

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ. 2016

УДН 615.816.2:616.24-008.4

DOI 10.21292/2075-1230-2016-94-5-62-72

## РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МИКРОФЛОРЫ В ЛЕГКИХ КАК ПРИЧИНА И СЛЕДСТВИЕ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ

М. Г. ЧЕЧЕНИН<sup>1</sup>, А. М. ВОЛКОВ<sup>1</sup>, Д. А. КУДЛАЙ<sup>2</sup>, В. Н. ИЛЬИНА<sup>1</sup>, М. Н. ОРЛОВА<sup>1</sup>, Л. М. САМОЙЛОВА<sup>1</sup>, И. А. СУЧКОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «ННИИШК им. акад. Е. Н. Мешалкина» МЗ РФ, г. Новосибирск

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, Москва

**Цель исследования:** изучить особенности распределения микрофлоры в легких у длительно вентилируемых пациентов по результатам микробиологического посева материала из различных участков легких и трахеобронхиального дерева, получаемого прижизненно при бронхоскопии либо посмертно.

**Материалы и методы.** Пилотное исследование, включающее прижизненное и посмертное определение микрофлоры в различных участках легких и трахеобронхиального дерева у 18 пациентов с признаками развития вентилятор-ассоциированной пневмонии после сердечно-сосудистых и нейрохирургических операций. Прижизненное микробиологическое исследование аспирата из всех долевого бронхов обоих легких, полученного при фиброbronхоскопии, выполнено у 9 пациентов. Посмертный секционный забор тканей легких для посева из всех долей обоих легких, язычковых сегментов левого легкого и соответствующих им бронхов (всего 12 образцов из легкого и бронхов) в течение суток после смерти выполнен у 9 пациентов.

**Результаты исследования.** По данным микробиологического исследования, легочная инфекция имела у всех пациентов обеих групп. Прижизненное исследование выявило междолевые различия микробного спектра в 5 случаях, в 4 из которых также были межлегочные различия. Посмертное микробиологическое исследование выявило внутридолевые и междолевые различия в 6 случаях, среди которых в 5 случаях также имелись межлегочные различия. Во всех случаях неравномерного распределения микрофлоры, выявленных посмертно, междолевые различия сопровождалась внутридовыми (между образцами из легочной ткани и дренирующего бронха). Анализ данных прижизненной и посмертной микробиологической диагностики выявил при вентилятор-ассоциированной пневмонии схожесть распределения микрофлоры в трахеобронхиальном дереве, несмотря на различную методику забора материала для исследования. Предложен диагностический тест, способный отражать регионарное распределение микрофлоры: посев аспирата из 5 долевого бронхов, что может использоваться при лечении пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией.

**Ключевые слова:** вентилятор-ассоциированная пневмония, вентилятор-ассоциированный трахеобронхит, распределение микрофлоры в легком, бронхоальвеолярный лаваж, микробиологическое исследование аспирата из бронхов, посмертный забор микрофлоры из легких.

## DISTRIBUTION OF MICROBIAL POPULATION AS A CAUSE AND CONSEQUENCE OF THE ANTI-BACTERIAL THERAPY FAILURE OF VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA

M. G. CHECHENIN<sup>1</sup>, A. M. VOLKOV<sup>1</sup>, D. A. KUDLAY<sup>2</sup>, V. N. ILYINA<sup>1</sup>, M. N. ORLOVA<sup>1</sup>, L. M. SAMOYLOVA<sup>1</sup>, I. A. SUCHKOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>E. N. Meshalkin Research Institute of Blood Circulation Pathology, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Professional Development Institute, Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

**Goal of the study:** to study the specific distribution of microbial population in the lungs in the patients being on artificial pulmonary ventilation for a continuous period of time basing on the results of bacteriological culture of the specimens collected from various parts of the lungs and tracheobronchial system through intravital bronchoscopy or post mortem.

**Materials and methods.** Pilot study including intravital and post mortem identification of microbial population in various parts of the lungs and tracheobronchial system in 18 patients with signs of ventilator-associated pneumonia developed after cardiac-vascular and neurosurgical interventions. Intravital microbiological tests of the aspirate collected from all lobar bronchi of both lungs obtained through fiber-optic bronchoscopy were performed in 9 patients. Post mortem collection of pulmonary tissue for culture from all lobes of both lungs, lingulars of the left lung and relevant bronchi (totally 12 specimens from the lungs and bronchi) during 24 hours after death was performed in 9 patients.

**Results of the study.** As per the data of microbiological tests the pulmonary infection was found in all patients from both groups. Intravital tests detected inter-lobar differences of microbial profile in 5 cases, and in 4 cases the differences were detected between the lungs. Post mortem microbiological tests detected differences between lobes and within lobes in 6 cases, of them in 5 cases there were also differences between the lungs. In all cases of nonuniform distribution detected post mortem, differences between lobes were accompanied by the differences within lobes (between tissue of the lungs and draining bronchus). Data analysis of intravital and post mortem microbiological diagnostics detected the similarity in the microbial population distribution in the tracheobronchial system in case of ventilator-associated pneumonia despite the different techniques of specimen collection. The diagnostic test capable to reflect regional distribution of the microbial population has been offered: aspirate culture from 5 lobar bronchi which could be used when managing patients with ventilator-associated pneumonia.

**Key words:** ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated tracheobronchitis, distribution of microbial population in the lung, bronchoalveolar lavage, microbiological testing of bronchial aspirate, post mortem collection of the pulmonary microbial population.

Пневмония занимает одно из лидирующих мест среди причин смерти больных различного профиля всех возрастных групп [6]. Проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) увеличивает риск

возникновения пневмонии в 6-21 раз [4]. Пневмония, возникающая после 48 ч интубации трахеи, определяется как вентилятор-ассоциированная [22]. Летальность больных с вентилятор-ассоциированной

ной пневмонией (ВАП) составляет от 10 до 65%, причем сама пневмония является причиной летального исхода примерно у 30% пациентов [1].

Мониторинг микрофлоры легких у пациентов, которым проводится ИВЛ, является важнейшим компонентом рациональной антибактериальной терапии (АБТ) пневмонии [22, 27]. Посев содержимого бронхов, полученного при фибробронхоскопии, входит в обязательный протокол профилактики и лечения нозокомальной пневмонии и считается золотым стандартом выявления возбудителей ВАП [4, 14, 23]. Несмотря на то что пациенты с инвазивной респираторной поддержкой получают АБТ с учетом чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам, выявленной с помощью посева содержимого бронхов, частота развития ВАП к 8-10-м сут возрастает до 80%, а после 2 нед. проведения ИВЛ приближается к 100% [4]. По результатам патолого-анатомического вскрытия пневмонию выявляют у 60-95% длительно вентилируемых пациентов с различными вариантами полиорганной недостаточности (ПОН) [25].

