



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

#### Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

#### Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии  
[www.iactmac.ru](http://www.iactmac.ru)

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя  
<https://service.iactmac.ru>

Адрес для корреспонденции  
214019, г. Смоленск, а/я 5.  
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:  
[cmac@antibiotic.ru](mailto:cmac@antibiotic.ru)

Электронная версия журнала:  
[www.cmac-journal.ru](http://www.cmac-journal.ru)

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2021.

## Содержание

### Болезни и возбудители

- 5 Синопальников А.И.  
Пандемия COVID-19 – «пандемия» антибактериальной терапии
- 17 Руднов В.А., Багин В.А., Бельский Д.В., Астафьева М.Н., Невская Н.Н., Колотова Г.Б., Розанова С.М., Быкова Т.И.  
Современный портрет вентилятор-ассоциированной инфекции нижних дыхательных путей: этиология и проблемы диагностики
- 27 Рузанов Д.Ю., Скрягина Е.М., Буйневич И.В., Гопоняко С.В., Баласанянц Г.С., Химова Е.С.  
Новые схемы и новые препараты в лечении туберкулеза: шагаем в ногу?

### Антимикробные препараты

- 44 Палагин И.С., Перепанова Т.С., Пушкарь Д.Ю., Козлов Р.С.  
Война и мир: непростое лечение инфекций мочевых путей и фосфомицина трометамол
- 55 Перепанова Т.С., Казаченко А.В., Хазан П.Л., Малова Ю.А.  
Терапевтическое применение бактериофагов: назад в будущее

### Рекомендации

- 66 Жестков А.В., Лямин А.В., Исмагуллин Д.Д., Мартинович А.А., Хайкина Е.В.  
Обзор международных клинических рекомендаций по терапии инфекций легких, вызванных нетуберкулезными микобактериями

### Опыт работы

- 92 Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Трушин И.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С.  
*In vitro* активность тиамфеникола в отношении клинических изолятов *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes*
- 100 Ярец Ю.И., Шевченко Н.И., Еремин В.Ф., Ковалев В.О.  
Локальный микробиологический мониторинг как основа определения этиологической значимости условных патогенов: результаты анализа данных на примере отделения ожоговой реанимации

DOI: 10.36488/cmac.2021.1.17-25

Оригинальная статья

## Современный портрет вентилятор-ассоциированной инфекции нижних дыхательных путей: этиология и проблемы диагностики

Руднов В.А.<sup>1,2</sup>, Багин В.А.<sup>1,2</sup>, Бельский Д.В.<sup>1</sup>, Астафьева М.Н.<sup>1,2</sup>, Невская Н.Н.<sup>1</sup>, Колотова Г.Б.<sup>1</sup>, Розанова С.М.<sup>3</sup>, Быкова Т.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Городская клиническая больница №40, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

<sup>3</sup> Городской центр лабораторной диагностики, Екатеринбург, Россия

### Контактный адрес:

Владимир Александрович Руднов  
Эл. почта: vrudnov@mail.ru

Ключевые слова: инфекции нижних дыхательных путей, ИВЛ, ВАП, этиология, карбапенемазы.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

**Цель.** Проанализировать литературу за последние 5 лет и собственные данные об этиологии инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП), характере и динамике антибиотикорезистентности, взаимосвязи с сепсисом и выбором адекватной антибактериальной терапии (АБТ).

**Материалы и методы.** Для диагностики ИНДП использовались критерии Национальной программы эпидемиологического надзора за нозокомиальными инфекциями (NNIS). Выполнен анализ литературы за последние 6 лет в ведущих отечественных и международных англоязычных журналах, посвященных ИНДП. В период с 2003 по 2013 г. для идентификации микроорганизмов использовался традиционный культуральный метод, с 2014 г. – метод MALDI-TOF масс-спектрометрии.

**Результаты.** Несмотря на проводимую политику по ограничению применения АБТ в отделениях реанимации и интенсивной терапии стационаров, в целом в службе реанимации наблюдается рост изолятов, продуцирующих карбапенемазы, с 2,2% (2018 г.) до 11,7% (2020 г., 9 мес.). Наряду с отмеченной тенденцией к росту карбапенемазопродуцирующих изолятов возбудителей ИНДП, отмечается увеличение их структурного разнообразия. В частности, это касается штаммов, продуцирующих карбапенемазы OXA-48 или OXA-48 в комбинации с KPC, причем тенденция к доминированию сочетанной продукции карбапенемаз восходит к 2019 г.

**Выводы.** Продуценты карбапенемаз получают всё большее распространение во внешней среде ОРИТ, в том числе их выделяют из нижних дыхательных путей у пациентов на ИВЛ. Практикующие врачи пока не привыкли ассоциировать вентилятор-ассоциированную пневмонию с критериями Сепсис-3. Изменения в этиологии заключаются в росте на территории России количества представителей порядка Enterobacterales и неферментирующих грамотрицательных бактерий, устойчивых к карбапенемам, в первую очередь *Acinetobacter* spp. Это связано с повышением качества и разнообразия респираторной поддержки, увеличением потребления карбапенемов, тигециклина и полимиксина. Резкое увеличение частоты продуцентов OXA-48 в 2020 г., вероятно, имеет отношение к необходимости соблюдения временных методических рекомендаций по COVID-19 в части АБТ.

Original Article

## Ventilator-associated lower respiratory tract infections: etiology and diagnosis

Rudnov V.A.<sup>1,2</sup>, Bagin V.A.<sup>1,2</sup>, Belsky D.V.<sup>1</sup>, Astafyeva M.N.<sup>1,2</sup>, Nevskaya N.N.<sup>1</sup>, Kolotova G.B.<sup>1</sup>, Rosanova S.M.<sup>3</sup>, Bykova T.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> City Clinical Hospital # 40, Yekaterinburg, Russia

<sup>2</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

<sup>3</sup> City Laboratory Center, Yekaterinburg, Russia

### Contacts:

Vladimir A. Rudnov  
E-mail: vrudnov@mail.ru

Key words: lower respiratory tract infections, mechanical ventilation, ventilator-associated pneumonia, etiology, carbapenemase.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

**Objective.** To review a literature published over the past 5 years and our own data on the etiology of lower respiratory tract infections (LRTI), antimicrobial resistance and its relationships between sepsis and choice of appropriate antibiotic therapy.

