

ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Под редакцией
В.П. Венцела



Prevention and Control of Nosocomial Infections

Edited by
Richard P. Wenzel, M.D.

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



WILLIAMS & WILKINS

Baltimore • London • Los Angeles • Sydney

Внутрибольничные инфекции

Под редакцией
Р. П. Венцела

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



Москва Медицина 1990

ББК 55.1

В60

УДК 616.9-0.22.369

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

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

ISBN 5-225-00496-2

ISBN 0-683-08923-4

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

Для эпидемиологов, инфекционистов, хирургов, терапевтов, педиатров.

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

ББК 55.1

ISBN 5-225-00496-2

ISBN 0-683-08923-4

© 1987 Williams & Wilkins

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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

ВНУТРИБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ

Дж. Е. Пеннингтон (J. E. Pennington)

ВВЕДЕНИЕ

Еще со времен Osler терминальную очаговую пневмонию считают относительно частой причиной смертельного исхода у стационарных больных. До конца 1950-х годов основными этиологическими факторами этой пневмонии (как внутрибольничной, так и внебольничной) считали пневмококки (и другие стрептококки), *Haemophilus influenzae* и иногда стафилококки. В конце 1950-х — начале 1960-х годов наступила «современная эра» внутрибольничных пневмоний, характеризующаяся преобладанием аэробных грамотрицательных бактерий как этиологических агентов заболевания. Истинные причины этого явления остаются не совсем ясными, однако можно предположить, что эта эволюция в этиологии пневмонии была связана с такими факторами, как более широкое использование антибиотиков широкого спектра действия, продолжительная механическая вентиляция легких у больных с последствиями полиомиелита и применение оборудования для лечения органов дыхания с помощью аэрозольных ингаляторов с баллончиками [1, 2]. Независимо от того, какие из перечисленных факторов играют основную роль, в любом случае, как показали результаты ретроспективного анализа, отмечается четырехкратное повышение частоты некротизирующей грамотрицательной пневмонии у госпитализированных больных в период с конца 1950-х до начала 1960-х годов [3].

В настоящее время легкие стоят на третьем месте по частоте поражения внутрибольничными инфекциями; болезни легких составляют приблизительно 15 % всех внутрибольничных инфекций [4, 5]. Однако в отличие от инфекций более поражаемых органов (мочевых путей и кожи), при которых летальность составляет 1—4 %, общий показатель летальности при внутрибольничной пневмонии колеблется в пределах 20—50 % [5—8]. Фактически, согласно результатам проведенной оценки, 15 % всех смертельных исходов у госпитализированных больных непосредственно связаны с внутри-

больничной пневмонией [9], которая, таким образом, является наиболее частой внутрибольничной инфекцией в США. На основании данных эпидемиологического анализа можно сделать заключение, что предупреждение или более полноценное лечение этой инфекции может уменьшить число летальных исходов только в США на 40 000 случаев в год [10].

ЧАСТОТА ЗАБОЛЕВАНИЙ И ЛЕТАЛЬНОСТЬ

Частота внутрибольничной пневмонии зависит от условий, в которых проводится лечение больных. В отчете о результатах Национального изучения проблемы внутрибольничных инфекций (NNIS) в 1983 г. было отмечено, что годовая частота внутрибольничных инфекций нижних дыхательных путей составляла приблизительно 0,55 % (5,5 случаев на 1000 выписавшихся из больницы) [4]. В то же время в небольших клинических больницах эти показатели были значительно более низкими, чем в крупных клиниках (соответственно 0,41 и 0,75 %) [8]. Наряду с этим частота внутрибольничной пневмонии широко варьировала в разных отделениях больницы — от 0,03—0,3 % в акушерских, гинекологических и детских до 0,5—1 % в терапевтических и хирургических. Некоторые авторы отмечали еще более высокую частоту внутрибольничной пневмонии среди отдельных контингентов: 20 % — в респираторных отделениях интенсивной терапии [7], 17,5 % — среди послеоперационных больных [11] и 7 % — в неонатальных отделениях интенсивной терапии [12].

В настоящее время не представляется возможным точно оценить дополнительные сроки лечения и расходы, связанные с внутрибольничной пневмонией. Однако известно, что для выздоровления больного грамотрицательной пневмонией нередко требуется удлинение обычного срока лечения на 3 нед и более [13]. Летальность при внутрибольничной пневмонии определена более точно. В одной работе [5] при обследовании большого числа пациентов было установлено, что показатель летальности при внутрибольничной пневмонии варьировал от 20 до 50 % и выше в зависимости от больницы [6, 7]. Бактериемия обнаруживается не более чем в 2—6 % случаев внутрибольничной пневмонии [4, 5], однако при бактериемии смертность увеличивается в 3 раза [5].

Особый интерес представляет связь между этиологическим агентом и летальностью при внутрибольничной пневмонии. Показатель смертности при пневмониях, вызванных грамотрицательными бактериями, обычно составляет около 50 % [6, 7], а при заболеваниях, связанных с грамположи-

тельными бактериями, он значительно ниже — от 5 до 24 % [6, 7]. При грамотрицательных пневмониях летальность особенно высока (70—80 %) в тех случаях, когда возбудителями заболеваний являются бактерии *Pseudomonas aeruginosa* [7, 8, 13, 14]. Показатель заболеваемости, регистрируемый при внутрибольничной болезни «легионеров» (25 %), по-видимому, можно считать несколько завышенным, поскольку в ряде случаев с летальным исходом диагноз был поставлен ретроспективно, т. е. необходимого специфического лечения больных не проводилось [15]. С другой стороны, поскольку внутрибольничные случаи болезни «легионеров» преимущественно отмечаются среди больных с пониженным иммунитетом, можно предположить, что показатели летальности в действительности выше, чем таковые для спорадических внебольничных случаев болезни «легионеров». Что касается вирусных внутрибольничных пневмоний, то они, как правило, не имеют смертельного исхода; исключение составляют дети с врожденными заболеваниями сердца [16] и взрослые, основное заболевание которых сопровождается резким ухудшением общего состояния здоровья [17, 18].

ЭТИОЛОГИЯ

Более половины всех случаев внутрибольничных пневмоний вызываются аэробными грамотрицательными бактериями. Обычно выделяют бактерии одного вида, однако в 10—20 % случаев удается выявить несколько видов возбудителей — грамотрицательных бактерий [4, 8]. Материалы NNIS, относящиеся к 1983 г., свидетельствуют о том, что шесть из семи наиболее распространенных видов возбудителей внутрибольничных пневмоний — это грамотрицательные палочки (табл. 29) [5, 7]. Среди грамположительных бактерий чаще всего обнаруживают *Staphylococcus aureus* [4]. В 3 % слу-

Таблица 29. Наиболее часто встречающиеся возбудители внутрибольничной пневмонии в США (1980—1983 гг.)

| Возбудитель | Частота выделения, % |
|-------------------------------|----------------------|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 15,1 |
| <i>Klebsiella</i> sp. | 12,8 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 12,8 |
| <i>Enterobacter</i> sp. | 10,0 |
| <i>Proteus</i> sp. | 5,8 |
| <i>Escherichia coli</i> | 7,1 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 5,6 |

Т а б л и ц а 30. Три наиболее частых вида возбудителей внутрибольничной пневмонии в разных отделениях больниц

| Терапевтическое отделение | Хирургическое отделение | Детское отделение | Отделение для новорожденных |
|---|--|---|---|
| <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>Klebsiella</i> | <i>P. aeruginosa</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> | <i>Klebsiella</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> | <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> Coag. neg. staph. |

чаев внутрибольничных пневмоний этиологическим фактором является *Streptococcus pneumoniae* — наиболее часто встречающийся возбудитель внебольничных пневмоний [4]. Особый интерес представляют данные о повышенной частоте тех или иных возбудителей в определенных отделениях больниц (табл. 30).

Описано также несколько реже встречающихся видов возбудителей внутрибольничных пневмоний. Некоторые из них в действительности чаще вызывают пневмонии, чем это принято считать. Заниженные данные объясняются трудностями выделения и идентификации некоторых возбудителей. Например, в больнице может быть выявлено эпидемическое распространение вирусной пневмонии [19—21]. Однако истинная частота эндемических вирусных пневмоний, возникающих в условиях больниц, может быть определена только на основе последовательных наблюдений и детального исследования биологических проб в диагностических вирусологических лабораториях. В ходе одного из таких обследований, проводившегося в больнице общего типа на протяжении 17 мес, было выявлено, что в 20 % всех случаев внутрибольничных инфекций нижних дыхательных путей возбудителями были вирусы [22]; при этом большинство случаев внутрибольничной вирусной пневмонии возникло в детском отделении. Другие авторы [19] также отмечали, что вирусы — наиболее распространенные этиологические факторы внутрибольничных респираторных инфекций в детских отделениях. В терапевтических и хирургических отделениях для взрослых внутрибольничные вирусные респираторные инфекции встречаются значительно реже [23].