Широкая распространенность ВАП, высокая атрибутивная летальность при ней, скромная динамика снижения частоты возникновения и тяжести госпитальных респираторных инфекций, несмотря на применение новых методов лечения, направляют интерес исследователей к изучению различных аспектов патогенеза ВАП [7, 9, 16].

Как известно, залогом эффективного изучения патогенеза любого заболевания является использование надежных диагностических методов, которые бы обладали высокими чувствительностью и специфичностью, чтобы выявлять многообразные нюансы рассматриваемых процессов [2]. Однако общепринятая технология выявления возбудителей ВАП в настоящее время не может считаться надежной в связи с тем, что забор аспирата из бронха на посев берется лишь из одного участка легких, в то время как микрофлора других участков легких может отличаться [13, 20, 25]. Это одна из возможных причин неэффективности АБТ пневмонии, выбранной согласно посеву материала из бронхов, взятого локально.

Во множестве публикаций, посвященных вопросам совершенствования диагностики ВАП, неизменно сравнивают доступные для клинического использования тесты с золотым стандартом – посевом материала бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) из одного участка легких [16, 21, 26]. В результате получают высокие, сопоставимые с золотым стандартом, показатели чувствительности и специфичности (60-100%), в то время как вопросы регионарного распределения микрофлоры и антибактериальных препаратов, как правило, остаются незатронутыми [10, 17]. В публикациях, касающихся лечения ВАП, также часто игнорируются механизмы неравномерности микрофлоры и регионарных функций легких, вследствие чего авторы

вынуждены констатировать, что причины различной эффективности АБТ пневмонии в настоящее время неизвестны [24].

Неэффективность АБТ у длительно вентилируемых пациентов может быть обусловлена в том числе уязвимостью методики выявления возбудителя – забор содержимого бронхов из одного участка легких, в то время как микрофлора других участков может отличаться. Для проверки данной гипотезы проведено настоящее пилотное исследование.

Цель исследования: изучить особенности распределения микрофлоры в легких у длительно вентилируемых пациентов по результатам микробиологического посева материала из различных участков легких и трахеобронхального дерева, получаемого прижизненно при бронхоскопии либо посмертно.

## Материалы и методы

Исследование микрофлоры легких и трахеобронхального дерева (ТБД) выполнено в 2014-2015 гг. у 18 пациентов, находящихся или находившихся в предшествующие бактериальному посеву сутки в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) взрослых ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е. Н. Мещалкина» МЗ РФ и получающих длительную ИВЛ после плановых кардиохирургических, сосудистых и нейрохирургических операций (табл. 1, 2). В зависимости от методики забора материала на посев пациенты разделены на 2 группы: группа 1 – 9 пациентов с прижизненным забором бактериального материала на посев, группа 2 – 9 пациентов с посмертным забором бактериального материала на посев. Критерии включения в исследование: ИВЛ более 2 сут, оценка по шкале инфекционной легочной патологии Clinical Pulmonary Infection Score (CPIIS)  $\geq 6$  баллов [15, 27] либо выделение возбудителя из дыхательных путей в диагностически значимом титре –  $10^4$  (группа 1); наступивший на фоне ИВЛ более 2 сут летальный исход, которому предшествовали оценка по шкале CPIIS  $\geq 6$  баллов либо выделение возбудителя из дыхательных путей в диагностически значимом титре –  $10^4$  (группа 2). Во всех случаях операционный и (или) послеоперационный периоды протекали с осложнениями. Информация о демографических показателях, оперативных вмешательствах, осложнениях, исходе лечения, сроках забора тканей на посев и общей длительности ИВЛ представлена в табл. 1 и 2.

Всем пациентам проводили АБТ по дезэскалационной схеме с последующим учетом чувствительности микроорганизмов, полученных при посеве аспирата из бронхов. Для АБТ использовали карбапенемы, цефалоспорины, фторхинолоны, ванкомицин, линезолид в терапевтических дозировках. При выявлении грибов вводили флуконазол, каспофунгин.

**Таблица 1. Характеристика пациентов группы 1 (забор аспирата из бронхов на микробиологический посев проводился при бронхоскопии в ОРИТ) (0 – летальный исход, 1 – улучшение, перевод из ОРИТ)**

**Table 1. Description of patients from group 1 (collection of aspirates from bronchi for microbiological tests was done through bronchoscopy in the Intensive Care Unit) (0 - lethal outcome, 1 - improvement, transfer from the Intensive Care Unit)**

Пациент	Пол	Возраст	Описание патологии и лечебных мероприятий	Исход	Сутки ИВЛ до посева	Общая длительность ИВЛ, сут
1	ж	34	Пластину трикуспидального клапана, протезирование митрального клапана. Репротезирование митрального клапана. Тромбэктомия из полости левого желудочка. Подключение ЭКМО. Кровотечение. ПОН	0	21	24
2	ж	29	Эндovasкулярная субтотальная окклюзия дуральной артериовенозной фистулы в области верхнего сагиттального синуса неадгезивной композицией. Реканализация правого поперечного синуса. Прогрессирование церебральной недостаточности на фоне синус-тромбоза	0	6	42
3	ж	67	Протезирование восходящего отдела, дуги аорты. Резекция аневризмы грудного отдела аорты. Протезирование грудного отдела аорты. Ишемический спинальный инсульт с нижней вялой параплегией, сердечная, дыхательная почечная недостаточность, нарушения ритма по типу тахиформы фибрилляции предсердий	0	32	38
4	м	67	Аневризмэктомия. Протезирование торакоабдоминального отдела аорты. ОНМК на уровне спинного мозга, нижний парализованный, мышечная атрофия, дыхательная недостаточность	1	14	66
5	м	79	Протезирование аортального клапана. Растернотомия, гемостаз. Лапароскопическая холецистэктомия. Кровотечение, ПОН, тяжелый сепсис	1	22	26
6	м	43	Протезирование трикуспидального клапана. Остеосинтез грудины. Установка проточно-промышленных дренажей переднего средостения, септицемия, двусторонняя полисегментарная пневмония, почечная недостаточность	1	5	38
7	м	64	Периферический ран верхней доли левого легкого. Состояние после атипичной резекции левого легкого, частичная медиастинальная лимфаденэктомия, прогрессирование, прорастание в верхнюю полую вену, тромбоз верхней полой вены, ОНМК по ишемическому типу, тромбоз внутренней яремной вены. Острая ишемически-гипоксическая энцефалопатия. ПОН	0	9	15
8	ж	28	Резидуальный период ОНМК по геморрагическому типу с формированием субарахноидального кровоизлияния и внутримозговой гематомы правой теменной области вследствие разрыва артериовенозной мальформации. Установка, удаление, коррекция положения вентрикулярных дренажей, вентрикуло-перитонсальное шунтирование, фенестрация дна III желудочка. Апатический синдром. Двусторонняя полисегментарная пневмония	0	18	85
9	м	68	Каротидная эндартерэктомия слева. Ишемический инсульт в бассейне левой средней мозговой артерии с правосторонним гемипарезом, парезом лицевого нерва. Геморрагический гипертонический инсульт с формированием субдуральной плащевидной гематомы левого полушария. Тотальное микрохирургическое удаление нетравматической интратентальной мозговой гематомы под нейронавигационным контролем. Кома II	0	9	27

