D. J., Ho W. G., Young L. S., Gale R. P.* Prophylactic granulocyte transfusions during human bone marrow transplantation. — *Am. J. Med.*, 1980, 68, 893—897.
186. *Strauss R. G., Connett J. E., Gale R. P. et al.* A controlled trial of prophylactic granulocyte transfusions during initial induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 597.
187. *Rosenshein M. S., Farewell V. T., Price T. H. et al.* The cost effectiveness of therapeutic and prophylactic leukocyte transfusion. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 302, 1058—1062.
188. *Hersman J., Meyers J. D., Thomas E. D. et al.* The effect of granulocyte transfusions on the incidence of cytomegalovirus infection after allogeneic marrow transplantation. — *Ann. Intern. Med.*, 1982, 96, 149—152.
189. *Wright D. G., Robichand K. J., Pizzo P., Deisseroth A. B.* Lethal pulmonary reactions associated with combined use of amphotericin B and leukocyte transfusion. — *N. Engl. J. Med.*, 1981, 304, 1185—1189.
190. *Young L. S.* Prophylactic granulocytes in the neutropenic host. — *Ann. Intern. Med.*, 1982, 96, 240—242.
191. *Wright D. G.* Leukocyte transfusions: thinking twice. — *Am. J. Med.*, 1984, 76, 637—644.
192. *Clift R. A., Buckner C. D.* Granulocyte transfusions. — *Am. J. Med.*, 1984, 76, 621—636.

Монография

Внутрибольничные инфекции

Зав. редакцией *В. С. Залевский*

Редактор *Г. Ф. Аншакова*

Мл. редактор *З. Д. Янина*

Художественный редактор *В. Л. Фисенко*

Переплет художника *А. М. Савелова*

Технический редактор *З. А. Романова*

Корректор *Т. Г. Ганина*

ИБ № 5744

Сдано в набор 24.01.90. Подписано к печати 03.05.90. Формат бумаги 60×90/16. Бумага кн. журн. офс. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 41. Усл. кр.-отт. 41. Уч.-изд. л. 47,86. Тираж 15 000 экз. Заказ 126. Цена 3 р. 60 к.

«Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина».

101000, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Московская типография № 11 Госкомпечати СССР.
113105, Москва, Нагатинская ул., 1.