В последнее время большое внимание уделяется двум этиологическим агентам внутрибольничных респираторных инфекций вирусной природы — респираторному синцитиальному вирусу (РСВ) и вирусу гриппа А [17, 24, 25]. В одной работе [24] было показано, что РСВ-инфекция возникла более чем у 40 % грудных детей, находившихся в стационаре. В другой работе [18] сообщается, что у семи госпитализированных взрослых больных, страдавших тяжелейшими забо-

леваниями, развилась внутрибольничная пневмония, вызванная вирусом гриппа А. Все семь больных имели контакт с одним и тем же первичным больным. Хотя в большинстве публикаций подчеркивается роль РСВ-инфекции в возникновении заболеваний у больных детей и роль вируса гриппа как причины внутрибольничной пневмонии у больных взрослых, представляется очевидным, что не только эти агенты могут быть этиологическими факторами внутрибольничных пневмоний [26—28]. Наряду с этими возбудителями данные заболевания могут вызываться [19] вирусами парагриппа и некоторыми энтеровирусами (подобные единичные вспышки часто возникают в отделениях для новорожденных). Хотя вирусологический анализ проб мокроты в большинстве микробиологических лабораторий обычно не проводится, следует иметь в виду, что вирусы относятся к важным этиологическим факторам внутрибольничных пневмоний, особенно в период широкого распространения внебольничных эпидемий вирусных инфекций.

В настоящее время не подлежит сомнению, что в ряде случаев возбудителями внутрибольничных пневмоний являются *Legionella* sp. [15, 29—33]. Поскольку для постановки диагноза пневмонии легионеллезной этиологии требуются специальные серологические и микробиологические методы исследования, точная частота таких заболеваний в настоящее время остается неизвестной (приблизительно 3—10 %) [31, 34, 35]. Если в больнице происходит инфицирование питьевой воды легионеллами, то эти микробы бывают возбудителями до 30 % всех случаев внутрибольничных пневмоний [30, 36, 37]. Однако имеются сообщения [38], авторы которых, пользовавшиеся методом перспективного мониторинга, считают, что частота легионеллезных внутрибольничных пневмоний является чрезвычайно низкой. Таким образом, несмотря на то, что в некоторых медицинских центрах регистрируются групповые заболевания внутрибольничной пневмонии легионеллезной этиологии, связанные с факторами внешней среды, истинная частота спорадических случаев легионеллезных внутрибольничных пневмоний подлежит дальнейшему исследованию.

При некоторых особых условиях регистрируют внутрибольничную пневмонию, вызванную другими бактериями (кроме перечисленных выше). Например, *Haemophilus influenzae* сравнительно часто выделяют у стационарных больных с хроническими заболеваниями легких [39], однако в других случаях этот микроб достаточно редко бывает возбудителем внутрибольничной пневмонии [4]. Сходным же образом пневмония энтерококковой этиологии обычно представляет собой суперинфекцию у больных, получающих

цефалоспорины — антибиотики с широким спектром действия [40]. Следует также отметить, что в некоторых больницах могут возникать спорадические вспышки внутрибольничных пневмоний, вызываемых неферментирующими грамотрицательными бактериями, в частности *Acinetobacter* sp. [41] и *Pseudomonas* sp. [42]. Эти вспышки могут быть связаны с местными факторами, такими как контаминация некоторых жидкостей или оборудования для лечения заболеваний органов дыхания, а также с загрязнением кожи отдельных медицинских работников. И наконец, важно упомянуть, что, хотя аспирация секретов верхних дыхательных путей является фактором, предрасполагающим к развитию внутрибольничной пневмонии (см. ниже), в больницах крайне редко массивные аспирации приводят к развитию анаэробных инфекций легких [4].

Особую проблему составляют внутрибольничные пневмонии у больных с пониженным иммунитетом. У этих больных легкие наиболее подвержены инфицированию [43], и поэтому внутрибольничная пневмония представляет собой потенциальную опасность по существу для всех больных с иммунодефицитом. Особому риску заболевания аэробными грамотрицательными бактериальными пневмониями подвергаются больные с нейтропенией, даже в тех случаях, когда у них не производятся эндотрахеальные процедуры [44]. При нейтропении, так же как при применении кортикостероидов в лечебных целях, возникают пневмонии, вызываемые *Aspergillus* sp. [45]. Строительные работы в больницах или около них, а также контаминированные огнеупорные материалы и оборудование для кондиционирования воздуха часто бывают причиной аспергиллезной пневмонии у больных с ослабленным иммунитетом [46, 47]. Хотя в одной публикации [48] сообщается о групповом заболевании пневмонией, вызванной *Pneumocystis carinii*, в медицинском учреждении, мы еще не имеем достаточного объема эпидемиологической информации, чтобы считать этот вид простейших этиологическим фактором внутрибольничных пневмоний. И наконец, следует упомянуть, что, согласно опубликованным данным, у нас нет оснований утверждать о возможности внутрибольничной передачи синдрома приобретенного иммунодефицита [49].

ФАКТОРЫ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ К ВОЗНИКНОВЕНИЮ ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Наиболее важным фактором, предрасполагающим к возникновению внутрибольничной пневмонии, является эндотрахеальная интубация. И кратковременные интубации при

хирургических операциях, и более продолжительные при дыхательной недостаточности обуславливают весьма высокую частоту (17—20 %) внутрибольничных пневмоний [7, 11]. Фактически частота внутрибольничных пневмоний у интубированных больных в 4 раза выше, чем у больных, не подвергавшихся этой процедуре; опасность еще более возрастает после проведения трахеостомии [50]. Существуют различные факторы, увеличивающие степень риска возникновения пневмонии у интубированных больных. Во-первых, такие больные нередко находятся в очень тяжелом состоянии; во-вторых, присутствие эндотрахеальной трубки подавляет один из наиболее эффективных механизмов естественной защиты респираторных путей. В данном случае речь идет об обычной пассивной фильтрационной системе (носовые ходы, бронхи, реснитчатый эпителий слизистых), которая «выключается» во время интубации. Кроме того, механическое раздражение и повреждение слизистой дыхательных путей могут способствовать местной колонизации этих путей потенциальными возбудителями бактериальных инфекций [51]. И наконец, эндотрахеальные трубки и другие предметы, связанные с принудительной вентиляцией легких, могут служить источниками бактериальной контаминации нижних дыхательных путей.

Уже в течение многих лет известно, что оборудование для лечения органов дыхания может служить источником внутрибольничной пневмонии [21, 52]. Очевидно, однако, что основной риск инфицирования связан с аэрозольными ингаляторами с баллончиками; эти ингаляторы предназначены для распространения мелких частиц аэрозоля с током вытекающего газа [2, 53, 54]. Вскоре после введения этих устройств в клиническую практику появились сообщения о нескольких эпидемиях внутрибольничных пневмоний [55—61]. При этом была документирована значительная корреляция между случаями грамотрицательной некротизирующей пневмонии, выявленными при патологоанатомических исследованиях, и данными об использовании аэрозольных ингаляторов «прямого тока» [3, 62]. Фактически любой метод введения микроаэрозольного материала в легкие может способствовать переносу бактерий, в том числе с помощью струйных ингаляторов с трубкой Вентури [2, 53, 54], ультразвуковых ингаляторов [63, 64] и ингаляторов со спиннинговыми дисками [65]. Особый интерес представляет одно из последних сообщений [66] о контаминированных аэрозольных ингаляторах как о потенциальных источниках внутрибольничных пневмоний. В этих случаях контаминация наступает очень быстро (после однократного использования ингалятора); она обычно вызывается обратным током контаминирован-

ного конденсата в вентиляционные устройства. На основании этих данных было предложено очищать или дезинфицировать баллончики ингаляторов не с обычными интервалами 24 ч, а после каждого употребления. Следует отметить, что после накопления многочисленных данных о повышенном риске употребления ингаляторов в последнее время появилась тенденция к использованию так называемых каскадных увлажнителей. В этих приборах пузырьки газа вначале проходят через слой жидкости, и при этом не образуются микроаэрозоли, которые могут подвергаться контаминации [67]. После введения этих увлажнителей было отмечено значительное уменьшение частоты возникновения внутрибольничных пневмоний [3].

Применение антибиотиков для лечения стационарных больных также связано с повышением риска развития внутрибольничных пневмоний [68—70]. Эти так называемые суперинфекции, по-видимому, являются следствием селекции патогенных бактерий с повышенной устойчивостью к антибиотикам в процессе лечения основной инфекции. В одной работе было отмечено [70], что при лечении в стационаре 149 больных, поступивших с внебольничной бактериальной пневмонией, пенициллином или эритромицином, в 16 % случаев возникли легочные суперинфекции, этиологическими агентами которых были грамотрицательные бактерии или золотистый стафилококк. Хотя сравнительного обследования контрольной (не подвергавшейся антибиотикотерапии) группы госпитализированных больных не проводили, тем не менее было установлено, что частота суперинфекции в несколько раз превышала аналогичный показатель среди всех больных стационара [4].

Хирургические вмешательства также сопровождаются повышенным риском возникновения пневмонии [11]. В одной публикации [71] отмечалось, что 50 % всех внутрибольничных пневмоний приходилось на послеоперационных больных. Другая группа авторов сообщила, что при определенных операциях в области грудной клетки или брюшной полости частота внутрибольничных пневмоний составляла 17,5 %. При этом были также выявлены некоторые дополнительные факторы, обуславливающие повышение риска развития внутрибольничных пневмоний, такие как ожирение, пожилой возраст и тяжесть основного заболевания. Если учесть, что хирургическим больным обычно проводятся интубация и антибиотикопрофилактика, то неудивительно, что внутрибольничные пневмонии особенно часто возникают именно в хирургических отделениях.