Респираторную поддержку проводили респираторами Dräger Evita XL с положительным давлением конца выдоха 5-10 см вод. ст. в зависимости от нарушений оксигенации и торакопальмональной рестрикции. Четверем пациентам выполняли веноартериальную экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) аппаратом Maquet Cardiohelp в связи с развитием острой сердечно-легочной недостаточности, рефрактерной к терапии. Большую часть времени суток больные находились на спине с приподнятым головным концом. Режим позиционирования не включал повороты на живот. По мере накопления мокроты в трахеобронхиальном дереве (ТБД) выполнялась ее катетерная вакуум-аспирация.

Забор аспирата из бронхов для микробиологического посева выполняли во время фибробронхоскопии в следующем порядке: 1) правый нижний бронх, 2) правый средний, 3) правый верхний, 4) левый нижний, 5) левый верхний бронхи. Использовали 1 бронхоскоп. Для профилактики смешивания флоры после каждого забора аспирационный канал бронхоскопа промывали 100 мл стерильного физиологического раствора. Собранный в контейнер-ловушку аспират из бронхов в объеме 5-7 мл в течение 10 мин доставляли в микробиологическую лабораторию.

Посмертный забор образцов легочной ткани и бронхов выполнялся в течение суток после смерти пациента во время патолого-анатомического вскрытия.

**Таблица 2. Характеристика пациентов группы 1 (забор тканей на микробиологическое исследование выполнялся в течение суток после смерти во время патолого-анатомического вскрытия)**

Table 2. Description of patients from group 1 (tissue for microbiological testing was collected within 24 hours after death during autopsy)

Пациент	Пол	Возраст	Описание патологии и лечебных мероприятий	Общая длительность ИВЛ, сут
1	м	76	Протезирование аортального клапана. Пункция перикарда. Дефект межжелудочковой перегородки, смещение бесшовного аортального клапана в выходной отдел левого желудочка, паралпротезная фистула, межжелудочковый дефект выше створок графта, закрыть дефект не представлялось возможным без нарушения функции клапана. Нарастание сердечно-легочной недостаточности	8
2	м	62	Тромбэндартерэктомия из легочной артерии. Тампонада сердца. Рестернотомия, гемостаз. Правосторонняя среднедолевая полисегментарная пневмония, сердечная недостаточность, пароксизмы фибрилляции предсердий, ренальная дисфункция, постипоксическая энцефалопатия	3
3	м	59	ЧТНА со стентированием диагональной и передней нисходящей артерий. Тромбоз стентов с развитием переднего распространенного острого инфаркта миокарда. Повторное ЧТНА со стентированием инфаркт-связанной артерии. Желудочно-кишечное кровотечение, ПОН	24
4	м	53	Экзовалянулярное протезирование нисходящего отдела аорты. Подключение ЭКМО. По поводу гидроторакса пациенту неоднократно выполнялись пункции плевральных полостей	36
5	м	64	Стентирование правой подключичной артерии. Разрыв правой подключичной артерии. Торакотомия справа, ревизия правой плевральной полости, удаление свернувшегося гемоторакса. Удаление стента из правой подключичной артерии. Лигирование правой подключичной артерии. Рецидивирующее кровотечение в правую плевральную полость. Легочная тромбоэмболия	2
6	ж	64	Пластинка митрального клапана. Протезирование аортального клапана. ЭКМО. Послеоперационный период протекал с явлениями дыхательной, сердечно-сосудистой, почечной, печеночной, энтеральной недостаточности. Желудочно-кишечное кровотечение. Легочное кровотечение. Коагулопатия потребления. Кома. Острый респираторный дистресс-синдром. Двусторонняя септическая пневмония	35
7	ж	65	Тромбэндартерэктомия из легочной артерии, биопсия легкого. Реторакотомия, гемостаз, ликвидации тромба правого предсердия. Снижение сократительной способности правого желудочка, нарастание давления в легочной артерии	4
8	ж	55	Расширенная миоэктомия выходного отдела левого желудочка. Криоабляция левого предсердия. Протезирование митрального клапана. Выключение ушка левого предсердия. Состояние прогрессиивно ухудшалось. Подключение ЭКМО. Дефект межжелудочковой перегородки. Оперативное закрытие дефекта неэффективно. Прогрессировала ПОН	13
9	ж	65	Маммарокоронарное шунтирование передней нисходящей артерии, аортокоронарное шунтирование первой ветви тупого края. Стентирование подвздошных артерий. Постравмационная болезнь. ПОН. Сепсис. Флегмона левой голени. Ампутация левой нижней конечности на уровне верхней трети бедра	97

гия. На посев микрофлоры брали 12 образцов ткани из следующих участков легких и бронхов: 1) верхняя доля правого легкого, 2) средняя доля, 3) нижняя доля правого легкого, 4) верхняя доля левого легкого, 5) нижняя доля левого легкого, 6) язычковый сегмент левого легкого; 7) верхнедолевой бронх справа, 8) среднедолевой бронх, 9) нижнедолевой бронх справа, 10) верхнедолевой бронх слева, 11) нижнедолевой бронх слева, 12) бронх язычковых сегментов. Забор выполняли стерильным инструментом с соблюдением мер профилактики внешней контаминации образцов тканей. Собранные в контейнеры образцы в течение 10 мин доставляли в микробиологическую лабораторию.

