



ВЕСТНИК

Московского
Онкологического
Общества

**ПОСВЯТИМ ПРЕКРАСНЫЕ ПРОРЫВЫ
В НАУКЕ И ПРАКТИКЕ
55-ЛЕТИЮ МОСКОВСКОГО
ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА!**

Интернет: www.cancercenter.ru (ronc.ru) // www.netoncology.ru // www.elibrary.ru // www.oncodome.narod.ru

№ 1 ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА. ИЗДАЕТСЯ С 1994 г.
(554) ОБЩЕСТВО ОСНОВАНО В 1954 г.

2009
ЯНВАРЬ

ЗАСЕДАНИЕ № 554

СОСТОИТСЯ В ЧЕТВЕРГ, **29** ЯНВАРЯ 2009 г., в 17.00

В КОНФЕРЕНЦ-ЗАЛЕ РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА им.Н.Н. БЛОХИНА

Президиум: проф. А.И.Пачес, проф. Г.А.Клясова, проф. Н.В.Дмитриева, к.м.н. К.Н. Мелкова

ПОВЕСТКА ДНЯ: ФЕБРИЛЬНАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ

**Доклад: ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ НЕЙТРОПЕНИИ
В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Мелкова К.Н., Дмитриева Н.В.,
Абдусаламов С.Н., Воробьева С.В., Горбунова Н.В., Петухова И.Н., Чернявская Т.З.
(Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина)

**Доклад: РАЦИОНАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ИММУНОСУПРЕССИИ**

Клясова Г.А.
(Гематологический научный центр)



ОНКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО – 2009

В декабре 2009 г. Московское онкологическое общество отметит свое 55-летие. Подготовка к этому событию начинается уже сейчас – уточнением списков специалистов, состоящих в Обществе, для награждения памятными и почетными дипломами. На эскизе нового диплома традиционно изображается логотип нашего профессионального сообщества: модифицированная медицинская эмблема в виде чаши со змеей, профили основоположников отечественной онкологии – П.А.Герцена, Н.Н.Петрова, Н.Н.Блохина. Предложения сделать новый диплом оригинальным и более информативным будут приветствоваться.

В юбилейном году будет продолжен выпуск научных трудов в виде сборников протоколов заседаний Общества. Тексты сообщений, представленные на заседаниях и дополненные ответами на вопросы, выступлениями в прениях, дискуссиями составляют увлекательную летопись научно-практических событий. Протоколы 2005 и 2006 гг. с анналами Общества уже распространяются среди состоящих в нем специалистов. Выход в свет сборников 2007 и 2008 гг. ожидается в самой ближайшей перспективе. Организационный комитет непременно сделает не исключением, а правилом такое положение, когда итоговый сборник материалов завершившегося календарного года будет выходить в свет всего через несколько месяцев после Новогодних торжеств.

Кульминацией 55-летия Общества станет декабрьская (2009 г.) научно-практическая конференция по наиболее актуальным вопросам онкологии. Продолжая традицию (см. публикации о конференции 2004 г. в связи с 50-летием Общества – «Экстренная хирургия и терапия в онкологии»), правление Московского Онкологического общества объявляет о проведении в декабре 2009 г. научно-практической конференции «Продолжительность жизни онкологических больных». В материалах этого форума найдут отражение статьи, аналитические обзоры, описание практических наблюдений. Будут приняты к публикации сведения о заболеваемости, смертности, продолжительности и условиях (качестве) жизни онкологических пациентов. Особый интерес представят исследования, в которых показатели выживаемости – как фактические, так и актуаральные – будут дополнены анализом причин летальных исходов после радикального противоопухолевого лечения. Разумеется, без каких либо ограничений будут опубликованы описания случаев клинического излечения, взятые из богатейшей онкологической практики.

Ваши материалы следует направлять – до 30 июня 2009 г. – на почтовый и электронный адреса, указанные в выходных данных Вестника Общества.

ТРУДЫ

МОСКОВСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА

Рефераты сообщений:

**PROCEEDINGS OF THE MOSCOW CANCER SOCIETY №554 (January 29, 2009)
FEBRILE NEUTROPENIA****Report-1:** PREVENTION OF CANCER-RELATED INFECTIONS IN PATIENTS WITH NEUTROPENIA.
By Dr. K.Melkova, Prof. N.Dmitrieva et al. (The N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center).**Report-2:** RATIONALS FOR TREATMENT OF INFECTIONS IN IMMUNOCOMPROMIZED CANCER PATIENTS. By Prof. G.Klaisova (Russian Research Center of Haematology).**Общая характеристика проблемы**