**Materials and methods.** National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) criteria were used to diagnose LRTI. A review of the articles regarding LRTI from the Russian and international English language journals published over 6 years was performed. Identification of microorganisms was performed by culture over the period of 2003–2013; since 2014, MALDI-TOF MS method was used for this purpose.

**Results.** Despite the ongoing policy to limit the use of antimicrobial therapy in the ICUs, there is an increase in carbapenemase-producing isolates in the ICUs from 2.2% (2018) to 11.7% (2020, 9 months). Along with the trend to increase in carbapenemase-producing pathogens causing LRTI, their variability is also increasing. In particular, it applies to strains producing carbapenemases OXA-48 or combination of OXA-48 with KPC; with the trend to combined production of carbapenemase beginning at 2019.

**Conclusions.** Carbapenemase producers are becoming more widespread in the ICU settings, including the lower respiratory tract in mechanically ventilated patients. Practitioners didn't get used to associate VAP with the Sepsis-3 criteria. The changes in etiology include the increased rate of carbapenem-resistant Enterobacterales and non-fermenting Gram-negative bacteria, primarily *Acinetobacter* spp., in Russia. It's due to improved quality of respiratory support and increased consumption of carbapenems, tigecycline and polymyxins. Significant increase of OXA-48-producing pathogens is likely to be associated with a poor compliance with temporary guidelines on COVID-19 with regard to antibiotic therapy.

Руднов В.А. и соавт.

Вентилятор-ассоциированная инфекция нижних дыхательных путей

17

## Введение

У пациентов в критическом состоянии различного генеза, которым необходимо проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) является наиболее частым инфекционным осложнением, требующим ранней диагностики и быстрой эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) до получения результатов микробиологического исследования [1].

Наибольшая частота ВАП (до 30%) наблюдается при тяжелой травме, одной из составляющих которой является черепно-мозговое повреждение, особенно у лиц пожилого возраста, с назоинтестинальной интубацией и снижением уровня сознания [2–4]. Результаты оценки нозокомиальных инфекций (НИ) в 207 больницах Великобритании показали, что у 28% больных на ИВЛ развивается ВАП [5]. Многоцентровое исследование, включавшее 28 отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) США и Канады, показало наличие ВАП у 20% пациентов при проведении ИВЛ [6]. На сегодняшний день распространенность ВАП в США заметно снизилась и существенно отличается в лучшую сторону от европейских показателей, которые составляют 18,3 случаев на 1 тыс. дней ИВЛ [7, 8]. В последние годы, рассматривая результаты интенсивной терапии отдельных синдромов и осложнений, Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) принято разделение стран по уровню средств, которые государство вкладывает в развитие здравоохранения. Оказалось, что в странах с высоким уровнем вложений летальность при ВАП в 2 раза ниже, чем в странах с низким или средним уровнем вложений – 18,5 и 9,0 на 1 тыс. дней ИВЛ соответственно [9]. В России опубликовано мало работ о ВАП (и те благодаря отдельным энтузиастам-клиницистам: Гельфанд Б.Р. и соавт., Демещенко В.А. и соавт., Бельский Д.В. и соавт.), а результаты многих из них получены около 10 лет назад [10–12]. Из более поздних публикаций следует отметить обзоры Кузовлева А.Н. и Мороза В.В., а также Прохорова А.В. и соавт. Последний из них посвящен исключительно пациентам с политравмой [13, 14]. Однако все упомянутые выше отечественные публикации не включают собственный материал и достаточно далеки от рутинной практики. Известно, что развитие ВАП значимо ухудшает исходы интенсивной терапии основного заболевания. Из 7 исследований на данную тему в 5 было показано повышение атрибутивной летальности [15–17]. Неоднозначность суждения о роли ВАП, по нашему мнению, связана с различным дизайном исследования, типом больницы, тяжестью состояния поступающих в ОРИТ больных, а также приверженностью персонала к соблюдению мер профилактики. Большое значение имеет уровень диагностики, ее возможности в конкретном ОРИТ и истинный учет осложнений. Подавляющее большинство литературных обзоров и клинических руководств, посвященных ВАП, вышло более 10 лет назад и морально устарело. Опубликованные в 2016 г. национальные рекомендации характеризуют диагностику и лечение нозокомиальной пневмонии в це-

лом, а не конкретно ВАП [18]. Международные клинические рекомендации, вышедшие в 2016 г., выделили ВАП, опираясь на предшествующий 10-летний период, однако с тех пор прошло уже 6 лет [19]. Остался незамеченным и недостаточно обсужденным среди отечественных специалистов вышедший в 2020 г. в международном журнале «Intensive Care Medicine» обзор, посвященный ВАП [20].