Посев осуществлялся в течение 1 ч после доставки материала в лабораторию. Для оценки результатов использовали количественный метод. Аспират из бронхов, представляющий собой гомогенную взвесь, условно принимали за разведение 1 : 9. Да-

лее готовили серийные разведения в бульоне до  $10^5$ , каждый раз меняя шпатель. Посев осуществляли в обратном порядке с большего разведения. Засевали по 0,1 мл из разведений  $10^5$ ,  $10^3$ ,  $10^1$  на чашку с кровавым агаром и шоколадным агаром. Посев на агар МакКонки, хромогенные агары производили из исходного разведения 1 : 9. Инкубация составляла 48 ч при  $37^\circ\text{C}$ . Количество микроорганизмов каждого вида определяли в максимальном разведении, в котором еще удалось обнаружить рост. Диагностически значимым считалось обнаружение условно-патогенных микроорганизмов в концентрации  $10^4$ . Идентификацию грибов, не ферментирующих глюкозу грамтрицательных бактерий, проводили на автоматическом анализаторе BD Phoenix 100, ATB Expression, идентификацию стафилококков и бактерий семейства кишечной палочки – рутинным методом с помощью биохимических тестов. Определение антибиоти-

корезистентности осуществляли согласно клиническим рекомендациям 2014 г. «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам».

Ретроспективно оценивали результаты посевов. Дальнейшему анализу подвергали результаты посевов с диагностически значимым титром  $10^4$  и более. Фиксировали междолевые, межлегочные и внутридолевые различия микробного спектра. Междолевыми считали различия между долями одного легкого, межлегочными – различия между правым и левым легкими. Внутридолевыми считали различия между легочной паренхимой доли и дренирующим бронхом.

В связи с малым числом включенных в исследование пациентов и качественным характером исследуемых показателей статистическая обработка полученных данных ограничена подсчетом абсолютных чисел.

### Результаты исследования

Результаты посевов аспирата из 5 долевых бронхов у каждого пациента 1-й группы представлены в табл. 3.

Анализ данных, содержащихся в табл. 3, показал:

1) легочная инфекция имела у всех больных 1-й группы, получающих ИВЛ более 2 сут и имеющих оценку по шкале CPIS  $\geq 6$  баллов либо у которых ранее был выделен возбудитель из дыхательных путей в диагностически значимом титре;

2) у 5 пациентов из 9 распределение микрофлоры в легких было неоднородным: при этом во всех 5 случаях имелись междолевые различия, а у 4 из них еще и межлегочные;

3) у 4 пациентов из 9 распределение микрофлоры в легких было равномерным: отсутствовали как межлегочные, так и междолевые отличия.

Из представленной информации закономерно вытекает, что только в случаях с равномерным распределением микрофлоры (4 из 9) традиционный посев аспирата из одного бронха позволил бы выделить всех возбудителей ВАИ.

Результаты посевов образцов легочной ткани и бронхов у пациентов 2-й группы (посмертный забор материала) приведены в табл. 4.

Анализ данных, содержащихся в табл. 4, показал:

1) легочная инфекция имела у всех больных с наступившим на фоне ИВЛ более 2 сут летальным исходом, которому предшествовали оценка по шкале CPIS  $\geq 6$  баллов либо выделение возбудителя из дыхательных путей в диагностически значимом титре –  $10^4$ ;

2) в 6 из 9 случаев имелось неравномерное распределение микрофлоры в легких с междолевыми и внутридолевыми различиями, которые также в 5 случаях сочетались с межлегочными различиями микробного состава (5 случаев из 6), лишь в 1 случае отсутствовали межлегочные различия;

Таблица 3. Микрофлора, высеянная из 5 долевых бронхов у больных 1-й группы  
Table 3. Microbial population detected through culture of 5 lobar bronchi in patients from group 1

Локализация	Пациенты									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Правое легкое	Верхнедолевой бронх	<i>S. aureus</i> <i>Burkholderia cepacia</i>		<i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Ach. xylosoxidans</i> <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i>	Нет роста	<i>S. xylosus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>S. epidermidis</i> <i>Ent. faecium</i>
	Среднедолевой бронх	<i>S. aureus</i>			Нет роста	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i> <i>Burkholderia cepacia</i>	<i>S. aureus</i> <i>Burkholderia cepacia</i>	<i>S. aureus</i> <i>Burkholderia cepacia</i>	
	Нижнедолевой бронх	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. epidermidis</i>		Нет роста	<i>S. xylosus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>	
Левое легкое	Верхнедолевой бронх	<i>S. aureus</i>		<i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Ach. xylosoxidans</i> <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i>	<i>C. albicans</i>	Роста нет	<i>S. epidermidis</i> <i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
	Нижнедолевой бронх	<i>S. aureus</i> <i>Burkholderia cepacia</i>	<i>S. aureus</i> <i>Burkholderia cepacia</i>		Нет роста	Роста нет	<i>S. epidermidis</i> <i>Ent. faecium</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>	
Заключение по распределению микрофлоры	Нет различий	Междолевые различия	Нет различий	Нет различий	Междолевые различия	Междолевые различия	Междолевые различия	Междолевые различия	Междолевые различия	Нет различий

Примечание: *Ach.* – *Achromobacter*, *C.* – *Candida*, *Ent.* – *Enterococcus*, *S.* – *Staphylococcus*.

Таблица 4. Микрофлора легких и бронхов у пациентов группы 2  
Table 4. Microbial population in the lungs and bronchi of patients from group 2.

Локализация		Пациенты								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Правое легкое	Верхняя доля	<i>E. coli</i> <i>C. glabrata</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>C. albicans</i> <i>C. krusei</i>	<i>Ent. faecium</i> , <i>K. pneumoniae</i>	<i>Ent. faecium</i>	<i>A. baumannii</i> , <i>M. morganii</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>S. epidermidis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Ent. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>
	Средняя доля	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>A. baumannii</i> <i>C. glabrata</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>C. albicans</i> <i>C. krusei</i>		<i>Ent. faecium</i>		<i>Ent. faecium</i> <i>S. epidermidis</i>		<i>Pr. mirabilis</i> <i>Ent. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>
	Нижняя доля	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>A. baumannii</i> <i>C. glabrata</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>C. albicans</i> <i>C. krusei</i>		<i>Ent. faecium</i>		<i>Ent. faecium</i> <i>S. aureus</i>		<i>K. pneumoniae</i> <i>A. baumannii</i>
	Верхнедолевой бронх	<i>E. coli</i> <i>C. glabrata</i>	<i>Ent. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>C. albicans</i> <i>C. krusei</i>		<i>Ent. faecium</i>		<i>Ent. faecium</i> <i>S. epidermidis</i>		Нет данных
	Среднедолевой бронх	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>C. glabrata</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>C. albicans</i> <i>C. krusei</i>		<i>Ent. faecium</i> <i>C. albicans</i>		<i>Ent. faecium</i> <i>S. epidermidis</i>		Нет данных
	Нижнедолевой бронх	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>A. baumannii</i> <i>C. glabrata</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>C. albicans</i> <i>C. krusei</i>		<i>Ent. faecium</i>		<i>Ent. faecium</i> <i>S. epidermidis</i>		Нет данных
Левое легкое	Верхняя доля	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>C. glabrata</i>	<i>Ent. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. oxytoca</i>	<i>Ent. faecium</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>S. epidermidis</i>	<i>Pr. mirabilis</i> <i>Ent. faecalis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>			
	Нижняя доля	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>C. glabrata</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Crypt. neoformans</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Ent. faecium</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>Staph. epidermidis</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>A. baumannii</i>			
	Язычковый сегмент	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>C. glabrata</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Crypt. neoformans</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>C. albicans</i> <i>C. krusei</i>	<i>Ent. faecium</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>S. epidermidis</i>	<i>Pr. mirabilis</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>A. baumannii</i>			