Термин *фебрильная нейтропения* определяет повышение температуры тела при сниженном количестве нейтрофилов крови, прежде всего – у онкологических больных, которым проводится химиотерапия. Согласно критериям Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA) сочетание лихорадки и нейтропении (*фебрильная нейтропения*) характеризуется не менее чем двукратным повышением температуры тела более 38°C в течение суток или однократным повышением температуры более 38,3°C при нейтропении $0,5 \times 10^9/\text{л}$ (либо $1,0 \times 10^9/\text{л}$, но с тенденцией к быстрому снижению нейтрофилов). Снижение нейтрофилов ослабляет иммунный ответ организма, не позволяет в полной мере развиться признакам воспаления. Поэтому, клинические проявления инфекции могут быть не выражены или даже отсутствовать. Единственным проявлением инфекционного процесса остается повышение температуры (течение инфекции при нейтропении без повышения температуры тела объясняется глубоким подавлением воспалительной реакции).

Лихорадка при нейтропении является основанием для всестороннего клинического обследования. Одним из перспективных направлений дифференциальной диагностики причины лихорадки (инфекционной или неинфекционной) является определение содержания в крови биологически активных соединений, концентрация которых возрастает при тяжелой инфекции – эндотоксины, провоспалительные цитокины, белки острой фазы (С-реактивный белок), прогормоны (прокальцитонин).

Быстрота и агрессивность течения инфекции в условиях нейтропении не оставляет времени на продолжительную диагностику. Это позволяет считать лихорадку достаточным основанием для безотлагательного назначения антибиотиков, а также профилактики грибковой и вирусной инфекций, применения факторов роста.

По материалам энциклопедии клинической онкологии (М., 2004).

**Доклад: ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ НЕЙТРОПЕНИИ
В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

Мелкова К.Н., Дмитриева Н.В.,
Абдусаламов С.Н., Воробьева С.В., Горбунова Н.В., Чернявская Т.З., Петухова И.Н.,
(Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина)

У онкологических больных, получивших химио-лучевую терапию, закономерно возникают иммуносупрессия различной степени тяжести и нейтропения вплоть до длительного агранулоцитоза. Цитостатики, инъекции, венозные катетеры повреждают так называемые анатомические барьеры (кожу, слизистые полости рта, желудочно-кишечного тракта, трахеи и бронхов), обуславливая развитие инфекционных осложнений (сепсис, пневмония и т.д.), в том числе – с летальным исходом. Тяжесть и частота инфекционного процесса определяются выраженностью (<500/мкл и особенно <100/мкл) и продолжительностью (>10 дней) нейтропении. Так, например, после аллогенных трансплантаций костного мозга инфекции различной степени тяжести выявляются у 75% пациентов.

Возбудитель инфекции проникает в организм больного как экзогенно (с вдыхаемым воздухом, водой из водопровода, пищей; при контакте с предметами мебели и медицинского оборудования, руками, одеждой родственников или медицинского персонала), так и эндогенным путем (собственная флора ЖКТ, кожи). Известно, что через некоторое время пребывания в стационаре, в «собственной» флоре пациента выявляются микроорганизмы госпитальной инфекции, которые являются причиной более 50% инфекционных осложнений. Для уменьшения частоты инфекционных осложнений периода агранулоцитоза и иммунодепрессии, применяются профилактические режимы ведения больных (ПРВБ).

ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ РЕЖИМЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ

Режимы профилактики (ПРВБ) разработаны на основе стандартных правил асептики, антисептики и эргономики и различаются «уровнем строгости», необходимым для предотвращения инфекционных осложнений. Характеристики режимов и показания к их применению разработаны на основании требований МЗ РФ и рекомендаций литературы.

Применение режима первого уровня

Режим первого уровня (наименее строгий) необходимо использовать у пациентов с гемобластомами (хроническими лейкозами, множественной миеломой, лимфогрануломатозом и неходжкинскими лимфомами), солидными опухолями при лечении цитостатиками в стандартных дозах (химиотерапия первого уровня). Требования ПРВБ первого уровня можно воспроизвести практически в любом отделении стационара.

Применение режима второго уровня (режим «обратной изоляции»¹)

Режим второго уровня применяется при лечении больных с острыми лейкозами, при проведении высокодозной химиотерапии, в том числе при трансплантации АутоГСК/КМ. Применение профилактического режима «обратной изоляции» предусматривает госпитализацию в изолятор и соблюдение данного ПРВБ – даже если лечение еще не начато – в целях уменьшения возможности контаминации больничной флорой. Режим отменяется после стойкого восстановления показателей гранулоцитопоза (нейтрофилы свыше 1000/мкл не менее чем в двух последовательных анализах). Вентиляция проводится естественным путем (через окно), либо в соответствии с требованиями ГОСТа для «помещений без однонаправленного потока воздуха с повышенными требованиями к чистоте»: очистка воздуха от микроорганизмов не предполагается. Для больниц, эксплуатируемых свыше 10 лет без капитального ремонта и имеющих систему вентиляции, не отвечающую вышеперечисленным требованиям, при необходимости срочной организации «режима второго уровня» рекомендуется герметично заклеить воздуховод штатной вентиляции палат и использовать естественную вентиляцию (окно) из-за опасности возникновения аспергиллезной пневмонии. Все поверхности и покрытия (стены, двери, пол, мебель) палаты должны быть выполнены из материалов, легко обрабатываемых дезинфицирующими средствами.

