

Сравнительная оценка микробиологического статуса бронхиального содержимого донора и реципиента при трансплантации легких

М.Ш.Хубутия, А.М.Гасанов, Е.А.Тарабрин, Т.В.Черненкокая, Т.Э.Каллагов, Э.И.Первакова

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»: 129090, Москва, Большая Сухаревская пл., 3, стр. 21

Информация об авторах

Хубутия Могели Шалвович — д. м. н., профессор, член-корр. Российской академии наук, президент Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 625-38-97; e-mail: sklif@zdrav.mos.ru

Гасанов Али Магомедович — к. м. н., старший научный сотрудник отделения неотложных эндоскопических исследований Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (926) 266-47-46; e-mail: endogas@yandex.ru

Тарабрин Евгений Александрович — к. м. н., заведующий научным отделением торакальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (910) 439-30-21; e-mail: t_ev_g@mail.ru

Черненкокая Татьяна Витальевна — к. м. н., заведующая научной лабораторией клинической микробиологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 680-41-54; e-mail: chernenkayat@rambler.ru

Каллагов Таймураз Эльбрусович — научный сотрудник отделения неотложной торакоабдоминальной хирургии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 680 41-54; e-mail: kallagtamik@mail.ru

Первакова Эльза Ибрагимовна — к. м. н., заведующая научным отделением реанимации для больных после трансплантации Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»; тел.: (495) 680-41-54; e-mail: P-elza@yandex.ru

Резюме

Представлен анализ результатов микробиологического исследования бронхиальных смывов потенциальных доноров легких ($n = 60$). **Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ микробиологического статуса реципиентов ($n = 30$) после трансплантации легких. Все доноры легких по степени пригодности легочного трансплантата были разделены на 3 группы: «идеальные», субоптимальные и маргинальные. **Результаты.** По результатам анализа показана прямая зависимость развития легочных осложнений в посттрансплантационном периоде от микрофлоры донора легких. Частота развития пневмонии у пациентов группы «идеальных» доноров легких в посттрансплантационном периоде составила 3,3 %, субоптимальных доноров — 20 %, маргинальных — 100 %. **Заключение.** Установлена корреляция развития пневмонии в трансплантированных легких в зависимости от микрофлоры донора, что необходимо учитывать при планировании антибактериальной терапии в посттрансплантационном периоде.

Ключевые слова: трансплантация легких, пневмония, донор легкого, легочной трансплантат, бронхиальный смыв.

Для цитирования: Хубутия М.Ш., Гасанов А.М., Тарабрин Е.А., Черненкокая Т.В., Каллагов Т.Э., Первакова Э.И. Сравнительная оценка микробиологического статуса бронхиального содержимого донора и реципиента при трансплантации легких. *Пульмонология*. 2019; 29 (2): 184–188. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-184-188

A comparison of airway microbiota in donors and recipients of lung transplants

M.Sh.Khubutiya, A.M.Gasanov, E.A.Tarabrin, T.V.Chernen'kaya, T.E.Kallagov, E.I.Pervakova

N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department: Bol. Sukharevskaya pl. 3, Moscow, 129090, Russia

Author information

Mogeli Sh. Khubutiya, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Science, President of N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 625-38-97; e-mail: sklif@zdrav.mos.ru

Ali M. Gasanov, Candidate of Medicine, Senior Researcher, Department of Emergency Endoscopy, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (926) 266-47-46; e-mail: endogas@yandex.ru

Evgeniy A. Tarabrin, Candidate of Medicine, Head of Research Department of Thoracic Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (910) 439-30-21; e-mail: t_ev_g@mail.ru

Tat'yana V. Chernen'kaya, Candidate of Medicine, Head of Research Laboratory of Clinical Microbiology, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 680-41-54; e-mail: chernenkayat@rambler.ru

Taymuraz E. Kallagov, Researcher, Department of Urgent Thoracoabdominal Surgery, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 680 41-54; e-mail: kallagtamik@mail.ru

El'za I. Pervakova, Candidate of Medicine, Head of Research Department of resuscitation, N.V.Sklifosovskiy State Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department; tel.: (495) 680-41-54; e-mail: P-elza@yandex.ru

Abstract

This study was aimed at investigation of relationships between bronchial washing culture in post-transplant recipient and bronchial flora of the lung donor. **Methods.** A comparative analysis of bronchial washing cultures from 30 post-transplant lung recipients was performed. All lung donors were stratified to ideal, suboptimal and marginal donors according to the lung transplant suitability. **Results.** As a result, development of post-transplant pulmonary complications was directly related to bacterial flora of the donor lung. The incidence of pneumonia in post-transplant patients was 3.3%

after transplantation of ideal donor lungs, 20% after transplantation of suboptimal donors lungs and 100% after transplantation of marginal donor lungs. **Conclusion.** The rate of pneumonia in transplanted lungs was directly related to bronchial flora in the donor lungs. This should be taken into account when planning antibacterial therapy after lung transplantation.