В ряде обследований было показано, что хронические легочные заболевания создают повышенный риск развития

внутрибольничных пневмоний [39, 68]. При этом следует отметить, что в отношении этих больных чаще возникает необходимость в искусственной стимуляции дыхания, чем при лечении больных другими заболеваниями. В одной из работ [7] было показано, что уровни летальности от внутрибольничных пневмоний у интубированных больных не имеют статистически достоверных различий в зависимости от наличия или отсутствия у этих больных хронических заболеваний легких. К числу других факторов, связанных с повышенным риском внутрибольничных пневмоний, относятся пожилой возраст [7, 11] и иммунологическая недостаточность.

ПАТОГЕНЕЗ

Внутрибольничные пневмонии могут развиваться как метастатические осложнения бактериемии или в виде первичной инфекции, обусловленной поступлением патогенных микробов в легкие через дыхательные пути. Второй из этих путей является наиболее типичным (связь внутрибольничной пневмонии с бактериемией наблюдается достаточно редко). Большинство случаев внутрибольничных пневмоний является следствием аспирации потенциально патогенных микроорганизмов, колонизирующих верхние дыхательные пути [1, 68]. В одной публикации [68] сообщаются результаты наблюдения за 213 больными, поступившими в отделение интенсивной терапии, где контроль за их состоянием сопровождался частыми бактериологическими посевами мазков из задней части ротоглотки. У 95 больных (45 %) к концу 1-й недели пребывания в больнице была отмечена колонизация аэробными грамотрицательными бактериями. У 22 (23 %) из этих 95 больных в дальнейшем развилась внутрибольничная пневмония. В то же время у больных, не имевших бактериологических признаков колонизации ротоглотки, внутрибольничная пневмония развилась только в 3,3 % случаев (4 из 118). В той же работе было показано, что риск колонизации возрастает в зависимости от продолжительности пребывания больного в стационаре. В ходе специального обследования [72] была обнаружена прямая корреляция между тяжестью основного заболевания и вероятностью колонизации дыхательных путей грамотрицательными бактериями. При изучении бактериальной флоры ротоглотки аэробные грамотрицательные бактерии не были обнаружены ни у одного психически больного; у больных, страдающих заболеваниями средней тяжести, колонизация была выявлена в 16 %, а у больных, находящихся в терминальном состоянии — в 57 % случаев. Частота носительства аэробных грамотрицательных палочковидных бактерий у здоровых добровольцев равнялась 2 %. К числу других факторов, свя-

занных с повышенным риском колонизации ротоглотки, относятся употребление антибиотиков, азотемия, интубация и фоновые заболевания легких [68, 69, 72].

Ввиду того что предупреждение колонизации верхних дыхательных путей потенциально патогенными бактериями представляет собой один из возможных методов снижения частоты внутрибольничных пневмоний, в настоящее время значительно возрос интерес к выявлению источников колонизирующей микрофлоры. Уже в течение длительного времени высказывается предположение о фекально-оральном пути бактериальной колонизации верхних дыхательных путей у лежачих больных. Однако, если исходить из этого предположения, то весьма трудно объяснить высокую частоту колонизации такими микробами, как *P. aeruginosa* или *Acinetobacter*, поскольку эти бактерии не являются обычными обитателями желудочно-кишечного тракта человека. В ходе одного из исследований [73] проводились ежедневные бактериологические посевы проб, взятых из прямой кишки, нижней части глотки и трахеи 21 больного после длительной интубации. Как правило, в тех случаях, когда кишечные бактерии выделяли из трахеи, их удавалось несколько ранее выделить из нижней части глотки и из прямой кишки. В противоположность этому бактерии, не относящиеся к *Enterobacteriaceae* (например, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*), редко находили в этих местах до их появления в трахее. Данный факт свидетельствует о том, что из внешней среды поступают преимущественно бактерии, не относящиеся к *Enterobacteriaceae*, и что источником кишечных бактерий, проникающих в легкие, является в основном эндогенная флора больных. Другие авторы отмечают, что наиболее важный фактор передачи внешней микрофлоры — руки медицинских работников [74, 75]. Несмотря на то что мытье рук и другие методы борьбы с инфекцией могут снизить степень перекрестной контаминации некоторыми потенциально патогенными микробами-возбудителями, тем не менее эндогенная флора больных остается источником колонизации верхних дыхательных путей. Кроме того, популярная в последнее время процедура подщелачивания желудочного сока, направленная на предупреждение развития стрессовых язв и кровотечений у стационарных больных, является причиной появления многочисленных больных, у которых наблюдается обильный рост бактериальной флоры в верхней части желудочно-кишечного тракта. Это обстоятельство в свою очередь приводит к колонизации дыхательных путей в случае аспирации микрофлоры желудка [76].

Результаты многих наблюдений свидетельствуют о том, что эпителий дыхательных путей у госпитализированных

больных обладает повышенным аффинитетом к прикреплению грамотрицательных бактерий [77—79]. Проводимые *in vitro* количественные тесты прикрепления бактерий к щечным (буккальным) эпителиальным клеткам больных разных групп могут быть использованы для прогнозирования риска последующей бактериальной колонизации дыхательных путей [77, 78]. Хотя в большинстве этих тестов применяли буккальные клетки, имеются данные, указывающие на то, что для этих целей лучше брать эпителиальные клетки трахеи [80]. Объектами многочисленных исследований являются также механизмы, обуславливающие более активное прикрепление аэробных грамотрицательных бактерий к слизистой дыхательных путей госпитализированных и вообще ослабленных больных. В частности, было установлено, что важную роль в прикреплении бактерий к слизистым дыхательным путям играют бактериальные лектины, такие как пили, расположенные на клеточных мембранах *P. aeruginosa* [51, 81]. В качестве факторов, опосредующих прикрепление грамотрицательных бактерий, большое значение имеют также рецепторы на эпителиальных клетках дыхательных путей. Например, сиаловая кислота на поверхности клеток или в трахеальном муцине может считаться рецептором *P. aeruginosa* [82]. Накоплена также достаточно обширная информация, свидетельствующая о том, что гликопротеин клеток поверхности слизистых (фибронектин) играет определенную роль в модулировании бактериальной экологии носоглотки. Буккальные клетки в нормальных условиях покрыты фибронектином, который в свою очередь играет роль фактора селекции в отношении процесса прилипания грамположительных кокков [83]. Наряду с этим фибронектин, по-видимому, предупреждает прилипание *P. aeruginosa* к буккальным клеткам [84]. Особый интерес представляют проведенные недавно исследования, в ходе которых было показано повышение уровня протеазы в слюне госпитализированных больных с тяжелыми формами заболеваний. Повышенное содержание протеаз в слюне сопровождается уменьшением количества фибронектина на поверхности буккальных клеток и усилением прилипания (*in vitro*) к слизистой дыхательных путей грамотрицательных бактерий и ее колонизации (*in vivo*) ими. Что касается результатов ранее проведенных биохимических и биофизических исследований, то их значение остается неясным. Однако в оптимальных условиях эти данные могут составить основу для новой стратегии предупреждения (или стимулирования обратного развития) бактериальной колонизации дыхательных путей у таких контингентов больных, которые характеризуются высоким риском развития внутрибольничной пневмонии.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика внутрибольничной пневмонии может представлять определенные трудности. Например, не всегда бывает ясным, какое значение имеет выделенные аэробных грамотрицательных бактерий или *S. aureus* с поверхности слизистой дыхательных путей. С одной стороны, известно, что 75 % таких выделенных культур являются показателями не инвазивной инфекции, а колонизации дыхательных путей [68]. С другой стороны, не подлежит сомнению тот факт, что во многих случаях (до 30 %) истинная инфекция ошибочно принимается за колонизацию [86]. Чем можно объяснить эти затруднения в диагностике? Во-первых, у больных, находящихся в отделении интенсивной терапии, как правило, на рентгенограмме грудной клетки выявляется та или иная патология, независимо от того, имеется ли инфекционное поражение легких или нет. Сходным же образом у подобных больных часто наблюдают лихорадочную реакцию и лейкоцитоз даже в отсутствие пневмонии, а кашель и выделение мокроты представляют собой обычные симптомы у больных с ателектазами или после интубации. Поэтому не удивительно, что мнения специалистов о значении выделения грамотрицательных условно-патогенных палочковидных бактерий или *S. aureus* из дыхательных путей таких больных нередко противоречивы. Даже если секреты трахеи и бронхов содержат гной, могут возникнуть трудности в дифференцировании трахеобронхита и пневмонии.

Особенно трудно решить вопрос о наличии или отсутствии инфекции легких у больных с так называемым синдромом дыхательной недостаточности у взрослых. В одной недавно опубликованной работе [86] приведены результаты сопоставления патогистологического и клинического диагноза у 30 взрослых больных, погибших при явлениях этой недостаточности. Особое внимание уделено вопросу, совпадает ли прижизненный клинический диагноз пневмонии с данными аутопсии. В некоторых случаях при аутопсии обнаружена пневмония, не выявленная при жизни; в других случаях клинический диагноз пневмонии не подтвержден результатами исследования легочной ткани. В целом диагноз внутрибольничной бактериальной пневмонии был ошибочно поставлен у 30 % больных. Следовательно, трудности в дифференцировании между бактериальной колонизацией и инфекцией нижних отделов респираторного тракта неизбежно приводят к некоторым ошибкам в оценке состояния и в лечении больных. Тем не менее клинический опыт в комплексе с тщательными физикальными и микробиологическими исследованиями помогает врачу в преодолении указанных трудностей.