После выхода обновленных критериев сепсиса и септического шока следует смотреть на связанную с ИВЛ нозокомиальную пневмонию, развившуюся, как правило, спустя 48 ч. и более, в том числе и под их углом. Пневмония в сочетании с системным воспалительным ответом или без него осложнена сепсисом, если имеет связанную с инфекцией острую органную дисфункцию (оценка по шкале SOFA  $\geq 2$  баллов). Септический шок при этом является клинической разновидностью сепсиса [21]. Стоит указать, что в данной работе мы будем использовать термин ВАП, широко распространенный в англоязычной медицинской литературе, которая составляет подавляющее большинство цитируемых источников. Вентилятор-ассоциированный трахеобронхит (ВАТ) имеет свои критерии и официально почти неизвестен в России, хотя клиницисты достаточно часто сталкиваются с ним у больных на ИВЛ. Необходимость в анализе собственных и литературных данных обусловлена также и высоким потреблением антибактериальных препаратов (АБП) в ОРИТ и непрекращающимся ростом устойчивости к ним возбудителей. В частности, в настоящее время на национальной карте антибиотикорезистентности представители Enterobacterales возглавляют тройку лидеров, на которую приходится более 40% инфекций нижних дыхательных путей (ИНДП) [22]. Данный интернет-ресурс – AMRmap – представляет собой систему мониторинга антибиотикорезистентности в России и создан для преодоления проблем, связанных с отставанием поступающих данных. AMRmap расположен по адресу <http://map.antibiotic.ru> и предоставляет свободный доступ к данным [23]. Согласно отечественному исследованию «МАРАФОН», проведенному в 2011–2012 гг., фенотипом экстремальной резистентности обладали 11,7% изолятов энтеробактерий, 86,9% *Acinetobacter* spp. и 57,4% *Pseudomonas aeruginosa*. У 28,6% штаммов *P. aeruginosa* обнаружена продукция металло-бета-лактамаз VIM. Тревожным сигналом является обнаружение карбапенемаз OXA-48 и NDM суммарно у 4,1% изолятов *Klebsiella pneumoniae* [24]. В многоцентровом исследовании «ЭРГИНИ» (32 стационара, 18 городов России), проведенном в 2013 г., была изучена распространенность НИ, их нозологическая и этиологическая структура в зависимости от профиля отделений. Оказалось, если в стационаре в целом частота НИ составляла 7,6%, то в ОРИТ их распространенность была значительно выше и достигала 26,3% [25]. Как и в исследовании «МАРАФОН», крайне высокая резистентность отмечалась у неферментирующих грамотрицательных бактерий: только 26,5% *Acinetobacter* spp. и 59,1% штаммов *P. aeruginosa* были

чувствительны к карбапенемам [25]. Оба национальных исследования указывают на НИ, подчеркивая их большую частоту в ОРИТ, но не дифференцируют нозокомиальную пневмонию. Остается открытым вопрос: а что же сейчас? Кто из бактерий лидер по распространенности и уровню резистентности при ВАП? Какова взаимосвязь устойчивости возбудителей к АБП с частотой продукции карбапенемаз? Определенный вклад в копилку летальности среди пациентов с ВАП вносят и госпитализация в ОРИТ на ИВЛ или перевод на аппаратную вентиляцию врачами-реаниматологами некурабельных больных, которые впоследствии становятся резервуарами антибиотикорезистентности. Аналогичных многоцентровых исследований в ОРИТ России не проводилось, и данные отсутствуют.

**Цель** исследования – проанализировать литературу за последние 5 лет и собственные данные, касающиеся этиологии ВАП, характера и динамики антибиотикорезистентности, взаимосвязи с сепсисом и выбором адекватной АБТ.

## Материалы и методы

Наиболее проверенными на практике являются определения, разработанные Центрами США по контролю и профилактике заболеваний (CDC) для Национальной программы эпидемиологического надзора за нозокомиальными инфекциями (National Nosocomial Infections Surveillance – NNIS) [26–28]. Именно эти микробиологические критерии использовались для диагностики ВАП и ВАТ. Выполнен анализ статей за последние 6 лет из ведущих отечественных и международных англоязычных журналов, посвященных ИНДП. В период с 2003 по 2013 г. для идентификации микроорганизмов нами использовался традиционный культуральный метод, с 2014 г. – метод MALDI-TOF масс-спектрометрии. Кроме того, для изучения современной этиологии ИНДП в работу были включены 46 валидных образцов эндотрахеального аспирата (согласно NNIS), полученных от пациентов с ВАП из 6 ОРИТ стационаров Екатеринбургa (ЦГКБ №1, АО «Новая больница», ГКБ №14, ГКБ №36, МДГКБ №9 и МАУ ГКБ №40) в 2018 г. Для определения микробного пейзажа применяли 16S-метагеномный анализ. В качестве метода сравнения – бактериологический посев на питательные среды и последующая идентификация культур с использованием MALDI-TOF масс-спектрометрии. С целью предварительной обработки клинического материала использовали реагент «МУКОЛИЗИН» (ЦНИИ эпидемиологии, Россия). Для выделения тотальной ДНК применяли набор реагентов «QIAamp DNA Mini Kit (50)» (QIAGEN, Германия). Концентрацию ДНК в образцах определяли с помощью флуориметра Quantus (Promega, США). Секвенирование библиотек генов 16S рНК осуществляли на приборе MiSeq (Illumina, США) с использованием набора MiSeq® Reagent Kit v3 в соответствии с инструкцией производителя. Клинические образцы предварительно обрабатывали с использованием системы Диппер (Sorap, Италия) и засевали калиброванной од-

норазовой петлей (1,0) методом истощающего мазка на пластинчатые среды: уриселект (Bio-Rad, США), кровяной и шоколадный агары. Идентификацию микроорганизмов проводили через 16–18 ч. (при отсутствии роста повторно просматривали чашки через 48 ч.) методом MALDI-TOF масс-спектрометрии с использованием прибора Microfiex LT Biotype (Bruker, Германия). Для получения более однородного результата и данных 2020 г. проводили исследование выделенных микроорганизмов с помощью стандартных культуральных методов в одной бактериологической лаборатории МАУ ГКБ №40. Всего выделено и изучено 668 изолятов возбудителей ИНДП.

Также нами выполнена оценка потребления АБП, рассчитанная по методологии АТС/ДДД, рекомендованной ВОЗ. Лекарственная «нагрузка» АБП на пациентов представлена в виде количества установленных суточных доз (NDDD – Number of Defined Daily Dose) на 1 тыс. койко-дней пребывания в ОРИТ и рассчитана по формуле: NDDD на 1 тыс. койко-дней = (NDDD за расчетный период × 1000) / общее количество койко-дней за расчетный период. Источником информации о величине ДДД служил специализированный сайт ВОЗ – WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology.

Для оценки статистической значимости различий между качественными признаками использовался тест Фишера. Для всех статистических критериев величина ошибки I рода была установлена равной 0,05. Для статистической обработки данных использовалась программа EZR v.3.2.2.

## Результаты

В связи с ограниченной возможностью рентгенографии в выявлении очага инфекционного воспаления в легких при динамическом контроле в ОРИТ, правильнее вести речь об ИНДП, имея в виду наряду с пневмонией и ВАТ.