Key words: lung transplantation, pneumonia, lung donor, pulmonary transplant, bronchial washing.

For citation: Khubutiya M.Sh., Gasanov A.M., Tarabrin E.A., Chernen'kaya T.V., Kallagov T.E., Pervakova E.I. A comparison of airway microbiota in donors and recipients of lung transplants. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (2): 184–188 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-184-188

С момента первой трансплантации легких (ТЛ) в 1963 г. в трансплантологии достигнуты значительные успехи [1], связанные в основном с совершенствованием хирургической тактики и появлением новых препаратов для иммуносупрессии, благодаря которым удалось сократить летальность после ТЛ — так началась новая эра в трансплантологии. Однако актуальной остается проблема инфекционных осложнений после ТЛ. Из всех трансплантируемых органов инфекционным осложнениям наиболее подвержены легкие [2, 3]. Это связано с непосредственным контактом с внешней средой и отсутствием обычных механизмов защиты, таких как кашлевой рефлекс, бронхиальное кровообращение и лимфодренаж в посттрансплантационном периоде. Все эти факторы в сочетании с иммуносупрессией создают благоприятный фон для развития инфекционных осложнений в легочном трансплантате, а при наличии патогенной микрофлоры у донора легких может также повыситься риск инфекционных осложнений после ТЛ [4].

На всех этапах ТЛ применяется лечебно-диагностическая бронхоскопия, данные которой позволяют оценить эндобронхиальные изменения и своевременно провести различные внутрипросветные эндоскопические вмешательства.

Одной из основных задач при выполнении диагностической бронхоскопии является забор бронхиального содержимого для микробиологического исследования и у реципиента, и у донора легких. Известно, что наличие грамотрицательной флоры у донора легких является ограничивающим фактором для использования данного трансплантата, однако в условиях дефицита доноров легких наблюдается расширение критериев отбора донорских легких, в т. ч. по микробиологическому профилю [5].

Целью исследования явилось определение зависимости микробиологического состава в бронхиальном смыве реципиента после ТЛ от микрофлоры донора легких.

Материалы и методы

В период с июля 2013 по 2016 гг. проведена ТЛ ($n = 30$: 16 мужчин, 14 женщин). Возраст реципиентов колебался от 19 до 58 лет. За этот же период у потенциальных доноров ($n = 60$) произведена оценка пригодности легочного трансплантата. Эндоскопическое исследование выполнялось по стандартной методике при помощи фибробронхоскопа *Olympus BF 1T60* (*Olympus*, Япония). Забор бронхиального содержимого для микробиологического исследования про-

изводился через канал эндоскопа во время эндоскопической оценки пригодности легочного трансплантата в различных стационарах.

Бронхоскопия со смывом бронхиального содержимого у реципиента после ТЛ производилась на 1-е сутки после операции, далее — по показаниям.

Микробиологические исследования проводились с использованием стандартных общепринятых методов. Первичный посев клинического материала проводился на 5%-ные кровяной, шоколадный, маннит-солевой агары; среды Эндо и Сабуро. Идентификация микроорганизмов проводилась с использованием автоматического микробиологического анализатора *WalkAway 40* (*Siemens*, Германия) или классическими микробиологическими методами. Определение чувствительности к антибактериальным препаратам проводилось с использованием автоматического микробиологического анализатора *WalkAway-40* или диско-диффузионным методом на агаре Мюллера–Хинтона с применением бумажных дисков (BD, США).

Результаты и обсуждение

В результате комплексного осмотра донорского пула эффективные доноры были разделены на 3 группы: 1-ю составили «идеальные» ($n = 6$), 2-ю — субоптимальные ($n = 20$), 3-ю — маргинальные ($n = 4$) доноры. У остальных ($n = 30$) потенциальных доноров на этапе кондиционирования установлены факторы, соответствующие критериям исключения.