При обследовании таких больных клиницисту следует задать себе следующие вопросы: имеются ли какие-либо изменения в состоянии больного, не связанные с другими причинами (например, инфарктом миокарда, легочной эмболией)? Наблюдалось ли внезапное увеличение легочного инфильтрата, снижение артериального pO_2 или изменение температурной кривой? Увеличилось ли (что особенно важно) количество секретов дыхательных путей и содержание в мокроте гноя? Хотя эти критерии внутрибольничной пневмонии иногда недостаточно чувствительны и специфичны, тем не менее они могут быть единственными параметрами, имеющимися в распоряжении клинициста.

Клиницист должен решать вопрос не только о наличии внутрибольничной пневмонии, но и об ее этиологии при подтверждении диагноза. Микробиологические исследования материалов от больных с подозрением на внутрибольничную пневмонию не всегда помогают решить данные вопросы. Тем не менее следует проводить микроскопическое исследование мокроты или секретов респираторных путей (получаемых с помощью эндотрахеальной аспирации) с предварительной окраской по Граму. К сожалению, эти пробы часто бывают контаминированы микрофлорой верхних дыхательных путей. Сходным же образом результаты бактериологического культивирования (посевов) таких проб не во всех случаях отражают микробиологическую картину инфицированной легочной ткани. В одной работе [6] описан случай, когда трудности в воспроизведении высева одного заведомо известного вида патогенных бактерий привели к тому, что у 44 % стационарных больных, страдавших внутрибольничной пневмонией, была неправильно определена этиология заболевания. Выделение из крови того или иного единственного вида микробов иногда помогает решить вопрос о колонизирующей или инфицирующей роли бактерий, обнаруживаемых в мокроте.

Ввиду того что микробиологическая оценка контаминированных проб, взятых из дыхательных путей, может давать дезориентирующие результаты, был разработан ряд инструментальных методов получения неконтаминированных проб, предназначенных для диагностических исследований [87]. Количественный тест бактериологического культивирования мокроты, «отмытых» проб мокроты и микробиологический «скрининг» проб мокроты на наличие клеток дыхательных путей (что свидетельствует о контаминации проб) — все эти методы оценены как средства определения истинного этиологического значения выделенных штаммов бактерий [88]. Однако широкого практического применения они не имеют; кроме того, среди специалистов нет единого мнения об ис-

тинной пользе данных методов. Транстрахеальная аспирация (невозможная у интубированных больных), чрескожная аспирация материала из легких с помощью тонкой иглы (не рекомендуемая для больных с искусственной вентиляцией легких при положительном давлении), а также получение проб секретов нижних дыхательных путей с помощью бронхоскопов, снабженных экранированным наконечником, — все эти процедуры, согласно мнению специалистов, позволяют избежать контаминации проб легочной ткани (и секретов) микрофлорой верхних дыхательных путей. Хотя эти методы могут повысить специфичность диагностических процедур у определенных больных, они могут плохо переноситься тяжелобольными с подозрением на пневмонию. Кроме того, в ряде публикаций сообщалось о весьма высоком проценте ложноположительных результатов бактериологического культивирования материалов, полученных с помощью указанных методов [89, 90]. До настоящего времени почти полностью отсутствуют данные об использовании диагностических бронхоскопов с экранированными наконечниками у интубированных больных. Однако в одном из последних сообщений [91] приводятся сравнительные данные о результатах культивирования проб, полученных с помощью указанного типа бронхоскопов и путем биопсии легких у больных с искусственной вентиляцией легких. В каждом случае пробы брали немедленно после наступления смерти больного. При гистологическом подтверждении пневмонии наблюдалась четкая корреляция результатов микробиологических исследований легочной ткани и проб, полученных при бронхоскопии. В то же время при исследовании материалов, полученных методом бронхоскопии от больных, не страдавших пневмонией, отмечался высокий процент ложноположительных результатов. По-видимому, аспирация микрофлоры полости рта в процессе выполнения инвазивных диагностических процедур может во многих случаях играть роль фактора, обуславливающего достаточно большое число случаев подобных ложноположительных результатов.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение внутрибольничной пневмонии может быть эмпирическим или специфическим. Его можно также разделить на традиционное (общепринятое) и экспериментальное. Эмпирическое лечение проводится больным с клинической картиной пневмонии, когда возбудитель еще не выявлен и, следовательно, невозможно назначить специфическую терапию. В тех случаях, когда точно установлена этиология пневмонии, назначают специфическое лечение. Общеприня-

тым методом лечения внутрибольничной пневмонии по-прежнему является внутривенное введение антибиотиков. Однако в настоящее время предложен ряд методов экспериментальной терапии, таких как интрабронхиальное введение антибиотиков и пассивная иммунизация.

Если на основании результатов микроскопического исследования мокроты или мазков трахеального аспирата не удастся поставить предварительный диагноз, то при подозрении на внутрибольничную пневмонию необходимо эмпирически выбрать первичный препарат для противомикробной терапии. При этом следует учитывать ряд факторов, имеющих непосредственное отношение к больному. Принимал ли больной прежде антибиотики, способные вызвать селекцию резистентных штаммов микробов? Страдает ли больной хроническим бронхитом, повышающим риск заражения *H. influenzae*, или пневмосклерозом, увеличивающим опасность заражения *P. aeruginosa* и *S. aureus*? Отмечалось ли неоднократное выделение из мокроты больного какого-либо одного конкретного вида микробов? Важны также последние данные о распространении в соответствующей больнице или отделении интенсивной терапии определенных видов патогенных микробов, вызывающих внутрибольничные инфекции. Например, не была ли зарегистрирована в больнице на протяжении последних нескольких месяцев необычно высокая частота пневмоний, вызванных штаммами *Acinetobacter* или *Serratia*, устойчивых к многим антибиотикам? Не выделялись ли в данной больнице *Legionella sp.*? Известно, что если среди жителей того или иного населенного пункта распространены вирусные или микоплазменные инфекции, то вспышки таких же заболеваний часто возникают в детских и психиатрических отделениях больниц. Для принятия решения об эмпирическом лечении необходимо также точно знать, какие именно виды патогенных микробов чаще всего вызывают внутрибольничные пневмонии (см. раздел, посвященный этиологии).

Как правило, эмпирическая терапия внутрибольничных пневмоний должна быть направлена против аэробных грамотрицательных бактерий, таких как *P. aeruginosa*, *S. marcescens* и *Acinetobacter*, а также против *S. aureus*. Это положение лежит в основе нескольких применяемых в настоящее время схем лечения внутрибольничных пневмоний; к ним относятся следующие: полусинтетический пенициллин плюс аминогликозид; клиндамицин плюс аминогликозид или цефалоспорин плюс аминогликозид. При лечении больных, страдающих хроническими заболеваниями легких, следует также предусмотреть применение препаратов, направленных против *H. influenzae*. Точно так же, при заведомо известной

Таблица 31. Эмпирическое лечение внутрибольничных пневмоний

| Потенциальные возбудители | Лечебные препараты |
|---|--|
| 1. Все больные <i>Staphylococcus aureus</i> Аэробные грамотрицательные бактерии (включая <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) Микрофлора полости рта (анаэробы) | Нафциллин плюс аминогликозид или Цефалоспорин плюс аминогликозид или Клиндамицин плюс аминогликозид или Пиперациллин* плюс аминогликозид |
| 2. Больные с хроническими заболеваниями легких (включая болезни, вызванные <i>Haemophilus influenzae</i>) | Цефамандол плюс аминогликозид или Цефотаксим плюс аминогликозид |
| 3. Массивная аспирация | Клиндамицин плюс аминогликозид или Цефокситин плюс аминогликозид |
| 4. Эндемическое распространение <i>Legionella</i> sp. | Включая эритромицин |

* Для больных, у которых в мокроте обнаруживаются грамотрицательные бактерии (вероятные возбудители пневмонии).

массивной аспирации необходимо проводить лечение, направленное против анаэробной флоры. Информация, содержащаяся в табл. 31, может служить руководством по выбору эмпирической терапии внутрибольничных пневмоний как в целом, так и в особых ситуациях. В любом случае должна осуществляться комплексная терапия, причем в каждую схему должен быть включен тот или иной аминогликозидный антибиотик. Хотя в последнее время появились сообщения [92] о перспективном характере лечения грамотрицательных инфекций одним препаратом, а именно β-лактамым антибиотиком, тем не менее надежность β-лактамных антибиотиков в качестве единственных средств лечения пневмонии, вызываемой *P. aeruginosa*, не может считаться полностью доказанной. Поэтому в тех случаях, когда этиологическая роль *P. aeruginosa* не исключается, большинство клиницистов включают в схему эмпирического лечения тот или иной аминогликозидный антибиотик [93].

Если установлен конкретный возбудитель пневмонии, то по-прежнему остается ряд других вопросов, касающихся правильного и эффективного лечения. В частности, остается неясным вопрос, могут ли два потенциально синергических антибиотика обеспечить такой терапевтический эффект, который превышал бы действие одного антибиотика, заведомо активного против выделенного штамма возбудителя.