Смывы с поверхностей предметов в палате (ручки дверей, стетоскоп, стойка для системы внутривенного введения, перфузионный насос) должны выполняться ежемесячно. Кроме того, посевы должны выполняться с носика крана умывальника, из флакона с жидким мылом, из слива раковины. Контролируется контаминация энтеробактериями, золотистым стафилококком и синегнойной палочкой. В палате-изоляторе размещается также столик для медицинских целей, где находятся градусник, фонендоскоп, тонометр, коробка с латексными перчатками (и/или флакон с антисептиком для наружного применения), фонарик и стерильные шпатели для осмотра полости рта; на него же медсестра ставит лоток со шприцами, пробирки и т.д. В тамбуре на стене крепятся две вешалки (для «грязных» и «чистых» халатов). В санузле хранится инвентарь для уборки (ведро и швабра для мытья поверхностей, ведро и швабра для мытья пола и др.); жидкое антисептическое мыло и бумажное полотенце. Мебель, элементы обстановки, тонометр и фонендоскоп, инвентарь для уборки палаты и т.д. должны быть маркированы, из палаты не выносятся. Режим «обратной изоляции» может быть организован в любом отделении больницы при наличии в нем одноместной палаты с санузлом и тамбуром.

Применение режима третьего уровня («асептический режим»)

Асептический режим подразумевает значительно более строгую изоляцию, соблюдение мер профилактики для минимизации возможности воздушной инфекции (*airborne organisms*). ПРВБ третьего уровня используется: при выполнении трансплантаций аллогенного костного мозга или при трансплантации аутологичного костного мозга, если режим кондиционирования включает тотальное терапевтическое облучение (ТТО); при прогнозе глубокой цитопении и иммуносупрессии длительностью более трех недель. «Чистая» зона создается за счет однонаправленного (ламинарного) вертикального или горизонтального потока воздуха, который подается от НЕРА-фильтров, обеспечивающих его стерилизующую фильтрацию. Разделение помещения палат и зала чистой зоны осуществляется перепадом давления; чистота воздуха в «чистой» и соседней зонах обеспечивается неоднаправленным (турбулентным) потоком воздуха, прошедшим очистку фильтрами. В полном объеме режим может соблюдаться только в специализированных учреждениях, имеющих соответствующим образом оборудованный асептический блок.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ КНИГ:



Н.В.Дмитриева, И.Н.Петухова «Рациональные подходы к лечению фебрильной нейтропении у онкологических больных». Книга содержит информацию об этиологии и патогенезе фебрильной нейтропении, рекомендации по ее лечению и профилактике. Издание поддержано компанией «Мерк Шарп и Доум ИДЕА, Инк.» в рамках программы профессионального образования врачей.

Инфекции в онкологии /под ред. М.И.Давыдова, Н.В.Дмитриевой. – М.: Практическая медицина, 2009. – 472 с. В монографии рассмотрены вопросы современной диагностики, лечения, профилактики нозокомальных инфекций у онкологических больных. Изложено состояние иммунной защиты в анализируемых контингентах, вопросы этиологии и патогенеза инфекций; особое внимание уделено фебрильной нейтропении. Также рассмотрены особенности инфекционных осложнений, возможности хирургии раневых инфекций, эффективной антимикробной терапии,



ПОРЯДОК РАБОТЫ С ВЕНОЗНЫМИ КАТЕТЕРАМИ

¹ «Обратная изоляция» пациента – это не изоляция его, как источника повышенной опасности для медицинского персонала и окружающей среды, а его изоляция от опасностей, которые представляют для больного персонал и окружающая среда.