Таблица 1
Результаты микробиологического исследования обследованных доноров и реципиентов после трансплантации легких ($n = 6$)

Table 1
Results of bacteriological examination of all donors and recipients after lung transplantation ($n = 6$)

Микрофлора бронхиального содержимого		Пневмония в послеоперационном периоде
доноры легких	реципиенты после ТЛ	
Нет роста	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i>	–
<i>S. aureus</i> (MRSA) + <i>Acinetobacter</i> spp.	<i>Escherichia coli</i>	–
Нет роста	<i>Streptococcus gr. viridans</i>	+
То же	Нет роста	–
– " –	<i>K. pneumoniae</i>	–
– " –	Нет роста	–

Примечание: ТЛ – трансплантация легких; MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллинрезистентный золотистый стафилококк.

Из обследованных доноров ($n = 6$) наличие госпитальных штаммов микроорганизмов обнаружено только в 1 случае (табл. 1). Отсутствие условно-патогенных микроорганизмов в бронхиальном смыве в 1-е сутки после ТЛ установлено у 2 реципиентов. Обнаружены *Streptococcus gr. viridans* ($n = 1$) и грамотрицательные микроорганизмы ($n = 3$).

У реципиентов этой группы в послеоперационном периоде пневмония развилась в 1 наблюдении, при этом в бронхиальном смыве получен рост *S. gr. viridans*. Бронхиальных осложнений у пациентов этой группы не наблюдалось.

Результаты микробиологического исследования субоптимальных доноров и реципиентов после ТЛ представлены в табл. 2.

В группе субоптимальных доноров ($n = 20$) выделялись условно-патогенные микроорганизмы из бронхиального смыва ($n = 10$), полученного перед забором органов, причем у доноров ($n = 7$) выделен *S. aureus*. В 1-е сутки после ТЛ у реципиентов ($n = 7$) в бронхиальном смыве роста микроорганизмов не обнаружено, однако выделены те же микроорганизмы ($n = 6$), что и у доноров легких перед забором

Таблица 2
Результаты микробиологического исследования субоптимальных доноров и реципиентов после трансплантации легких ($n = 20$)

Table 2
Results of bacteriological examination of suboptimal donors and their recipients after lung transplantation ($n = 20$)

Микрофлора бронхиального содержимого		Пневмония в послеоперационном периоде
доноры легких	реципиенты после ТЛ	
<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>S. aureus</i>	+
Нет роста	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>	-
<i>Clostridium sporogenes</i>	Нет роста	+
<i>S. aureus</i>	Нет роста	-
Нет роста	Нет роста	-
То же	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i>	-
- " -	Нет роста	-
<i>S. aureus</i> + <i>Acinetobacter spp.</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	-
Нет роста	<i>Candida spp.</i>	+
То же	<i>Klebsiella spp.</i>	+
<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	+
То же	<i>S. aureus</i>	-
- " -	<i>Aspergillus species</i>	-
Нет роста	Нет роста	+
<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i>	-
Нет роста	Нет роста	+
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>K. pneumoniae</i>	-
Нет роста	<i>Staphylococcus spp.</i>	-
То же	Нет роста	-
<i>Enterococcus faecalis</i>	Дрожжеподобные грибы	+

Примечание: ТЛ – трансплантация легких.

Таблица 3
Результаты микробиологического исследования обследованных маргинальных доноров и реципиентов после трансплантации легких ($n = 4$)

Table 3
Results of bacteriological examination of marginal donors and their recipients after lung transplantation ($n = 4$)

Микрофлора бронхиального содержимого		Пневмония в послеоперационном периоде
доноры легких	реципиенты после ТЛ	
<i>K. oxytoca</i>	<i>K. oxytoca</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>	+
<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>A. species</i>	+
<i>K. pneumoniae</i>	Нет роста	+
<i>S. aureus</i> (MRSA) +	<i>Acinetobacter spp.</i> ,	+
<i>Enterobacter spp.</i>	<i>P. aeruginosa</i>	

Примечание: ТЛ – трансплантация легких; MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – метициллинрезистентный золотистый стафилококк.

органов. У остальных больных произошла смена возбудителей. В послеоперационном периоде отмечено развитие пневмонии ($n = 8$), в т. ч. в сочетании с анастомозитом главных бронхов ($n = 5$). В 1 (5 %) наблюдении выявленный в бронхиальном смыве у донора легких *S. aureus* в послеоперационном периоде сменился на *Aspergillus species*, что привело к тяжелым бронхиальным осложнениям в виде некроза стенок главных бронхов на уровне бронхиальных анастомозов с формированием несостоятельности бронхиальных анастомозов.