Имеющиеся в настоящее время клинические данные не могут служить доказательством дополнительного эффекта, оказываемого двумя активными препаратами при лечении пневмонии, вызываемой *Klebsiella* [93]. В то же время ряд экспериментальных данных [94, 95] свидетельствует о несколько более высокой эффективности комплексов β -лактамов и аминогликозидных антибиотиков при лечении пневмонии, вызываемой *P. aeruginosa*. Дополнительным потенциальным преимуществом использования двух активных агентов при лечении грамотрицательных пневмоний является предупреждение возникновения антибиотикорезистентных форм микроорганизмов [96, 97].

Столь же противоречивы данные о роли аминогликозидов при лечении пневмонии, вызываемой грамотрицательными бактериями. В то время как некоторые клиницисты считают этот класс антибиотиков основой терапии тяжелых грамотрицательных инфекций дыхательных путей [93, 98, 99], другие авторы высказывают сомнения в целесообразности лечения пневмонии аминогликозидными препаратами [100, 101]. Высказывается, например, мнение, что некоторые факторы (в частности, узкие пределы колебаний терапевтических концентраций препаратов в сыворотке крови и трудности пенетрации аминогликозидов из крови в инфицированные ткани дыхательных органов) могут приводить к тому, что концентрации препаратов в пораженных участках оказываются недостаточно высокими для подавления микробов-возбудителей [102]. В то же время имеются данные о более высокой активности аминогликозидов против грамотрицательных бактерий (таких как *P. aeruginosa*) по сравнению с β -лактамовыми препаратами [103, 104]. В двух опубликованных отдельно сообщениях подчеркивается важность достижения высоких уровней («пиков») аминогликозидов в сыворотке крови (≥ 6 мкг/мл для гентамицина и тобрамицина; ≥ 24 мкг/мл для амикацина) для эффективного лечения «грамотрицательной» пневмонии этими агентами [93, 105]. Был разработан также ряд других методов, направленных на повышение проникновения аминогликозидов в инфицированные ткани легких, в том числе определение индивидуальных доз с помощью компьютеров [106], применение повышенных доз препаратов для внутривенного введения [107] и прямое введение аминогликозидов в дыхательные пути через эндотрахеальные или трахеотомические трубки [108, 109]. В ходе одного проспективного рандомизированного исследования проводилось лечение разных групп больных с внутрибольничной грамотрицательной пневмонией путем назначения антибиотиков с добавлением 25 мг сисомицина в солевом растворе, вводимого в дыхательные пути

через каждые 8 ч; в качестве контроля вводили плацебо в солевом растворе. В группе, получавшей местное лечение аминогликозидами, улучшение отмечалось у большего числа больных, чем среди контрольных контингентов; в то же время между опытной и контрольной группами не было различий в отношении суперинфекции, вызываемой устойчивой флорой. Хотя эти результаты можно считать обнадеживающими, тем не менее требуются дополнительные исследования в области местного лечения пневмонии аминогликозидами для того, чтобы определить относительные опасности и преимущества соответствующего метода.

Наряду с антибиотикотерапией существует большой интерес к иммунологическим методам лечения грамотрицательной пневмонии. Потенциально эффективными препаратами в этом отношении можно считать ряд пассивных иммунных сывороток, в том числе перекрестные протективные иммунные сыворотки типа J-5 [110] и гипериммунный глобулин против *Pseudomonas* [111]. Эти сыворотки проходят испытания на экспериментальных моделях грамотрицательной пневмонии. Однако полученные до настоящего времени клинические и экспериментальные данные являются недостаточными для окончательного заключения о значении пассивных иммунных сывороток в лечении внутрибольничной пневмонии.

ПРОФИЛАКТИКА

Важнейшей задачей в области профилактики внутрибольничной пневмонии является уменьшение колонизации верхних дыхательных путей потенциально патогенными бактериями и, следовательно, снижение вероятности аспирации этих микроорганизмов в нижние дыхательные пути. Для достижения этой цели существуют три основных подхода, а именно: а) внимание к факторам внешней среды (например, мытье рук, специальные методы изоляции, профилактика бактериальной контаминации оборудования, используемого для лечения органов дыхания); б) применение антибиотиков в профилактических целях и в) иммунологические методы. Большое внимание уделяется снижению бактериальной колонизации полости рта и глотки с помощью мер, направленных на борьбу с инфекцией в окружении больного. Совершенно очевидно, что тщательный эпидемиологический надзор, деконтаминация и соблюдение правил обращения с оборудованием, предназначенным для лечения органов дыхания, должны привести к уменьшению частоты возникновения внутрибольничной грамотрицательной пневмонии [3, 52]. В целях предупреждения внутрибольничной

пневмонии опубликованы дополнительные рекомендации по борьбе с инфекцией [112]. Некоторые из них, однако, чисто эмпирические, а не основаны на результатах контролируемых наблюдений. Например, рекомендация менять каждые 24 ч трубки ингаляционной аппаратуры носит произвольный характер. В одной проведенной недавно работе [113] было отмечено отсутствие различий в бактериальной контаминации трубок, которые меняли через 24 или 48 ч употребления. В этой работе подсчитано, что смена трубок через 48 ч (вместо рекомендуемых 24 ч) может дать в США ежегодную экономию 30 млн долларов. В другом сообщении [66] была доказана необоснованность рекомендации о смене распылителей через каждые 24 ч, поскольку контаминация распылителей происходит уже после однократного применения. Опубликованные руководства содержат множество других рекомендаций, основанных на здравом смысле, таких как мытье рук перед обследованием каждого больного, ношение стерильных перчаток во время процедуры эндотрахеального отсасывания и избегание, по возможности, контактов между инфицированными медицинскими работниками и больными с повышенным риском заражения. Следует отметить, что лишь немногие из этих рекомендаций имеют в своей основе тщательное изучение рассматриваемого вопроса. Тем не менее в одной из недавно опубликованных работ доказано, что мытье рук с хлоргексидином может привести к уменьшению числа случаев внутрибольничной пневмонии [75].

Некоторые авторы применяли профилактическое эндобронхиальное введение антибиотиков с целью снижения частоты внутрибольничных пневмоний. В одной работе [114] сообщается о применении гентамицина в виде аэрозоля для лечения ожоговых больных с поражением дыхательных путей. При этом, однако, не удалось снизить частоту осложнений (как легочных, так и септических). Более того, использование аэрозоля гентамицина сопровождалось выделением из мокроты антибиотикорезистентных штаммов *Pseudomonas* и *Klebsiella*. При проведении другой работы [115] рандомизированная группа стационарных больных с трахеостомией получала эндотрахеально гентамицин (по 80 мг в 10 мл солевого раствора через каждые 8 ч); больные контрольной группы получали только солевой раствор. Это профилактическое введение гентамицина привело к уменьшению случаев выделения гнойной мокроты, снижению частоты выявляемых легочных инфильтратов и сопровождалось уменьшением высева возбудителей из проб мокроты. Однако наряду с этим было отмечено некоторое повышение устойчивости к гентамицину штаммов, выделенных из дыха-

тельных путей больных, получавших антибиотик. В последующей работе [116] для подавления резистентной флоры был использован комплекс аминогликозида и полимиксина В. Однако в ходе применения данного метода наблюдалось раздражение слизистой бронхов. И наконец, проведен тщательный анализ профилактического действия аэрозоля полимиксина В на больных с заболеваниями органов дыхания, находившихся в отделении интенсивной терапии [117—119]. Ранние результаты были обнадеживающими: у больных, получавших полимиксин В, наблюдали уменьшение колонизации дыхательных путей [117] и снижение частоты пневмоний [118]. Однако в конечной стадии этой работы отмечалось появление антибиотикорезистентных возбудителей инфекций дыхательных путей и увеличение смертности, связанной с пневмонией [119]. Таким образом, учитывая имеющиеся в настоящее время данные, мы считаем нецелесообразным рекомендовать эндобронхиальное введение антибиотиков в целях профилактики.

В качестве альтернативы профилактике антибиотиками предложен другой рациональный метод предупреждения внутрибольничной пневмонии — иммунизация [5, 120]. Существует несколько потенциальных подходов к усилению иммунологической защиты легких. Одним из таких методов является специфическая иммунизация против тех патогенных микробов, которые, согласно имеющимся данным, обуславливают особенно высокий уровень смертности. В литературе имеется сообщение [121] об оценке метода профилактической иммунизации липополисахаридной (ЛПС) вакциной для предупреждения пневмонии, вызываемой *P. aeruginosa*. Хотя полученные результаты свидетельствуют о снижении заболеваемости и смертности от пневмонии, вызываемой *Pseudomonas*, следует отметить, что обследуемый контингент в этом случае состоял только из 34 вакцинированных больных. Существует ряд факторов, вызывающих сомнения в целесообразности активной вакцинации против *P. aeruginosa* как этиологического агента пневмонии. Во-первых, липополисахаридная вакцина дает ряд побочных эффектов; во-вторых, *P. aeruginosa* вызывает только 10—15% случаев внутрибольничных пневмоний; и, в-третьих (что особенно важно), после вакцинации больных, поступивших в стационар по срочным показаниям, проходит слишком мало времени для того, чтобы развился полноценный иммунитет. Недавно был предложен гипериммунный анти-*Pseudomonas*-глобулин [111], позволяющий осуществлять ускоренную иммунизацию путем пассивного введения типоспецифических антител. Альтернативным и, по-видимому, более рациональным иммунологическим подходом может быть обеспечение защиты против

большого числа видов грамотрицательных бактерий, являющихся потенциальными возбудителями заболеваний дыхательных путей человека. Перспективными иммуногенными препаратами можно считать так называемые перекрестно-протективные вакцины или антисыворотки, например, приготовленные против мутанта J-5 *Escherichia coli* O 111. Хотя проведенные недавно испытания антисывороток J-5 указывают на защитную роль этих препаратов против грамотрицательной септицемии [110], относительный показатель защиты легких, обусловленный этими сыворотками, еще не установлен.