Таблица 4. (продолжение)  
Table 4. (continuation)

Локализация		Пациенты									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Лёвое лёгкое	Верхнедолевой бронх	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>S. glabrata</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Crypt. neoformans</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. oxytoca</i> <i>C. albicans</i> <i>C. krusei</i>		<i>Ent. faecium</i> <i>Sten. maltophilia</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>S. epidermidis</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>S. epidermidis</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>S. epidermidis</i>	Нет данных	Нет данных
	Нижнедолевой бронх	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>S. glabrata</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Crypt. neoformans</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>C. albicans</i> <i>C. krusei</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>K. pneumoniae</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>Sten. maltophilia</i> <i>C. albicans</i>	<i>Ent. faecalis</i> <i>S. epidermidis</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>Staph. epidermidis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	Нет данных	Нет данных
	Бронх язычкового сегмента	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>S. glabrata</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i> <i>C. albicans</i> <i>C. krusei</i>		<i>Ent. faecium</i> <i>Sten. maltophilia</i>	<i>Ent. faecium</i> <i>Staph. epidermidis</i>				Нет данных
Заключение по распределению микрофлоры		Междолевые, внутридолевые различия	Междолевые, внутридолевые различия	Междолевые, внутридолевые различия	Нет различий	Междолевые, внутридолевые различия	Нет различий	Междолевые, внутридолевые различия	Нет различий	Междолевые, внутридолевые различия	

Примечание: *A.* – *Aspergillus*, *C.* – *Candida*, *Crypt.* – *Cryptococcus*, *E.* – *Escherichia*, *Ent.* – *Enterococcus*, *K.* – *Klebsiella*, *M.* – *Morganella*, *P.* – *Pseudomonas*, *Pr.* – *Proteus*, *S.* – *Staphylococcus*, *Sten.* – *Stenotrophomonas*.

3) междолевые различия неизменно сочетались с внутридолевыми (6 случаев из 6);

4) в 3 случаях из 9 во всех пробах от одного исследуемого высевалась одна и та же микрофлора, то есть ее внутрилегочное распределение было равномерным.

Представленные результаты свидетельствуют, что только в 3 случаях традиционный посев аспирата из одного бронха позволил бы выделить всех возбудителей ВАП.

Анализ данных в прижизненной и посмертной группах выявил схожесть распределения микрофлоры в ТБД, несмотря на различную методику забора материала для исследования, что дает основания для объединения результатов (рис. 1).

На рис. 1 представлены результаты посевов в объединенной группе. Легочная инфекция установлена во всех случаях. В процессе развития ВАП более чем в половине случаев (11 из 18) имелась неравномерность распределения микрофлоры легких и нижних дыхательных путей с междолевыми и межлегочными различиями микроорганизмов спектра. В 7 случаях распределение микроорганизмов было равномерным, следовательно, традиционный способ забора для посева материала из одного бронха позволил бы выделить всех возбудителей ВАП только в 7 случаях из 18.

Полученные результаты исследования согласуются с учением о регионарных функциях легких [2, 5]. На регионарное распределение микрофлоры в легких оказывают влияние следующие факторы:

- Значительный подъем внутригрудного давления во время ИВЛ блокирует кровоток в капиллярах с низким гидростатическим давлением, которые расположены в верхних хорошо вентилируемых альвеолах, где возрастает вентиляция дыхательного мертвого пространства [18]. При этом антибактериальные препараты не в состоянии проникать в перфузируемые, но вентилируемые альвеолы, в то время как аэробный инфекционный процесс в них сохраняется и может прогрессировать [19].

- В условиях ИВЛ и длительной неподвижности больного перфузия смещается в нижние участки легких, в которые также под действием гравитации смещаются другие жидкости (лимфа, мокрота), происходит затопление альвеол, нарушается вентиляция, в ряде альвеол срабатывает механизм гипоксической вазоконстрикции, прекращается поступление антибиотика и создаются условия для развития анаэробной флоры [2, 18]. Кроме того, в затопленных участках легких включаются компенсаторные противоотечные механизмы (лимфатический дренаж, реабсорбция в капилляры малого круга кровообращения), препятствующие проникновению антибактериального препарата в ткань легких [5, 19].

- Росту регионарной неравномерности легочных функций в процессе развития ВАП также способствую:

а) монотонная принудительная ИВЛ [5];

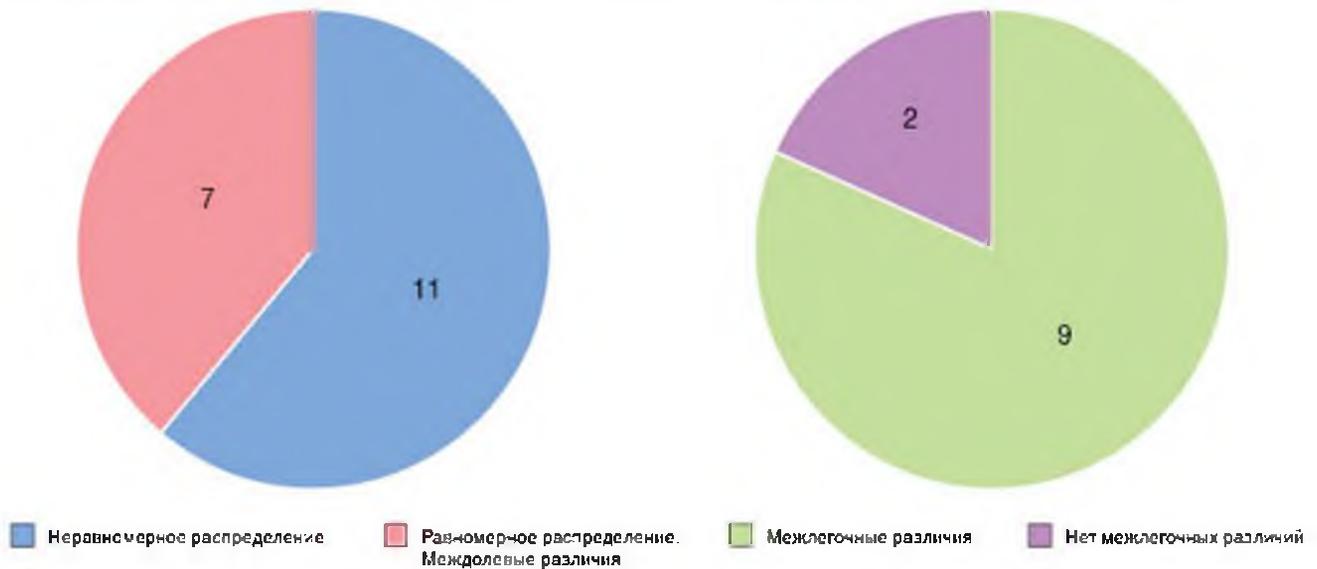


Рис. 1. Распределение микрофлоры в легких в процессе развития ВАП в объединенной группе  
 Fig. 1. Distribution of microbial population in the lungs during VAP development in the unified group