### Факторы риска ИНДП

Среди ведущих факторов риска, наряду с уже упомянутыми возрастом и тяжестью расстройств сознания и связанной с ними аспирацией, особого внимания заслуживают и экстренность интубации, длительность проведения ИВЛ, желудочный зонд, энтеральное искусственное питание, горизонтальное положение, ХОБЛ и степень повреждения легких, лекарственные средства с иммуносупрессивным эффектом, H<sub>2</sub>-блокаторы, катехоламины. Возможно, к факторам риска ИНДП добавилась и предшествующая терапия карбапенемами [18]. Какова взаимосвязь устойчивости возбудителей к АБП с частотой продукции карбапенемаз? По нашему мнению, значительное влияние на их рост оказывают отдельные положения, касающиеся АБТ в Клинических рекомендациях (КР) МЗ РФ по ведению больных с COVID-19, и существующая политика применения АБП в ОРИТ [32].

### Этиология

Еще в 2012 г. исследователи из Смоленска обращали внимание на тот факт, что при НИ фенотипом

экстремальной резистентности обладали 11,7% изолятов энтеробактерий, 86,9% *Acinetobacter* spp. и 57,4% *P. aeruginosa*. У 46,8% штаммов *Acinetobacter* spp. выявлено наличие генов приобретенных карбапенемаз молекулярного класса D, а у 28,6% штаммов *P. aeruginosa* – продукция металло-бета-лактамаз VIM [24]. Наша тревога усиливается, если принять во внимание, что среди НИ в исследовании «ЭРГИНИ» наиболее часто регистрировались ИНДП – 42,4% без отдельного выделения случаев, связанных с ИВЛ. Крайне высокая резистентность, как и в исследовании «МАРАФОН», отмечалась у неферментирующих грамотрицательных бактерий: только 26,5% *Acinetobacter* spp. и 59,1% штаммов *P. aeruginosa* были чувствительны к карбапенемам [24]. Таким образом, можно утверждать, что уже в 2012–2013 гг. карбапенемы потеряли свой прежний уровень активности и не могут считаться полноценными препаратами выбора для эмпирической терапии [24]. По данным мониторинга антибиотикорезистентности, проводимого НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск) и МАКМАХ, частота выделения представителей порядка Enterobacterales в 2014 г. была крайне высокой, составляя 58,4% (Таблица 1) [18].

Продукция карбапенемаз является основным и наиболее эффективным механизмом устойчивости энтеробактерий к карбапенемам [22]. Доля *Acinetobacter* spp. среди всех бактериальных возбудителей НИ составила 17,4%, а *A. baumannii* является сейчас одной из наиболее частых причин бактериальной инфекции. Установлено, что более 76% штаммов *A. baumannii* являются продуцентами приобретенных карбапенемаз, принадлежащих к классам ОХА-24/40, ОХА-23 и ОХА-58. Характерно, что большинство продуцентов карбапенемаз относятся к международным клонам. Однако недостатком данного исследования является то, что оно выполнено у больных с нозокомиальной пневмонией и не содержит ана-

лиза ВАП, ВАТ, уровня антибиотикорезистентности и частоты продуцентов карбапенемаз [18].

В нашем исследовании, включавшем 16S-метагеномный анализ у 46 пациентов, находившихся в наиболее крупных ОРИТ Екатеринбурга в 2018 г., при ВАП преобладала грамотрицательная флора – 90,6%, причем лидирующим микроорганизмом был *A. baumannii* – 21,4%, на порядок Enterobacterales приходилось 17,9%, на *Pseudomonas* spp. – 11,6%. Среди грамположительной флоры превалировал *S. aureus* с весьма низкими показателями распространенности – 2,7% [27]. О распространенности ВАП мы говорить не можем. Использование 16S-метагеномного анализа позволило определить наличие анаэробной флоры в 23,2% случаев. При этом *Prevotella* spp. составили 13,4%, *Bacteroides* spp. – 5,4%, *Fusobacterium* spp. – 4,4%. Подчеркнем, что роль анаэробной микрофлоры при ИНДП до сих пор остается неясной и обсуждается. Однако важно отметить, что статистический анализ по критерию Фишера не выявил значимых различий при сравнении разных методов обнаружения микроорганизмов. Во многом свою роль сыграло малое количество наблюдений. Исключения составили лишь изоляты *Pseudomonas* spp., которые чаще обнаруживали при секвенировании (17,4% и 0%,  $p < 0,05$ ). Для оценки большего массива данных и выявления общей этиологической динамики по Екатеринбургу мы сравнили частоту выделения из ИДП клинически значимых микроорганизмов в 2003 г., 2010 г. и 2019 г. у пациентов в ОРИТ, находившихся на ИВЛ более 48 ч. и имевших клинические признаки инфекции – трахеобронхит, ВАП (Таблица 2). Очевидно, что имеет место рост числа энтеробактерий, хотя их количественное значение не такое выраженное, как в результатах, полученных Гельфандом Б.Р. и соавт. [18]. И если данное обстоятельство было вполне ожидаемо, то увеличение доли изолятов ацинетобактера и синегнойной палочки в Екатеринбурге в 2019 г. явилось небольшим открытием.

Информация об изменениях в этиологической структуре является крайне важной, однако с практической точки зрения большее значение имеют данные об уровне и характере резистентности к АБП, которые зарегистрированы в России и находятся в арсенале врача-реаниматолога. Исходя из этого, нами был проведен анализ уровня устойчивости к АБП возбудителей ИНДП среди пациентов на ИВЛ в ОРИТ наиболее крупного лечебного учреждения Екатеринбурга (Таблица 3).