И наконец, следует отметить, что, хотя основное внимание в настоящее время уделяется предупреждению пневмоний, вызываемых аэробными грамотрицательными бактериями, имеются также сообщения об эффективных методах снижения частоты инфекций, вызываемых *Legionella*. В этих целях преимущественно применяют гиперхлорирование контаминированной питьевой воды в больницах [31, 36]. Может возникнуть и необходимость в выявлении и удалении контаминированного оборудования для кондиционирования воздуха [35]. Определенные успехи могут быть достигнуты за счет борьбы с внутрибольничными вирусными респираторными инфекциями. Респираторный синцитиальный вирус (РСВ) распространяется преимущественно воздушно-капельным путем (при посредстве крупных аэрозольных частиц) или путем прямого контакта (через руки, различные предметы) [122]. Поэтому при наличии подобных заболеваний следует принимать соответствующие меры предосторожности. В одной работе [23] было показано, что карантинно-изоляционные меры, принятые в отношении инфицированных детей, и изоляция персонала от зараженных детей привели к снижению распространения РСВ среди больных, но не среди больничного персонала. В то же время вирус гриппа передается с мелкими частицами аэрозолей. Поэтому грипп распространяется быстрее и с ним тяжелее бороться. Наиболее рациональным подходом к борьбе с гриппозной респираторной инфекцией в больницах может быть профилактическая иммунизация гриппозными вакцинами больных и медицинских работников. К сожалению, каждый год вакцину получают менее 20 % больных группы высокого риска [21]; еще ниже этот показатель для медицинских работников [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутрибольничная пневмония по-прежнему остается наиболее частой инфекцией, приводящей к летальному исходу. Наши знания в области патогенеза этой инфекции опере-

жают наши возможности предупреждения и лечения находящихся в тяжелом состоянии больных пневмонией, вызываемой аэробными грамотрицательными бактериями. По мере расширения наших знаний о начальной стадии колонизации полости рта и глотки потенциальными возбудителями бактериальной природы появляется возможность разработки биохимической и иммунологической стратегии разрыва этого важнейшего первичного звена инфекции. Однако в настоящее время в основе профилактики и лечения внутрибольничной пневмонии по-прежнему лежат такие меры, как внутрибольничный эпидемиологический надзор и более обоснованное применение новейших антимикробных препаратов. Проводимая в последние годы разработка гипериммунных глобулинов для внутривенного введения создает перспективы для совершенствования терапии внутрибольничной пневмонии в ближайшем будущем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Lepper M. H.* Opportunistic gram-negative rod pulmonary infections.— *Dis. Chest*, 1963, 44, 18—26.
2. *Reinarz J. A., Pierce A. K., Mays B. B., Sanford J. P.* The potential role of inhalation therapy equipment in nosocomial pulmonary infection. — *J. Clin. Invest.*, 1965, 44, 831—839.
3. *Pierce A. K., Sanford J. P., Thomas G. D., Leonard J. S.* Long-term evaluation of decontamination of inhalation-therapy equipment and the occurrence of necrotizing pneumonia. — *N. Engl. J. Med.*, 1970, 282, 528—531.
4. Centers for Disease Control National Nosocomial Infections Study report, annual summary 1983. — *MMWR*, 1985, 33 (no. 255), 9SS—21SS.
5. *Stamm W. E., Martin S. M., Bennett J. V.* Epidemiology of nosocomial infections due to gram-negative bacilli: aspects relevant to development and use of vaccines. — *J. Infect. Dis.*, 1977, 136, S151—S160.
6. *Graybill J. R., Marshall L. W., Charache P. et al.* Nosocomial pneumonia. — *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1973, 108, 1130—1140.
7. *Stevens R. M., Teres D., Skillman J. J., Feingold D. S.* Pneumonia in an intensive care unit. — *Arch. Intern. Med.*, 1974, 134, 106—111.
8. *Bryan C. S., Reynolds K. L.* Bacteremic nosocomial pneumonia. Analysis of 172 episodes from a single metropolitan area. — *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984, 129, 668—671.
9. *Gross P. A., Neu H. C., Aswapokee P. et al.* Deaths from nosocomial infections: experience in a university hospital and a community hospital.— *Am. J. Med.*, 1980, 68, 219—223.
10. *LaForce F. M.* Hospital-acquired gram-negative rod pneumonias: an overview. — *Am. J. Med.*, 1981, 70, 664—669.
11. *Garibaldi R. A., Britt M. R., Coleman M. L. et al.* Risk factors for postoperative pneumonia. — *Am. J. Med.*, 1981, 70, 677—680.
12. *Hemming V. G., Overall J. C. Jr., Britt M. R.* Nosocomial infections in a newborn intensive-care unit. — *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294, 1310—1316.
13. *Pennington J. E., Reynolds H. Y., Carbone P. P.* Pseudomonas pneumonia: a retrospective study of 36 cases. — *Am. J. Med.*, 1973, 55, 155—160.
14. *Tillotson J. R., Lerner A. M.* Characteristics of non-bacteremic Pseudomonas pneumonia. — *Ann. Intern. Med.*, 1968, 68, 295—307.

15. Kirby B. D., Snyder K. M., Meyer R. D., Finegold S. M. Legionnaires' disease: report of sixty-five nosocomially acquired cases and review of the literature. — *Medicine*, 1980, 59, 188—205.
16. MacDonald N. E., Hall C. B., Suffin S. C. et al. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. — *N. Engl. J. Med.*, 1982, 307, 397—400.
17. Blumenfeld H. L., Kilbourne E. D., Louria D. B., Robers D. E. Studies on influenza in the pandemic of 1957—1958. I. An epidemiologic, clinical and serologic investigation of an intrahospital epidemic, with a note on vaccination efficacy. — *J. Clin. Invest.*, 1959, 38, 199—212.
18. Kapila R., Lintz D. I., Tecson F. T. et al. A nosocomial outbreak of influenza A. — *Chest*, 1977, 71, 576—579.
19. Hall C. B. Nosocomial viral respiratory infections: perennial weeds on pediatric wards. — *Am. J. Med.*, 1981, 70, 670—676.
20. Wenzel R. P., Deal E. C., Hendley J. O. Hospital-acquired viral respiratory illness on a pediatric ward. — *Pediatrics*, 1977, 60, 367—371.
21. Glezen W. P. Viral pneumonia as a cause and result of hospitalization. — *J. Infect. Dis.*, 1983, 147, 765—770.
22. Valenti W. M., Hall C. B., Douglas R. G. Jr. et al. Nosocomial viral infections. 1. Epidemiology and significance. — *Infect. Control*, 1979, 1, 33—37.
23. Kimball A. M., Foy H. M., Cooney M. K. et al. Isolation of respiratory syncytial and influenza viruses from the sputum of patients hospitalized with pneumonia. — *J. Infect. Dis.*, 1983, 147, 181—184.
24. Hall C. B., Douglas R. G. Jr., Geiman J. M., Messner M. K. Nosocomial respiratory syncytial virus infections. — *N. Engl. J. Med.*, 1975, 293, 1343—1346.
25. Hoffman P. C., Dixon R. E. Control of influenza in the hospital. — *Ann. Intern. Med.*, 1977, 87, 725—728.
26. Hall C. B., Douglas R. G. Jr. Nosocomial influenza infection as a cause of intercurrent fevers in infants. — *Pediatrics*, 1975, 55, 673—677.
27. Meibalane R., Sedmak G. V., Sasidharan P. et al. Outbreak of influenza in a neonatal intensive care unit. — *J. Pediatr.*, 1977, 91, 974—976.
28. Mathur U., Bentley D. W., Hall C. B. Concurrent respiratory syncytial virus and influenza A infections in the institutionalized elderly and chronically ill. — *Ann. Intern. Med.*, 1980, 93, 49—52.
29. England A. C. III, Fraser D. W. Sporadic and epidemic nosocomial legionellosis in the United States. — *Am. J. Med.*, 1981, 70, 707—711.
30. Yu V. L., Kroboth F. J., Shonnard J. et al. Legionnaires' disease: new clinical perspective from a prospective pneumonia study. — *Am. J. Med.*, 1982, 73, 357—361.
31. Meyer R. D., Edelstein P. H. Legionella pneumonias. — In: *Respiratory Infections: Diagnosis and Management*/Ed. J. E. Pennington. — New York, Raven Press, 1983, pp. 283—297.
32. Brown A., Yu V. L., Elder E. M. et al. Nosocomial outbreak of Legionnaires' disease at the Pittsburgh Veterans Administration Medical Center. — *Trans. Assoc. Am. Physicians*, 1980, 93, 52—59.
33. Gerber J. E., Casey C. E., Martin P., Winn W. C. Jr. Legionnaires' disease in Vermont, 1972—1976. — *Am. J. Clin. Pathol.*, 1981, 76, 816—818.
34. Balows A., Fraser D. W. (eds.) International symposium on Legionnaires' disease. — *Ann. Intern. Med.*, 1979, 90, 481—714.
35. Dondero T. J. Jr., Rendtorff R. C., Mallison G. F. et al. An outbreak of Legionnaires' disease associated with a contaminated air-conditioning cooling tower. — *N. Engl. J. Med.*, 1980, 7, 365—370.
36. Cordes L. G., Wiesenthal A. M., Gorman G. W. et al. Isolation of Legionella pneumophila from hospital shower heads. — *Ann. Intern. Med.*, 1981, 94, 195—197.
37. Stout J., Yu V. L., Vickers R. M. et al. Ubiquitousness of Legionella pneu-