б) параметры вентиляции, не предотвращающие экспираторное закрытие дыхательных путей и, следовательно, не позволяющие поддерживать дыхательные пути открытыми [3];

в) длительная иммобилизация пациента либо режим смен положений тела, недостаточный для коррекции гравитационных осложнений неподвижности [2];

г) неэффективная санация мокроты из ТБД [8];  
 д) системное (неингаляционное) введение легочных вазодилататоров на фоне патологического веноартериального шунтирования [5].

Суммируя полученные в этом исследовании результаты с данными литературы [28], отобразили в виде схемы отдельные малоизученные механизмы ВАП (рис. 2).

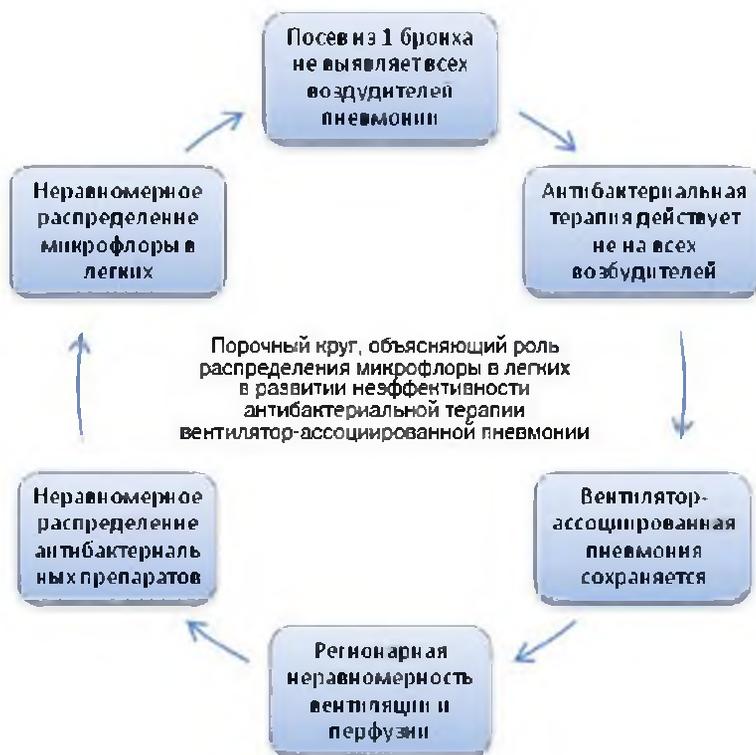


Рис. 2. Взаимодействие регионарного распределения микрофлоры и антибактериальных препаратов в легких при ВАП  
 Fig. 2. Interaction of regional distribution of microbial population and anti-bacterial agents in the lungs in case of VAP

На рис. 2 представлена последовательность основных процессов, поддерживающих прогрессирование ВАП на фоне антибактериального лечения. Рисунок демонстрирует причинно-следственную связь между распределением микрофлоры, антибактериального препарата и эффективностью последнего в отношении легочных микроорганизмов.

### Заключение

Изучены особенности распределения микрофлоры в легких у 18 длительно вентилируемых пациентов на основании оценки результатов посевов микрофлоры различных участков легких и ТБД, получаемых при бронхоскопии прижизненно (группа 1 – 9 пациентов) либо путем взятия секционного материала посмертно (группа 2 – 9 пациентов). Наличие легочной инфекции установлено у всех пациентов обеих групп. Прижизненное исследование в группе 1 выявило междолевые различия микробного спектра в 5 случаях, у 4 из которых также были межлегочные различия. Посмертное микробиологическое исследование в группе 2 выявило внутрислоевые и междолевые различия в 6 случаях, среди которых в 5 случаях также имелись межлегочные различия. Во всех 6 случаях неравномерного распределения микрофлоры, выявленных посмертно, междолевые различия сопровождалась внутрислоевыми. Эти данные согласуются с мнением Craven D. E. et al. (2008) о том, что в патогенезе ВАП входит вентилятор-ассоциированный трахеобронхит [12]. Последний предшествует ВАП, однако он может быть купирован без развития ВАП [11]. Преломляя эти сведения к данному исследованию, можно заключить, что в группе 2 пневмония неизменно сопровождалась трахеобронхитом.

Сравнение данных прижизненной и посмертной микробиологической диагностики выявило схожесть распределения микрофлоры в ТБД, несмотря на различную методику забора флоры на посев, что, вероятно, является отражением единых механизмов регионарного распределения флоры в патогенезе ВАП в обеих группах. Таким образом, в процессе развития ВАП более чем в половине случаев имела неравномерность распределения микрофлоры легких и нижних дыхательных путей с междолевыми различиями микробного спектра и преобладающим межлегочным характером распределения микрофлоры.

Предложен и апробирован диагностический тест, способный отражать регионарное распределение микрофлоры: посев аспирата из 5 долевых бронхов, что может использоваться при лечении пациентов с ВАП.