**Таблица 1.** Этиология нозокомиальной пневмонии

Микроорганизм	Частота выделения, %
Enterobacterales	58,4%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	15,9%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12,1%
<i>Staphylococcus aureus</i>	7,4%
Другие	6,2%

**Таблица 2.** Динамика частоты выделения ведущих грамотрицательных возбудителей ИНДП из трахеобронхиального аспирата у пациентов на ИВЛ в Екатеринбурге

Год	2003	2010	2019	p
Количество штаммов, n	83	578	459	–
Enterobacterales	8 (9,6%)	85 (14,7%)	137 (29,8%)	< 0,001
<i>Acinetobacter</i> spp.	8 (9,6%)	4 (0,7%)	102 (22,2%)	< 0,001
<i>P. aeruginosa</i>	–	53 (9,2%)	67 (14,9%)	0,008

**Таблица 3.** Этиология ИНДП у больных на ИВЛ в ОРИТ ГКБ №40 Екатеринбурга

Год	2018	2019	2020 (9 мес.)	Р
Количество штаммов, n	964	711	668	–
Грамотрицательные патогены, n (%)	766 (79,5%)	583 (82,0%)	583 (87,3%)	< 0,001
Enterobacterales, n (%)	325 (33,7%)	295 (41,5%)	285 (42,7%)	< 0,001
<i>Acinetobacter</i> spp., n (%)	146 (15,1%)	109 (15,3%)	172 (25,7%)	< 0,001
<i>P. aeruginosa</i> , n (%)	240 (24,9%)	126 (17,7%)	91 (13,6%)	< 0,001
Устойчивость к карбапенемам у Enterobacterales, %	5,5%	43,7%	59,6%	< 0,001
Устойчивость к карбапенемам у <i>Acinetobacter</i> spp., %	84,2%	68,8%	87,2%	< 0,001
Устойчивость к карбапенемам у <i>P. aeruginosa</i> , %	40,0%	47,6%	59,3%	0,006
Продуценты карбапенемаз, n (%)	21 (2,2%)	39 (5,5%)	78 (11,7%)	< 0,001

**Таблица 4.** Динамика структуры карбапенемаз у пациентов с ИНДП, находящихся на ИВЛ

Год	2018	2019	2020 (9 мес.)	Р
Продуценты карбапенемаз, n (%)	21 (2,2%)	39 (5,5%)	78 (11,7%)	–
VIM	19	13	7	< 0,001
КРС + ОХА-48	2	20	18	< 0,001
ОХА-48	–	6	51	< 0,001
КРС	–	–	1	–
NDM	–	–	1	–

Очевидно, что в ОРИТ среди лидирующих возбудителей ИНДП растет количество штаммов-продуцентов карбапенемаз (Таблица 3). По этой причине мы отдельно рассмотрели структуру карбапенемаз, выделенных у пациентов с ИНДП, получающих респираторную поддержку (Таблица 4).

Наряду с отмеченной тенденцией к росту карбапенемазопродуцирующих изолятов, являющихся возбудителями ИНДП, наблюдается увеличение их структурного разнообразия. В частности, это касается штаммов, продуцирующих карбапенемазы ОХА-48 или ОХА-48 в комбинации с КРС, причем тенденция к доминированию сочетанной продукции карбапенемаз восходит к 2019 г. Резкое увеличение частоты продуцентов ОХА-48 в 2020 г., вероятно, имеет отношение к необходимости соблюдения временных методических рекомендаций по COVID-19 в части АБТ, но их влияние требует проведения специальных исследований. С целью предварительного гипотетического подтверждения их роли мы сопоставили количество дней ИВЛ в 2019 г. и 2020 г. (9 мес.) и DDD карбапенемов (Таблица 5). Были приняты во внимание 2 ОРИТ, занимавшихся оказанием помощи пациентам с COVID-19 в течение 2020 г.

Показания для АБТ: прокальцитонин (ПКТ) > 0,5 нг/мл, лейкоцитоз в крови >  $10 \times 10^9$ /л, появление признаков гнойности в мокроте весьма сомнительны, и если они пригодны для скрининга при массовом поступлении больных в ОРИТ, то не подходят для

**Таблица 5.** Количество дней ИВЛ и DDD/1000 койко-дней для карбапенемов, тигециклина и полимиксина В

Год	2019	2020 (9 мес.)
Количество пациентов с ОДН в ОРИТ	152	566
Количество дней ИВЛ	738	1284 (+ 74%)
DDD / 1000 койко-дней для карбапенемов в ОРИТ	310	365
DDD / 1000 койко-дней для тигециклина в ОРИТ	0	40
DDD / 1000 койко-дней для полимиксина В в ОРИТ	5	39

обычной практики, вне пандемии [28]. Кроме того, представляется, что распространенность определения ПКТ в России ограничена.

#### Патогенез

Возникновение инфекционного процесса в трахее, бронхах и легких во время проведения ИВЛ следует рассматривать как результат нарушения баланса между механизмами противoinфекционной защиты и факторами, связанными с основным заболеванием или лечением, способствующими попаданию в дыхательные пути значимого количества потенциально патогенных микроорганизмов. В связи с этим выделяют 2 вида источников инфицирования НДП – экзогенные и эндогенные.

Присутствие эндотрахеальной трубки в трахее нарушает местные механизмы антимикробной защиты, усиливает адгезию бактерий к эпителию, а значит и колонизацию ИДП. Формированию и поддержанию инфекции трахеобронхиального дерева способствует образование биоплёнок на поверхности эндотрахеальной трубки. Важнейшую роль в патогенезе играет транслокация условно-патогенных бактерий из желудочно-кишечного тракта. При многих критических состояниях развивается ишемия кишечной стенки, нарушается моторная, секреторная и барьерная функция кишечника [18].

Совершенствование технологий и методологии познания показали, что сама ИВЛ через одновременную индукцию провоспалительного и противовоспалительного цитокиновых ответов вызывает дисбаланс и угнетает фагоцитоз в легких. Повышение уровня ИЛ-4 ассоциируется с торможением регуляции антибактериальных цитокинов (ИЛ-17). Пациенты с ВАП имели более низкое содержание ИЛ-17 в эндобронхиальном аспирате [29]. Таким образом, новым в патогенезе ВАП за последние 5 лет считается появление данных, отражающих роль врожденного иммунитета. В целом патогенез ВАП складывается из взаимодействия факторов антимикробной защиты хозяина и вирулентности возбудителя. Дополнительное значение имеет повреждение кашлевого рефлекса, микроаспирации вокруг манжеты, нарушение мукоцилиарного клиренса. Повышению микробной колонизации способствуют зубные пластинки, накопление орофарингеального секрета, синуситы, заброс желудочного содержимого, неадекватный уход персонала.