- mophila in the water supply of a hospital with epidemic Legionnaires' disease. — *N. Engl. J. Med.*, 1982, 306, 466—468.
38. *Girod J. C., Reichman R. C., Winn W. C. Jr. et al.* Pneumonic and non-pneumonic forms of legionellosis. — *Arch. Intern. Med.*, 1982, 142, 545—547.
 39. *Simon H. B., Southwick F. S., Moellering R. C., Sherman E.* Haemophilus influenzae in hospitalized adults: current perspectives. — *Am. J. Med.*, 1980, 69, 219—226.
 40. *Berk S. L., Verghese A., Holtzclaw S. A., Smith J. K.* Enterococcal pneumonia. Occurrence in patients receiving broad-spectrum antibiotic regimens and enteral feeding. — *Am. J. Med.*, 1983, 74, 153—154.
 41. *Buxton A. E., Anderson R. L., Werdegar D., Atlas E.* Nosocomial respiratory tract infection and colonization with *Acinetobacter calcoaceticus*. Epidemiologic characteristics. — *Am. J. Med.*, 1978, 65, 507—513.
 42. *Olson B., Weinstein R. A., Nathan C. et al.* Epidemiology of endemic *Pseudomonas aeruginosa*: why infection control efforts have failed. — *J. Infect. Dis.*, 1984, 150, 808—816.
 43. *Fanta C. H., Pennington J. E.* Pneumonia in the immunocompromised host. In: *Respiratory Infections: Diagnosis and Management*/Ed. J. E. Pennington. — New York, Raven Press, 1983, pp. 171—185.
 44. *Valdivieso M., Gil-Extremera B., Zornoza J., Bodey G.* Gram-negative bacillary pneumonia in the compromised host. — *Medicine*, 1977, 56, 241—254.
 45. *Pennington J. E.* Opportunistic fungal pneumonias: *Aspergillus*, *Mucor*, *Candida*, *Torulopsis*. — In: *Respiratory Infections: Diagnosis and Management*/Ed. J. E. Pennington. — New York, Raven Press, 1983, pp. 329—339.
 46. *Aisner J., Schimpff S., Bennett J. E. et al.* *Aspergillus* infections in cancer patients; association with fireproofing in a new hospital. — *JAMA*, 1976, 235, 411—412.
 47. *Arnow P. M., Anderson R. L., Mainous P. D., Smith E. J.* Pulmonary aspergillosis during hospital renovation. — *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1978, 118, 49—53.
 48. *Singer C., Armstrong D., Rosen P. P., Schottenfeld D.* *Pneumocystis carinii* pneumonia: a cluster of eleven cases. — *Ann. Intern. Med.*, 1975, 82, 772—777.
 49. *Hirsch M. S., Wormser G. P., Schooley R. T. et al.* Risk of nosocomial infection with human T-cell lymphotropic virus III (HTLV-III). — *N. Engl. J. Med.*, 1985, 312, 1—4.
 50. *Cross A. S., Roup B.* Role of respiratory assistance devices in endemic nosocomial pneumonia. — *Am. J. Med.*, 1981, 70, 681—685.
 51. *Ramphal R., Sadoff J. C., Pyle M., Silipigni J. D.* Role of pili in the adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to injured tracheal epithelium. — *Infect. Immun.*, 1984, 44, 38—40.
 52. *Pierce A. K., Sanford J. P.* Aerobic gram-negative bacillary pneumonias. — *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1974, 110, 647—658.
 53. *Edmondson E. B., Reinartz J. A., Pierce A. K., Sanford J. P.* Nebulization equipment. A potential source of infection in gram-negative pneumonias. — *Am. J. Dis. Child.*, 1966, 111, 357—360.
 54. *Pierce A. K., Sanford J. P.* Bacterial contamination of earosols. — *Arch. Intern. Med.*, 1973, 131, 156—159.
 55. *Hoffman M. A., Finberg L.* *Pseudomonas* infections in infants associated with high-humidity environment. — *J. Pediatr.*, 1955, 46, 626—630.
 56. *MacPherson R.* Oxygen therapy—an unsuspected source of hospital infections? — *JAMA*, 1958, 167, 1083—1086.
 57. *Severe J. L.* Possible role of humidifying equipment in spread of infections from the newborn. — *Pediatrics*, 1959, 24, 50—53.
 58. *Bishop C., Potts M. W., Molloy P. J.* A method of sterilization for the Barnet respirator. — *Br. J. Anaesth.*, 1962, 34, 121—123.

59. Bishop C., Roper W. A. G., Williams S. R. The use of an absolute filter to sterilize the inspiratory air during intermittent positive pressure respiration. — *Br. J. Anaesth.*, 1963, 35, 32—34.
60. Bishop C., Robertson D. S., Williams S. R. The use of ethylene oxide for sterilization of mechanical ventilators. — *Br. J. Anaesth.*, 1964, 36, 53—57.
61. Sykes M. K. Sterilizing mechanical ventilators. — *Br. J. Med.*, 1964, 1, 561.
62. Pierce A. K., Edmondson E. B., McGee G. *et al.* An analysis of factors predisposing to gram-negative bacillary necrotizing pneumonia. — *Am. Rev. Respir.*, 1966, 94, 309—315.
63. Moffet H. L., Allan D., Williams T. Survival and dissemination of bacteria in nebulizers and incubators. — *Am. J. Dis. Child*, 1967, 114, 13—20.
64. Rhoades E. R., Ringrose R., Mohr J. A. *et al.* Contamination of ultrasonic nebulization equipment with gram-negative bacteria. — *Arch. Intern. Med.*, 1971, 127, 228—232.
65. Griebble H. G., Colton F. R., Bird T. J. *et al.* Fine-particle humidifiers. Source of *Pseudomonas aeruginosa* infections in a respiratory-disease unit. — *N. Engl. J. Med.*, 1970, 282, 531—535.
66. Craven D. E., Lichtenberg D. A., Goularte T. A. *et al.* Contaminated medication nebulizers in mechanical ventilator circuits Source of bacterial aerosols. — *Am. J. Med.*, 1984, 77, 834—838.
67. Shultze T., Edmondson E. B., Pierce A. K., Sanford J. P. Studies of a new humidifying device as a potential source of bacteria aerosols. — *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1967, 96, 517—519.
68. Johanson W. G. Jr., Pierce A. K., Sanford J. P., Thomas G. D. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. — *Ann. Intern. Med.*, 1972, 77, 701—706.
69. Louria D. B., Kaminski T. The effects of four antimicrobial drug regimens on sputum superinfection of hospitalized patients. — *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1962, 85, 649—665.
70. Tillotson J. R., Finland M. Bacterial colonization and clinical superinfection of the respiratory tract complicating antibiotic treatment of pneumonia. — *J. Infect. Dis.*, 1969, 119, 597—624.
71. Eickhoff J. C. Pulmonary infections in surgical patients. — *Surg. Clin. North Am.*, 1980, 60, 175—183.
72. Johanson W. G., Pierce A. K., Sanford J. P. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patents. — *N. Engl. J. Med.*, 1969, 281, 1137—1140.
73. Schwartz S. N., Dowling J. N., Benkovic C. *et al.* Sources of gram-negative bacilli colonizing the tracheae of intubated patients. — *J. Infect. Dis.*, 1978, 138, 227—231.
74. Maki D. G., Alvarado C. J., Hassemer C. A., Zilz M. A. Relation of the inanimate hospital environment to endemic nosocomial infection. — *N. Engl. J. Med.*, 1982, 25, 1562—1566.
75. Maki D., Hecht J. Antiseptic-containing handwashing agents reduce nosocomial infections—a prospective study. Abstracts of The Twenty-second Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1982, no. 699, p. 188.
76. Du Moulin G. C., Paterson D. G., Hedley-Whyte J., Libson A. Aspiration of gastric bacteria in antacid-treated patients: a frequent cause of postoperative colonisation of the airway. — *Lancet*, 1982, 1, 242—245.
77. Johanson W. G. Jr., Higuchi J. G., Chaudhuri T. R., Woods D. E. Bacterial adherence to epithelial cells in bacillary colonization of the respiratory tract. — *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1980, 121, 55—63.
78. Johanson W. G. Jr., Woods D. E., Chaudhuri T. Association of respiratory colonization with adherence of gram-negative bacilli to epithelial cells. — *J. Infect. Dis.*, 1979, 139, 667—673.