Примененный в исследовании мультидисциплинарный подход к изучению механизмов регионарного распределения микрофлоры в легких и в ТБД, включающий бронхоскопическое, микробиологи-

ческое и патолого-анатомическое исследования, позволил обратить внимание на новые ранее неизвестные механизмы развития ВАП в процессе длительной ИВЛ и интенсивной терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородов В. Б. Проблемы антибактериальной терапии тяжелых инфекций на примере нозокомальной пневмонии, связанной с проведением искусственной вентиляции легких, и сепсиса // *Рус. мед. ж.* – 2012. – № 6. – С. 286-293.
2. Гайтон А. К., Холл Д. Э. Медицинская физиология. – М., 2008.
3. Ершов А. Л. Влияние выбора режима искусственной вентиляции легких на вероятность возникновения пневмонии (экспериментальное исследование) // *WWW.MEDLINE.RU* Т. 8, Анестезиология, реаниматология. Июнь 2007. – С. 422-444.
4. Интенсивная терапия. Национальное руководство. – 2009. – Т. II. – С. 272-281.
5. Марини Д. Д., Уиллер А. П. Медицина критических состояний. – М., 2002.
6. Нозокомальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. – М., 2009. – С. 7-9.
7. Чеченин М. Г., Ломиворотов В. В., Полукаров А. Н., Борщякова Т. И. Диагностика нарушений оксигенации и торакопульмональной рестрикции во время респираторной поддержки с позиций нормальной и патологической физиологии // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 34-38.
8. Blot S., Vandijck D., Lizi C., Vogelaers D. The importance of sampling frequency of routine tracheal surveillance cultures to predict bacterial etiology in ventilator-associated pneumonia // *Minerva Anesthesiol.* – 2010. – Vol. 76, № 6. – P. 468-469.
9. Carrel T. P., Eisinger E., Vogt M., Turina M. I. Pneumonia after cardiac surgery is predictable by tracheal aspirates but cannot be prevented by prolonged antibiotic prophylaxis // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 72, № 1. – P. 143-148.
10. Cobb J. P., Moore E. E., Hayden D. L. et al. Validation of the riboleukogram to detect ventilator-associated pneumonia after severe injury // *Ann. Surg.* – 2009. – Vol. 250, № 4. – P. 531-539.
11. Craven D. E., Chroniou A., Zias N., Hjalmarson K. I. Ventilator-associated tracheobronchitis: the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes // *Chest* – 2009. – Vol. 135, № 2. – P. 521-528.
12. Craven D. E. Ventilator-associated tracheobronchitis (VAT): questions, answers, and a new paradigm? // *Crit. Care* – 2008. – Vol. 12, № 3. – P. 157.
13. Fagon J. Y. Biological markers and diagnosis of ventilator-associated pneumonia // *Crit. Care* – 2011. – Vol. 15, № 2. – P. 130.
14. Fagon J. Y., Chastre J., Reuby J. J. Is bronchoalveolar lavage with quantitative cultures a useful tool for diagnosing ventilator-associated pneumonia? // *Crit. Care* – 2007. – Vol. 11, № 2. – P. 123.
15. Fartoukh M., Maitre B., Honore S. et al. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – № 8. – P. 168-173.
16. Fujitani S., Cohen-Melamed M. H., Tuttle R. P. et al. Comparison of semi-quantitative endotracheal aspirates to quantitative non-bronchoscopic bronchoalveolar lavage in diagnosing ventilator-associated pneumonia // *Respir. Care* – 2009. – Vol. 54, № 11. – P. 1453-1461.
17. Grgurich P. E., Hudcova I., Lei Y. et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 26, № 2. – P. 140-150.
18. Hamid O., Hannon J., Martin J. Physiologic basis of respiratory disease. – 2005. – P. 185-202.
19. Hutschala D., Skhirtladze K., Zuckermann A. et al. *In vivo* measurement of levofloxacin penetration into lung tissue after cardiac surgery // *Antimicrobial agents and chemotherapy.* – 2005. – Vol. 49, № 12. – P. 5107-5111.
20. Kallander K., Burgess D. H., Qazi S. A. Early identification and treatment of pneumonia: a call to action // *Lancet Glob. Health.* – 2016. – Vol. 4, № 1. – P. 12-13.
21. Klompas M., Kulkdorff M., Platt R. Risk of misleading ventilator-associated pneumonia rates with use of standard clinical and microbiological criteria // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46, № 9. – P. 1443-1446.

22. Langer M., Haeusler E. A. Ventilator associated pneumonia (VAP): an impossible diagnosis? Call for a pragmatic approach // *Minerva Anesthesiol.* – 2009. – Vol. 75, № 10. – P. 584-590.
23. Lisboa T., Rello J. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: is there a gold standard and a simple approach? // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 21, № 2. – P. 174-178.
24. Luyt C. E., Brechot N., Combes A. et al. Delivering antibiotics to the lungs of patients with ventilator-associated pneumonia: An update // *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2013. – Vol. 11, № 5. – P. 511-521.
25. Magill S. S., Fridkin S. K. Improving surveillance definitions for ventilator-associated pneumonia in an era of public reporting and performance measurement // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 54, № 3. – P. 378-380.
26. O'Horo J. C., Thompson D., Safdar N. Is the gram stain useful in the microbiologic diagnosis of VAP? A meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 55, № 4. – P. 551-561.
27. Rotstein C., Evans G., Born A. et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* – 2008. – Vol. 19, № 1. – P. 19-53.
28. Wagener B.M., Pittet J.F. A more clinically relevant model of ventilator-associated pneumonia? // *Anesthesiology.* – 2014. – Vol. 120, № 5. – P. 1075-1077.
16. Fujitani S., Cohen-Melamed M.H., Tuttle R.P. et al. Comparison of semi-quantitative endotracheal aspirates to quantitative non-bronchoscopic bronchoalveolar lavage in diagnosing ventilator-associated pneumonia. *Respir. Care*, 2009, vol. 54, no. 11, pp. 1453-1461.
17. Grgurich P.E., Hudcova J., Lei Y. et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: controversies and working toward a gold standard. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2013, vol. 26, no. 2, pp. 140-150.
18. Hamid O., Hannon J., Martin J. Physiologic basis of respiratory disease, 2005, pp. 185-202.
19. Hurschala D., Skhirtladze K., Zuckermann A. et al. *In vivo* measurement of levofloxacin penetration into lung tissue after cardiac surgery. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, vol. 49, no. 12, pp. 5107-5111.
20. Kallander K., Burgess D.H., Qazi S.A. Early identification and treatment of pneumonia: a call to action. *Lancet Glob. Health.*, 2016, vol. 4, no. 1, pp. 12-13.
21. Klompas M., Kulkorff M., Platt R. Risk of misleading ventilator-associated pneumonia rates with use of standard clinical and microbiological criteria. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, vol. 46, no. 9, pp. 1443-1446.
22. Langer M., Haeusler E. A. Ventilator associated pneumonia (VAP): an impossible diagnosis? Call for a pragmatic approach. *Minerva Anesthesiol.*, 2009, vol. 75, no. 10, pp. 584-590.
23. Lisboa T., Rello J. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: is there a gold standard and a simple approach?. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2008, vol. 21, no. 2, pp. 174-178.
24. Luyt C.E., Brechot N., Combes A. et al. Delivering antibiotics to the lungs of patients with ventilator-associated pneumonia: An update. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.*, 2013, vol. 11, no. 5, pp. 511-521.
25. Magill S.S., Fridkin S.K. Improving surveillance definitions for ventilator-associated pneumonia in an era of public reporting and performance measurement. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, vol. 54, no. 3, pp. 378-380.
26. O'Horo J.C., Thompson D., Safdar N. Is the gram stain useful in the microbiologic diagnosis of VAP? A meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, vol. 55, no. 4, pp. 551-561.
27. Rotstein C., Evans G., Born A. et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.*, 2008, vol. 19, no. 1, pp. 19-53.
28. Wagener B.M., Pittet J.F. A more clinically relevant model of ventilator-associated pneumonia? *Anesthesiology*, 2014, vol. 120, no. 5, pp. 1075-1077.