У всех обследованных маргинальных доноров перед забором органов в бронхиальном смыве выделялись госпитальные штаммы микроорганизмов (табл. 3). В послеоперационном периоде у реципиентов ($n = 2$) сохранялись микроорганизмы, присутствующие у доноров перед забором органов. Произошла также смена возбудителей ($n = 1$); роста микроорганизмов в бронхиальном смыве в 1-е сутки после операции у реципиента не обнаружено ($n = 1$).

У всех реципиентов этой группы в послеоперационном периоде диагностированы пневмония, а также бронхиальные осложнения в виде анастомозитов и несостоятельности анастомозов ($n = 3$).

Наиболее распространенным инфекционным осложнением после ТЛ является бактериальная пневмония [5]. Для инфекционных осложнений после ТЛ критическим периодом остаются первые 90 дней. По данным [6], в 75 % наблюдений инфекционные осложнения выявлялись в течение 1-го года после ТЛ, в 42 % – в течение первых 3 мес. Основной причиной инфекционных осложнений явились условно-патогенная бактериальная флора (48 %), вирусная инфекция (35 %), грибковое поражение (13 %) и микобактериальные заболевания (4 %). По данным Международного общества трансплантации сердца и легких, основной причиной смерти пациентов после ТЛ в течение 1-го года является инфекция, на долю которой приходится 31 % [7].

В посттрансплантационном периоде у реципиента и донора легких важно наличие условно-патоген-

ной микрофлоры, особенно грамотрицательной. Несмотря на то, что при ТЛ у реципиента производится удаление обоих легких, остаточная бактериальная флора может сохраняться в грудной полости (плевральных полостях), кровотоке, верхних дыхательных путях. Устойчивые грамотрицательные бактерии представляют большой риск для пациентов после ТЛ. По данным некоторых исследований предполагается связь между предтрансплантационной микрофлорой у реципиентов с гнойными заболеваниями легких и пневмониями после ТЛ [4]. В то же время имеются указания на то, что доноры легких с лекарственно-устойчивой бактериальной флорой не должны исключаться только по этому критерию [8, 9]. Показано также, что с учетом проводимой профилактической терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия наличие бактериальной флоры у донора легких не всегда приводит к посттрансплантационным пневмониям [10].

По данным настоящего исследования показано, что 50 % потенциальных доноров соответствуют критериям исключения. Доноры легких, отвечающие критериям пригодности, распределены по группам следующим образом: «идеальные» – 6 (10 %), субоптимальные – 20 (33,3 %), маргинальные – 4 (6,7 %).

При проведении сравнительного анализа результатов бронхиального смыва у «идеальных» доноров выявление у 1 (1,7 %) больного *S. gr. viridans* после ТЛ можно расценивать как контаминацию смывов микрофлорой полости рта; у этого же пациента в раннем послеоперационном периоде развилась пневмония. У 3 пациентов выделены грамотрицательные госпитальные штаммы микроорганизмов, что говорит о наличии патогенной флоры у реципиента. У 5 реципиентов этой группы в послеоперационном периоде случаев пневмонии не отмечено.

Особый интерес представляют субоптимальные доноры. У 6 (30 %) пациентов этой группы после ТЛ выявлена та же бактериальная флора, что и у доноров легких. В 1-е сутки после ТЛ у реципиентов ($n = 7$) роста микроорганизмов в бронхиальном смыве не обнаружено, несмотря на то, что у доноров ($n = 2$) этой группы на этапе кондиционирования высеивались *Clostridium sporogenes* и *S. aureus*. Проведение профилактической терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия у доноров на этапе кондиционирования позволило избежать распространения патогенной флоры у реципиента. У остальных реципиентов произошла смена возбудителей. Следует отметить, что в данной группе пневмония в послеоперационном периоде развилась у 12 (60 %) реципиентов, что составляет 20 % от общего числа доноров, отвечающих критериям пригодности.

Особое значение придается грибковой инфекции в посттрансплантационном периоде. По данным различных источников, частота поражения грибковой инфекцией реципиентов после ТЛ колеблется от 13 до 32 %. Самой распространенной причиной инвазивной грибковой инфекции являются грибы рода *Aspergillus* [11].