#### Проблемы диагностики

Повседневная клиническая практика показывает, что принятые для диагностики ВАП клиничко-лабораторные и рентгенологические признаки не вполне надежны. Это касается появления инфильтратов на рентгенограмме, увеличения гнойности мокроты и лейкоцитоза, а также снижения коэффициента оксигенации. На рентгенограмме сходную картину может давать тромбоэмболия легочной артерии, ателектазы, легочные гемorragии, сердечная недостаточность, многоликий дистресс-синдром и другие клинические ситуации. На увеличение секреции гнойной мокроты, количества лейкоцитов крови и снижение оксигенирующей функции легких могут оказывать влияние много факторов, включая наличие альтернативного очага инфекции, что требует его исключения. Диагноз ВАП не находит своего подтверждения на аутопсии, давая до 29% ложноположительных результатов. С другой стороны, врачи не видят пневмонию с частотой до 40% [18]. Компьютерная томография не идеальна и доступна далеко не всем, особенно в средних и небольших ЛПУ, на которые приходится не менее половины больных. Однако в условиях пандемии COVID-19 она остается в приоритете и по возможности должна выполняться. Микробиологическая диагностика включает в себя исследование биологического материала из дыхательных путей, крови и плевральной жидкости в определенных клинических ситуациях. Микробиологическое исследование образцов

клинического материала должно проводиться у всех пациентов на ИВЛ с ИДП.

#### Роль биомаркеров

Как показывает исследование, биомаркеры (ПКТ, С-реактивный белок и др.) играют роль подспорья и вспомогательного инструмента клиничко-лабораторной диагностики. В частности, ПКТ может быть полезен в определении длительности АБТ. На эффективность такого подхода указывают результаты собственных исследований [30]. Авторы обращают внимание на то, что частота негативных предсказанных результатов при ПКТ < 0,25 нг/мл составляла 81%, при его значении > 1 нг/мл позитивные предсказанные результаты возросли до 93%. Это дает нам основание говорить о значимости его определения в процессе диагностики ВАП, которая в особенности различается в первые 2 суток от возникновения подозрения [31, 32]. Аналогичный вывод сделан в отношении постковидной бактериальной суперинфекции и для онкологических больных [33, 34].

#### Гибкий диагноз ВАП

В связи с тем, что диагностика ВАП не всегда очевидна, а методы стопроцентной диагностики отсутствуют, вызывает интерес многоцентровое исследование, включающее 7872 дней ИВЛ, проведенное в ОРИТ 7 больниц Нидерландов, в основе которого лежит создание индивидуальной модели наблюдений за факторами риска (кумулятивный взвешенный метод эффектов). Данный метод требует в качестве входных данных временное окно, в котором считается, что прошлые факторы влияли на риск результата, и заранее заданное количество внутренних узлов, которые определяют гибкость диагноза и то, достигнет ли влияние прошлых экспозиций нуля в ближайшее время временного окна. В качестве независимых факторов риска в исследовании называются возраст, ХОБЛ, шкала глубины седации, орофарингеальная деконтаминация, «jet» небулайзер. Кроме того, отмечается, что АБП, применяемые в сроки до 24 дней с отсрочкой на время подозрения развития ВАП до 3 дней, обладали протективным эффектом. Таким образом, авторы рекомендуют проводить мониторинг указанных факторов у пациентов, которым необходимо ИВЛ, а также у тех больных, у которых наблюдаются значительные изменения этих показателей [35]. Такой подход не противоречит мерам профилактики ИДП. Вызывает сомнения вопрос о целесообразности применения АБП, вводимых внутривенно при проведении селективной деконтаминации, кроме того, методика кажется крайне сложной для широкого применения. Полезной представляется следующая общая информация: средняя частота ВАП в 7 больницах составила 10,3 на 1 тыс. дней ИВЛ, а среднее время ее развития составляло 5 дней. Количество больных на ИВЛ с каждым днем снижалось, и к 28-му дню на респираторной поддержке оставалось 8,6% пациентов.

#### Вентилятор-ассоциированные события

Из-за большого количества причин, требующих проведения дифференциальной диагностики для по-

становки диагноза ВАП, в 2013 г. специалистами Национального сообщества по безопасности в здравоохранении (National Healthcare Safety Network – NHSN) была сформулирована новая парадигма наблюдения за осложнениями у больных на ИВЛ – ventilator-associated event (VAE) [36]. В качестве «мишени» наблюдения она включает в себя VAC (ventilation-associated condition) – состояние, ассоциированное с проведением ИВЛ, и infection-related ventilation-associated complication (IVAC) – осложнение, ассоциированное с инфекцией, развившееся на фоне проведения ИВЛ, которые подразделяются на возможную и вероятную ВАП. VAC определяется как минимум 2 суток стабильности или снижения положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) или 1 сутки снижения фракции вдыхаемого кислорода ( $FiO_2$ ). IVAC характеризуется потребностью в увеличении ПДКВ на 3 см вод. ст. или повышением на 20 пунктов  $FiO_2$  по крайней мере на 2 суток ИВЛ. IVAC по сути является субпопуляцией больных VAC, имеющей признаки системного воспаления, которой назначен новый курс АБТ на 4 дня. Диагноз «возможная ВАП» требует окраски биоматериала по Граму или свидетельство гнойности или выделения клинически значимых штаммов. Диагноз «вероятная ВАП» требует окраски по Граму, доказательства гнойности и количественный или полуколичественный рост патогенного микроорганизма выше установленного порогового значения. Существуют обоснованные сомнения в распространенности в России данной технологии. Кроме того, в последнее время появились данные о низкой результативности шкалы CPIS, требующей прикроватного исследования [37]. На сегодняшний день высказываются идеи по восстановлению чувствительности возбудителей к АБП, но «работают» ли они в России, в ОРИТ [38]?

#### Что же делать в текущих условиях практическому врачу?

Данные рекомендации разработаны, принимая во внимание тот факт, что необходимость их выполнения разная, а условия для их реализации зависят от конкретного лечебного учреждения. Окончательное решение об их применении мы оставляем за консилиумом специалистов – организатором медицинской помощи, реаниматологом, врачом профильного отделения, кли-

ническим микробиологом и клиническим фармакологом.