## REFERENCES

1. Beloborodov V.B. Issues of anti-bacterial therapy of severe infections using the example of nosocomial pneumonia related to artificial pulmonary ventilation and sepsis. *Rus. Med. J.*, 2012, no. 6, pp. 286-293. (In Russ.)
2. Gayton A.K., Khol D.E. *Meditinskaya Fiziologiya*. (Russ. Ed.: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology). Moscow, 2008.
3. Ershov A.L. Impact of the choice of artificial pulmonary ventilation mode on the chances of pneumonia development (experimental study). *WWW.MEDLINE.RU Vol. 8, Anesteziology i Reanimatologiya*, June 2007, pp. 422-444. (In Russ.)
4. *Intensivnaya terapiya. Natsionalnoye rukovodstvo*. [Intensive care. National guidelines]. 2009, vol. 2, pp. 272-281.
5. Marini D.D., Willer A.P. *Meditsina kriticheskikh sostoyaniy*. (Russ. Ed.: John J. Marini, Arthur P. Critical Care Medicine: The Essentials). Moscow, 2002.
6. *Nosokomialnaya pnevmoniya u vroslykh. Rossiyskie natsionalnye rekomendatsii*. [Nosocomial pneumonia in adults. Russian national guidelines]. Moscow, 2009, pp. 7-9.
7. Chechenin M.G., Lonuvorotov V.V., Polukarov A.N., Borschikova T.I. Diagnostics of disorders in oxygenation and thoraco-pulmonary restriction during respiratory support from the position of normal and pathologic physiology. *Patologiya Krovoobrascheniya i Kardiokhirurgiya*, 2013, vol. 17, no. 3, pp. 34-38. (In Russ.)
8. Blot S., Vandick D., Lize C., Vogelaers D. The importance of sampling frequency of routine tracheal surveillance cultures to predict bacterial etiology in ventilator-associated pneumonia. *Minerva Anesthesiol.*, 2010, vol. 76, no. 6, pp. 468-469.
9. Carrel T.P., Eisinger E., Vogt M., Turina M.J. Pneumonia after cardiac surgery is predictable by tracheal aspirates but cannot be prevented by prolonged antibiotic prophylaxis. *Ann. Thorac. Surg.*, 2001, vol. 72, no. 1, pp. 143-148.
10. Cobb J.P., Moore E.E., Hayden D.L. et al. Validation of the riboleukogram to detect ventilator-associated pneumonia after severe injury. *Ann. Surg.*, 2009, vol. 250, no. 4, pp. 531-539.
11. Craven D.E., Chroniou A., Zias N., Hjalmarson K. I. Ventilator-associated tracheobronchitis: the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. *Chest*, 2009, vol. 135, no. 2, pp. 521-528.
12. Craven D.E. Ventilator-associated tracheobronchitis (VAT): questions, answers, and a new paradigm? *Crit. Care*, 2008, vol. 12, no. 3, pp. 157.
13. Fagon J.Y. Biological markers and diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care*, 2011, vol. 15, no. 2, pp. 130.
14. Fagon J.Y., Chastre J., Rouby J.J. Is bronchoalveolar lavage with quantitative cultures a useful tool for diagnosing ventilator-associated pneumonia? *Crit. Care*, 2007, vol. 11, no. 2, pp. 123.
15. Fartoukh M., Maitre B., Honore S. et al. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, no. 8, pp. 168-173.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

ФГБУ «Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е. Н. Мешалкина» Минздрава России, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15. Тел. (383) 347-60-58.

**Чеченин Михаил Геннадьевич**  
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник центра анестезиологии и реаниматологии  
E-mail: chechenin1970@mail.ru

**Волков Александр Михайлович**  
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник центра новых технологий  
E-mail: a\_volkov@meshalkin.ru

**Ильина Вера Николаевна**  
кандидат медицинских наук, врач-бактериолог  
E-mail: v\_ilyina@meshalkin.ru

**Орлова Мария Николаевна**  
врач-эндоскопист  
E-mail: m\_orlova@meshalkin.ru

**Самойлова Лариса Михайловна**  
врач-бактериолог  
E-mail: l\_samoilova@meshalkin.ru

**Сучкова Ирина Анатольевна**  
заведующая бактериологической лабораторией  
E-mail: i\_suchkova@meshalkin.ru

**Кудлай Дмитрий Анатольевич**  
доктор медицинских наук, профессор кафедры экономики  
и маркетинга в здравоохранении ФГБОУ ДПО «Институт  
повышения квалификации» ФМБА России,  
125098, Москва, ул. Гамалеи, д. 15, к. 1.  
Тел. (499) 196-07-47.  
E-mail: d62@lentaru

**Alexander M. Volkov**  
Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of the Center  
of New Technologies.  
E-mail: a\_volkov@meshalkin.ru

**Vera N. Ilyina**  
Candidate of Medical Sciences, Bacteriologist  
E-mail: v\_ilyina@meshalkin.ru

**Maria N. Orlova**  
Endoscopist  
E-mail: m\_orlova@meshalkin.ru

**Larisa M. Samoylova**  
Bacteriologist.  
E-mail: l\_samoilova@meshalkin.ru

Поступила 29.03.2016

**FOR CORRESPONDENCE:**

**E.N. Meshalkin Research Institute of Blood Circulation  
Pathology. Russian Ministry of Health,**  
15, Rechkunoyskaya St., Novosibirsk, 630055.  
Phone: +7 (383) 347-60-58.

**Mikhail G. Chechenin**  
Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher  
of Anesthesiology and Intensive Care Center.  
E-mail: chechenin1970@mail.ru

**Irina A. Suchkova**  
Head of Bacteriological Laboratory  
E-mail: i\_suchkova@meshalkin.ru

**Dmitry A. Kudlay**  
Doctor of Medical Sciences, Professor of Health Care  
Economics and Marketing Department of Professional  
Development Institute.  
15, Building 1, Gamaleya St., Moscow.  
Phone +7(499) 196-07-47.  
E-mail: d62@lentaru

Submitted on 29.03.2016