Выделяются несколько патогенных видов аспергилл – *A. terreus*, *A. flavus*, *A. fumigatus* и *A. niger*. При анализе мокроты и бронхоальвеолярной лаважной жидкости у реципиентов после ТЛ колонии грибов выявляются в 23 % наблюдений и лишь у < 10 % из них развивается инвазивное поражение легочного трансплантата, которое часто заканчивается летально [12–14].

По результатам проведенного исследования грибковое поражение легочного трансплантата диагностировано в 5 (16,6 %) наблюдениях, что в процентном соотношении сопоставимо с литературными данными. Из них одноклеточные (дрожжевые) грибы внетаксономической группы выявлены у 1 пациента, микроорганизмы рода *Candida spp.* – в 2 случаях. В раннем послеоперационном периоде выявлено поражение легочного трансплантата грибами рода *Aspergillus* ($n = 2$). Инвазивное поражение легочного трансплантата *A. species* диагностировано у 1 реципиента группы маргинальных доноров легких, что составило 3,3 % общего числа доноров, отвечающих критериям пригодности.

Следует отметить, что у потенциальных доноров легких, отвечающих критериям пригодности, данных за грибковое поражение в бронхиальных смывах не выявлено.

Заключение

В результате проведенного исследования выявлена корреляция развития пневмонии в трансплантированных легких в зависимости от микрофлоры донора, что необходимо учитывать при планировании антибактериальной профилактики после ТЛ.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование проводилось без участия спонсоров.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. The study was not sponsored.

Литература / References

1. Yeung J.C., Keshavjee S. Overview of clinical lung transplantation. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2014; 4 (1): a015628. DOI: 10.1101/cshperspect.a015628.
2. Weill D., Dey G.C., Hicks R.A. et al. A positive donor gram stain does not predict outcome following lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 2002; 21 (5): 555–558.
3. Mattner F., Kola A., Fischer S. et al. Impact of bacterial and fungal donor organ contamination in lung, heart-lung, heart and liver transplantation. *Infection.* 2008; 36 (3): 207–212. DOI: 10.1007/s15010-007-7157-x.
4. Campos S., Caramori M., Teixeira R. et al. Bacterial and fungal pneumonias after lung transplantation. *Transplant. Proc.* 2008; 40 (3): 822–824. DOI: 10.1016/j.transproceed.2008.02.049.
5. Bonde P.N., Patel N.D., Borja M.C. et al. Impact of donor lung organisms on post-lung transplant pneumonia. *J. Heart Lung Transplant.* 2006; 25 (1): 99–105. DOI: 10.1016/j.healun.2005.06.026.
6. Parada M.T., Alba A., Sepulveda C. Early and late infections in lung transplantation patients. *Transplant. Proc.* 2010; 42 (1): 333–335. DOI: 10.1016/j.transproceed.2009.12.002.

7. Speich R., van der Bij W. Epidemiology and management of infections after lung transplantation. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33 (Suppl. 1): S58–65. DOI:10.1086/320906.
8. Dobbin C., Maley M., Harkness J. et al. The impact of pan-resistant bacterial pathogens on survival after lung transplantation in cystic fibrosis: results from a single large referral centre. *J. Hosp. Infect.* 2004; 56 (4): 277–282. DOI: 10.1016/j.jhin.2004.01.003.
9. Hadjiliadis D., Steele M.P., Chaparro C. et al. Survival of lung transplant patients with cystic fibrosis harboring pan-resistant bacteria other than *Burkholderia cepacia*, compared with patients harboring sensitive bacteria. *J. Heart Lung Transplant.* 2007; 26 (8): 834–838. DOI: 10.1016/j.healun.2007.05.018.
10. Fischer S.A., Avery R.K. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. *Am. J. Transplant.* 2009; 9 (Suppl. 4): S7–18. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02888.x.
11. Singh N., Husain S. Aspergillus infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implications for management. *J. Heart Lung Transplant.* 2003; 22 (3): 258–266.
12. Sims K.D., Blumberg E.A. Common infections in the lung transplant recipient. *Clin. Chest Med.* 2011; 32 (2): 327–341. DOI: 10.1016/j.ccm.2011.02.010.
13. Avery R.K. Infections after lung transplantation. *Semin. Respir. Crit Care Med.* 2006; 27 (5): 544–551. DOI: 10.1055/s-2006-954612.
14. Avery R.K. Antifungal prophylaxis in lung transplantation. *Semin. Respir. Crit Care Med.* 2011; 32 (6): 717–726. DOI: 10.1055/s-0031-1295719.

Поступила 01.06.18
Received June 01, 2018