1. Понимать, что роль микробиологического исследования выросла и будет расти в будущем.
2. Не госпитализировать в ОРИТ обреченных больных с установленным диагнозом.
3. По возможности расширять спектр «забытых» (хлорамфеникол, полимиксин) и относительно новых АБП (цефтолозан/тазобактам, цефтазидим/авибактам, тигециклин) для эрадикации устойчивых к карбапенемам штаммов.
4. Улучшать инфекционный контроль в ОРИТ (этот процесс бесконечен).
5. Вакцинация (менингококк, SARS-CoV-2).
6. Смена структуры пациентов в ОРИТ. Такая мера является действенной, однако, пожалуй, и самой трудной для реализации, поскольку требует изменения маршрутизации больных на уровне города, мегаполиса и зависит не от лечебного учреждения.

#### **Заключение**

Продуценты карбапенемаз получают всё большее распространение во внешней среде ОРИТ, в том числе их выделяют из нижних дыхательных путей у пациентов на ИВЛ. Практические врачи пока не привыкли ассоциировать ВАП с критериями Сепсис-3. Изменения в этиологии заключаются в росте на территории России количества представителей порядка Enterobacterales и неферментирующих грамотрицательных бактерий, устойчивых к карбапенемам, в первую очередь *Acinetobacter* spp. Это связано с повышением качества и разнообразием респираторной поддержки, увеличением потребления карбапенемов, тигециклина и полимиксина. Наряду с отмеченной тенденцией к росту частоты карбапенемазопродуцирующих изолятов возбудителей ИНДП, наблюдается увеличение их структурного разнообразия. В частности, это касается штаммов, продуцирующих карбапенемазы OXA-48 и OXA-48 в комбинации с KPC. Резкое увеличение частоты продуцентов OXA-48 в 2020 г., вероятно, имеет отношение к необходимости соблюдения временных методических рекомендаций по COVID-19 в части АБТ, но их влияние требует проведения специальных исследований.

#### **Литература**

1. Torres A., Niederman M.S., Chastre J., Ewig S., Fernandez-Vandellos P., Hanberger H., et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2017;50(3):1700582. DOI: 10.1183/13993003.00582-2017
2. Rosenthal V.D., Bijie H., Maki D.G., Mehta Y., Apisarnthanarak A., Medeiros E.A., et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control.* 2012;40(5):396-407. DOI: 10.1016/j.ajic.2011.05.020
3. Rosenthal V.D., Maki D.G., Jamulitrat S., Medeiros E.A., Todi S.K., Gomez D.Y., et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003-2008, issued June 2009. *Am J Infect Control.* 2010;38(2):95-104.e2. DOI: 10.1016/j.ajic.2009.12.004
4. Asehnoune K., Seguin P., Allary J., Feuillet F., Lasocki S., Cook F., et al. Hydrocortisone and fludrocortisone for



- prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe traumatic brain injury (Corti-TC): a double-blind, multicentre phase 3, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(9):706-716. DOI: 10.1016/s2213-2600(14)70144-4
5. Hunter J., Annadurai S., Rothwell M. Diagnosis, management and prevention of ventilator-associated pneumonia in the UK. *Eur J Anaesthesiol.* 2007;24(11):971-977. DOI: 10.1017/s0265021507001123
  6. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med.* 2006;355(25):2619-30. DOI: 10.1056/NEJMoa052904
  7. Dudeck M.A., Horan T.C., Peterson K.D., Allen-Bridson K., Morrell G., Anttila A., et al. National Healthcare Safety Network report, data summary for 2011, device-associated module. *Am J Infect Control.* 2013;41(4):286-300. DOI: 10.1016/j.ajic.2013.01.002
  8. Koulenti D., Tsigou E., Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;36(11):1999-2006. DOI: 10.1007/s10096-016-2703-z
  9. Bonell A., Azarrafy R., Huong V.T.L., Viet T.L., Phu V.D., Dat V.Q., et al. A Systematic review and meta-analysis of ventilator-associated pneumonia in adults in Asia: an analysis of national income level on incidence and etiology. *Clin Infect Dis.* 2018;68(3):511-518. DOI: 10.1093/cid/ciy543
  10. Gelfand B.R., Gologorsky V.A., Belotserkovsky B.Z. Nosocomial pneumonia associated with mechanical ventilation (VAP) in surgical patients. Moscow, 2000. P. 1-43. Russian. (Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Белоцерковский Б.З. Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких (НПивл) у хирургических больных. Москва, 2000. С. 1-43.)
  11. Demeschenko V.A., Rudnov V.A., Bagin V.A., Rozanova S.M., Frolova Z.A. Ventilator-associated pneumonia in patients with abdominal sepsis: risk factors, etiology and prognosis. *Ural'skij medicinskij zhurnal.* 2008;7(47):4-11. Russian. (Демещенко В.А., Руднов В.А., Багин В.А., Розанова С.М., Фролова З.А. Вентилятор-ассоциированная пневмония у лиц с абдоминальным сепсисом: факторы риска, особенности этиологии и прогноз. Уральский медицинский журнал. 2008;7(47):4-11.)
  12. Belsky D.V., Rudnov V.A., Belkin A.A., Cherkasov G.V., Yazov O.A., Shchegolev A.V., et al. The prevalence of nosocomial infections in neurosurgical ICU in hospitals in Russia. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2011;4:22-29. Russian. (Бельский Д.В., Руднов В.А., Белкин А.А., Черкасов Г.В., Язов О.А., Щёголев А.В. и соавт. Распространённость госпитальных инфекций в ОРИТ нейрохирургического профиля в стационарах России. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2011;4: 22-29.)
  13. Kuzovlev A.N., Moroz V.V. Nosocomial pneumonia – principles of early diagnosis and prevention. *Vestnik intensivnoj terapii imeni A.I. Saltanova.* 2019;2:40-47. Russian. (Кузовлев А.Н., Мороз В.В. Нозокомиальная пневмония – принципы ранней диагностики и профилактики. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019;2:40-47.) DOI: 10.21320/1818-474x-2019-2-40-47
  14. Prokhorov A.V., Khalimov Yu.Sh., Gaiduk S.V., Gavrilin S.V., Meshakov D.P., Chepel A.I. Diagnostics of nosocomial pneumonia in those with multiple traumas (basing on data of foreign publications). *Vestnik anesteziologii i reanimatologii.* 2017;14(2):80-88. Russian. (Проخورов А.В., Халимов Ю.Ш., Гайдук С.В., Гаврилин С.В., Мешаков Д.П., Чепель А.И. Диагностика нозокомиальной пневмонии у пострадавших при поли-травме (по данным зарубежной литературы). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017;14(2):80-88.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-2-80-88
  15. Heyland D.K., Cook D.J., Griffith L., Keenan S.P., Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4):1249-1256. DOI: 10.1164/ajrcm.159.4.9807050
  16. Fagon J-Y., Chastre J., Hance A.J., Montravers P., Novara A., Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: A cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med.* 1993;94(3):281-288. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90060-3
  17. Masterton R.G., Galloway A., French G., Street M., Armstrong J., Brown E., et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: Report of the Working Party on Hospital-Acquired Pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(1):5-34. DOI: 10.1093/jac/dkn162
  18. Nosocomial pneumonia in adults. Russian national recommendations. 2<sup>nd</sup> Ed. M.: Medical Information Agency, 2016. P. 1-176. Russian. (Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. С. 1-176.)
  19. Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D.A., Palmer L.B., et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61-e111. DOI: 10.1093/cid/ciw353
  20. Papazian L., Klompas M., Luyt C-E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):888-906. DOI: 10.1007/s00134-020-05980-0
  21. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
  22. Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap: Internet platform for monitoring resistance. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2017;19(2):84-90. Russian. (Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: Интернет платформа мониторинга резистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(2):84-90.)
  23. The Center for Disease Dynamics, Economics & Policy. Resistance map. Antibiotic Resistance. Available at:

- <https://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>. Accessed: December 15, 2020.
24. Sukhorukova M.V., Edelstein M.V., Skleenova E.Yu., Ivanchik N.V., Mikotina A.V., Dekhnich A.V., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Enterobacteriaceae* isolates in Russia: results of national multicenter surveillance study «MARATHON» 2011-2012. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2014;16(4):254-265. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Иванчик Н.В., Микотина А.В., Дехнич А.В. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriaceae* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014;16(4):254-265.)
  25. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Eliseev E.V., Kovelonov S.V., et al. Multicentre study of the prevalence and clinical value of hospital-acquired infections in emergency hospitals of Russia: ERGINI Study. *Antibiotiki i himioterapija*. 2016;61(5-6):32-42. Russian. (Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В. и соавт. Распространённость и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016;61(5-6):32-42.)
  26. Public health focus: surveillance, prevention and control nosocomial infection. *MMWR*. 1992;41(42):783-787.
  27. Garner J.S., Jarvis W.R., Emori T.G., Horan T.C., Hughes J.M. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control*. 1988;16(3):128-140. DOI: 10.1016/0196-6553(88)90053-3
  28. Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 9 (10/26/2020). Russian. (Министерство здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 9 (26.10.2020 г.))
  29. De Winter F., 's Jongers B., Bielen K., Mancuso D., Timbermont L., Lammens C., et al. Mechanical ventilation impairs IL-17 cytokine family expression in ventilator-associated pneumonia. *Int J Mol Sci*. 2019;20(20):5072. DOI: 10.3390/ijms20205072
  30. Rozanova S.M., Starodubova I.G., Kirichenko T.A., Sheveleva L.V., Perevalova E.Yu., Kyrf M.V., et al. Use of 16S-metagenomic analysis to determine the etiology of nosocomial pneumonia. *Laboratory diagnostics of infectious and somatic diseases*. Yekaterinburg: Medicine and Health, 2020. P. 72-78. Russian. (Розанова С.М., Стародубова И.Г., Кириченко Т.А., Шевелева Л.В., Перевалова Е.Ю., Кырф М.В. и соавт. Использование 16S-метагеномного анализа для определения этиологии нозокомиальной пневмонии. *Лабораторная диагностика инфекционных и соматических заболеваний*. Екатеринбург: Медицина и здоровье, 2020. С. 72-78.)
  31. Schuetz P., Albrich W., Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Medicine*. 2011;9:107. DOI: 10.1186/1741-7015-9-107
  32. De Jong E., van Oers J.A., Beishuizen A., Vos P., Vermeijden W.J., Haas L.E., et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):819-827. DOI: 10.1016/s1473-3099(16)00053-0
  33. Van Berkel M., Kox M., Frenzel T., Pickkers P., Schouten J. Biomarkers for antimicrobial stewardship: a reappraisal in COVID-19 times? *Crit Care*. 2020;24(1). DOI: 10.1186/s13054-020-03291-w
  34. Divatia J.V., Pulinilkunnathil J.G., Myatra S.N. Nosocomial infections and ventilator-associated pneumonia in cancer patients. *Oncologic Critical Care*. 2019;1419-1439. DOI: 10.1007/978-3-319-74588-6\_125
  35. Van der Kooi T.I.I., Boshuizen H., Wille J.C., de Greeff S.C., van Dissel J.T., Schoffelen A.F., et al. Using flexible methods to determine risk factors for ventilator-associated pneumonia in the Netherlands. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218372. DOI: 10.1371/journal.pone.0218372
  36. Klompas M. Complications of mechanical ventilation – the CDC's new surveillance paradigm. *New Engl J Med*. 2013;368(16):1472-1475. DOI: 10.1056/NEJMp1300633
  37. Gaudet A., Martin-Loeches I., Povoja P., Rodriguez A., Salluh J., Duhamel A., et al. Accuracy of the clinical pulmonary infection score to differentiate ventilator-associated tracheobronchitis from ventilator-associated pneumonia. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):101. DOI: 10.1186/s13613-020-00721-4
  38. Kernéis S., Valade S., Woerther P-L. Back into the wild: how resistant pathogens become susceptible again? *Intensive Care Med*. 2020;46(2):361-363. DOI: 10.1007/s00134-020-05932-8