79. *Niederman M. S., Merrill W. M., Ferranti R. D. et al.* Nutritional status and bacterial binding in the lower respiratory tract in patients with chronic tracheostomy. — *Ann. Intern. Med.*, 1984, 100, 795—800.
80. *Niederman M. S., Rafferty T. D., Sasaki C. T. et al.* Comparison of bacterial adherence to ciliated and squamous epithelial cells obtained from the human respiratory tract. — *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1983, 127, 85—90.
81. *Woods D. E., Straus D. C., Johanson W. G. Jr. et al.* Role of pili in adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to mammalian buccal epithelial cells. — *Infect. Immun.*, 1980, 29, 1146—1151.
82. *Ramphal R., Pyle M.* Evidence for mucins and sialic acid as receptors for *Pseudomonas aeruginosa* in the lower respiratory tract. — *Infect. Immun.*, 1983, 41, 339—344.
83. *Abraham S. N., Beachey E. H., Simpson W. A.* Adherence of *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* to fibronectin-coated and uncoated epithelial cells. — *Infect. Immun.*, 1983, 41, 1261—1268.
84. *Woods D. E., Straus D. C., Johanson W. G. Jr., Bass J. A.* Role of fibronectin in the prevention of adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to buccal cells. — *J. Infect. Dis.*, 1981, 143, 784—790.
85. *Woods D. E., Straus D. C., Johanson W. G. Jr., Bass J. A.* Role of salivary protease activity in adherence of gram-negative bacilli to mammalian buccal epithelial cells in vivo. — *J. Clin. Invest.*, 1981, 68, 1435—1440.
86. *Andrews C. P., Coalson J. J., Smith J. D., Johanson W. G.* Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. — *Chest*, 1981, 80, 254—258.
87. *Bartlett J. G.* Invasive diagnostic techniques in respiratory infections.— In: *Respiratory Infections: Diagnosis and Management*/Ed. J. E. Pennington. — New York, Raven Press, 1983, pp. 55—77.
88. *Washington J. A. II* Noninvasive diagnostic techniques for lower respiratory infections. — In: *Respiratory Infections: Diagnosis and Management*/Ed. J. E. Pennington. — New York, Raven Press, 1983, pp. 41—54.
89. *Halperin S. A., Suratt P. M., Gwaltney J. M. Jr. et al.* Bacterial cultures of the lower respiratory tract in normal volunteers with and without experimental rhinovirus infection using a plugged double catheter system.— *Am. Rev. Respir. Dis.* 1982, 125, 678—680.
90. *Joshi J. H., Wang K.-P., De Jongh C. A. et al.* A comparative evaluation of two fiberoptic bronchoscopy catheters: the plugged telescoping catheter versus the single sheathed nonplugged catheter. — *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1982, 126, 860—863.
91. *Chastre J., Viau F., Brun P. et al.* Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. — *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984, 130, 924—929.
92. *Smith C. R., Ambinder R., Lipsky J. J. et al.* Cefotaxime compared with nafcillin plus tobramycin for serious bacterial infections. A randomized, double-blind trial. — *Ann. Intern. Med.*, 1984, 101, 469—477.
93. *Moore R. D., Smith C. R., Lietman P. S.* Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. — *Am. J. Med.*, 1984, 77, 657—662.
94. *Pennington J. E.* Use of animal models to evaluate antimicrobial therapy for bacterial pneumonias. — In: *Animal Models in the Evaluation of Chemotherapy of Infectious Diseases*/Eds. M. A. Sande, O. Zak. London, Academic Press, in press.
95. *Rusnak M. G., Drake T. A., Hackbarth C. J., Sande M. A.* Single versus combination antibiotic therapy for pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* in neutropenic guinea pigs. — *J. Infect. Dis.*, 1984, 149, 980—985.

96. *Eliopoulos G. M., Moellering R. C. Jr.* Antibiotic synergism and antimicrobial combinations in clinical infections. — *Rev. Infect. Dis.*, 1982, 4, 282—293.
97. *Gerber A. U., Vastola A. P., Brandel J., Craig W. A.* Selection of aminoglycoside-resistant variants of *Pseudomonas aeruginosa* in an in vivo model. — *J. Infect. Dis.*, 1982, 146, 691—697.
98. *Trenholme G. M., McKellar P. P., Rivera N., Levin S.* Amikacin in the treatment of gram-negative pneumonia. — *Am. J. Med.*, 1977, 62, 949—953.
99. *Louria D. B., Young L., Armstrong D., Smith J. K.* Gentamicin in the treatment of pulmonary infections. — *J. Infect. Dis.*, 1969, 119, 483—485.
100. *Neu H. C.* Clinical use of aminoglycosides. — In: *The Aminoglycosides. Microbiology, Clinical Use and Toxicology*/Eds. A. Whelton, H. C. Neu.— New York, Marcel Dekker, 1982, pp. 611—628.
101. *Bodem C. R., Lampton L. M., Miller D. P., et al.* Endobronchial pH. Relevance to aminoglycoside activity in gram-negative bacillary pneumonia. — *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1983, 127, 39—41.
102. *Pennington J. E.* Penetration of antibiotics into respiratory secretions. — *Rev. Infect. Dis.*, 1981, 3, 67—73.
103. *Bundtzen R. W., Gerger A. U., Cohn D. L., Craig W. A.* Postantibiotic suppression of bacterial growth. — *Rev. Infect. Dis.*, 1981, 3, 28—37.
104. *Corrado M. L., Landesman S. H., Cherubin C. D.* Influence of inoculum size on activity of cefoperazone, cefotaxim, moxalactam, piperacillin, and N-formimidoyl thienamycin (MK 0787) against *Pseudomonas aeruginosa*. — *Antimicrob Agents Chemother.*, 1980, 18, 893—896.
105. *Noone P., Pattison J. R., Garfield Danies D.* The effective use of gentamicin in life-threatening sepsis. — *Postgrad. Med. J.*, 1974, 50 (suppl. 7), 9—16.
106. *Cipolle R. J., Seifert R. D., Zaske D. E., Strate R. G.* Hospital acquired gram-negative pneumonias: response rate and dosage requirements with individualized tobramycin therapy. — *Ther. Drug. Monitoring*, 1980, 2, 359—363.
107. *Martin A. J., Smalley C. A., George R. H. et al.* Gentamicin and tobramycin compared in the treatment of mucoid *Pseudomonas* lung infections in cystic fibrosis. — *Arch. Dis. Child*, 1980, 55, 604—607.
108. *Klastersky J., Carpentier-Meunier F., Kahan-Coppens L., Thys J. P.* Endotracheally administered antibiotics for gram-negative bronchopneumonia. — *Chest*, 1979, 75, 586—591.
109. *Klastersky J., Geuning C., Mouawad E., Daneau D.* Endotracheal gentamicin in bronchial infections in patients with tracheostomy. — *Chest*, 1972, 61, 117—120.
110. *Ziegler E. J., McCutchan J. A., Fierer J. et al.* Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Escherichia coli*. — *N. Engl. J. Med.*, 1982, 307, 1225—1230.
111. *Collins M. S., Roby R. E.* Protective activity on an intravenous immune globulin human) enriched in antibody against lipopolysaccharide antigens of *Pseudomonas aeruginosa*. — *Am. J. Med.*, 1984, 76, 168—174.
112. *Simmons B. P., Wong E. S.* Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. — *Infect. Control*, 1982, 3, 327—333.
113. *Craven D. E., Connolly M. G. Jr., Lichtenberg D. A. et al.* Contamination of mechanical ventilators with tubing changes every 24 or 48 hours. — *N. Engl. J. Med.*, 1982, 306, 1505—1509.
114. *Levine B. A., Petroff P. A., Slade C. L., Pruitt B. A. Jr.* Prospective trials of dexamethasone and aerosolized gentamicin in the treatment of inhalation injury in the burned patient. — *J. Trauma*, 1978, 18, 188—193.
115. *Klastersky J., Huysmans E., Weerts D. et al.* Endotracheally administered gentamicin for the prevention of infections of the respiratory tract

- in patients with tracheostomy: a double-blind study. — *Chest*, 1974, 65, 650—654.
116. *Klastersky J., Hensgens C., Noterman J. et al.* Endotracheal antibiotics for the prevention of tracheobronchial infections in tracheotomized unconscious patients. A comparative study of gentamicin and amikacin-polymyxin B combination. — *Chest*, 1975, 68, 302—306.
 117. *Greenfield S., Teres D., Bushness L. S. et al.* Prevention of gram-negative bacillary pneumonia using aerosol polymyxin as prophylaxis. — *J. Clin. Invest.*, 1973, 52, 2934—2940.
 118. *Klick J. M., Du Moulin G. C., Hedley-Whyte J. et al.* Prevention of gram-negative bacillary pneumonia using polymyxin aerosol as prophylaxis. II. Effect on the incidence of pneumonia in seriously ill patients. — *J. Clin. Invest.*, 1975, 55, 514—519.
 119. *Feeley T. W., Du Moulin G. C., Hedley-Whyte J. et al.* Aerosol polymyxin and pneumonia in seriously ill patients. — *N. Engl. J. Med.*, 1975, 293, 471—475.
 120. *Pennington J. E.* *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia: the potential for immune intervention. — In: *Seminars in Infectious Diseases*/Eds. B. Weinstein, B. N. Fields. — New York, Thieme-Stratton, 1983, pp. 71—80.
 121. *Polk H. C. Jr., Borden S., Aldrett J. A.* Prevention of *Pseudomonas* respiratory infection in a surgical intensive care unit. *Ann. Surg.*, 1973, 177, 607—615.
 122. *Hall C. B., Douglas R. G. Jr.* Modes of transmission of respiratory syncytial virus. — *J. Pediatr.*, 1981, 99, 100—103.
 123. *Hall C. B., Geiman J. M., Douglas R. G. Jr., Meagher M. P.* Control of nosocomial respiratory syncytial viral infections. — *Pediatrics*, 1978, 62, 728—732.