Применение венозных катетеров жизненно необходимо для интенсивной инфузионной терапии (антибиотики, компоненты крови, препараты, улучшающие реологию органов и тканей, иногда – парентеральное питание и т.д.). За год в мире для обеспечения внутривенных введений устанавливается свыше 500 млн периферических и более 15 млн центральных венозных катетеров. Однако следует помнить, что катетер является фактором риска различных осложнений. Кроме опасностей механических травм (5-19%), тромбозов и эмболий (2-26%), при использовании венозных катетеров велика опасность инфекционных осложнений (в том числе катетер-ассоциированного сепсиса). Осложнения развиваются у 5-26% пациентов. Источником инфекции может стать как катетер, так и инфузионная система (инфузируемый раствор). Правильная работа с венозными катетерами – один из наиболее важных факторов защиты иммуносупрессированного пациента как от экзогенной, так и от эндогенной инфекций. Адекватный контроль состояния катетера на 1/3 снижает частоту внутрибольничной инфекции.

Запрещается восстанавливать проходимость центрального венозного катетера с помощью проводника; а также перемещением и поворотом трубки катетера в кожном канале. *Нельзя* вводить катетер обратно при частичном его выпадении (удлинилась кожная часть, но катетер остается в вене; при этом допустимо зафиксировать его в новом положении, убедившись, что катетер находится в вене). Кровь для анализов берется из катетеров *только для посева*, если подозревается инфицирование. При круглосуточных инфузиях смена систем для инфузий выполняется один раз в сутки.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИИ ПРИ НЕЙТРОПЕНИИ

В литературе показано сокращение частоты инфекционных осложнений у больных с нейтропенией в результате раннего (до возникновения лихорадки) назначения противомикробных препаратов. Однако преимущество профилактического назначения антибиотиков широкого спектра действия нивелируется токсичностью, ростом резистентности и вторичной грибковой инфекцией. Наибольшую опасность представляет формирование резистентных к антибиотикам штаммов микроорганизмов.

Наиболее высок риск развития резистентных инфекций у больных с выраженным агранулоцитозом (менее 100 /мкл), с поражением кожи и слизистых, с длительной катетеризацией центральных вен, с иммунологическими нарушениями и воспалительными процессами, с имплантатами, поражением периодонта, а также у лиц, перенесших (незадолго до начала химиотерапии) хирургическое лечение по поводу стоматологических заболеваний. К факторам риска относятся также индивидуальные особенности пациента (соблюдение правил ПРВБ, выполнение назначений врача и др.).

Антибактериальная профилактика. При нейтропении назначаются триметоприм /сульфаметоксазол и фторхинолоны.

Триметоприм/сульфаметоксазол показал свою эффективность, в плане снижения частоты инфекционных осложнений, преимущественно в группе пациентов с острыми лейкозами и длительной (более двух недель) цитопенией. Необходимо помнить, что триметоприм/сульфаметоксазол не обладает активностью в отношении синегнойной палочки. Применение триметоприм/сульфаметоксазола высокоэффективно для профилактики пневмоцистной пневмонии, независимо от содержания нейтрофилов в периферической крови. Пациентам, имеющим относительно высокий риск развития пневмоцистной пневмонии (с ВИЧ-инфекцией, после аллогенной трансплантации костного мозга, при лечении пуриновыми аналогами и др.), показано профилактическое назначение триметоприм/сульфаметоксазола. Осложнениями такой профилактики является формирование резистентных штаммов, кандидоз слизистых ротовой полости, иногда – миелосупрессия.

Применение фторхинолонов для профилактики нейтропенической инфекции не менее эффективно, чем использование триметоприм/сульфаметоксазола. Этот режим также активно применяется в онкологической и онкогематологической практике.

Внутривенный ванкомицин, несмотря на свою высокую эффективность для профилактики Gr(+) катетер-ассоциированных или фторхинолон-ассоциированных инфекций, не может быть рекомендован из-за высокого риска селекции резистентных штаммов. По этой же причине не рекомендуется включать в схемы профилактики пероральный и внутривенный линезолид, который может, к тому же, провоцировать миелосупрессию.

Таким образом, для пациентов, у которых прогнозируется развитие глубокой нейтропении (менее 100/мкл) продолжительностью 7 и более дней, в качестве антибиотикопрфилактики целесообразно применять только фторхинолоны в монорежиме. Больным, у которых прогнозируется кратковременная (менее 7 дней) и/или неглубокая нейтропения, профилактическое использование антимикробных препаратов не показано.

Противогрибковая профилактика. В связи с ростом частоты микозов, а также сложностями их диагностики и лечения, вопрос о проведении противомикозной профилактики особенно актуален. Рекомендовать профилактическое применение антимикотиков возможно только для пациентов с аллогенной трансплантацией костного мозга (флюконазол 400 мг/сут.), а также при острых лейкозах и МДС. В данном случае профилактика приводит к снижению частоты как поверхностных, так и глубоких микозов и уменьшает связанную с ними летальность.

Необходимо отметить, что профилактика азолами может привести к селекции высокорезистентных штаммов дрожеподобных грибов, таких как *Candida krusei*. Рутинное профилактическое использование антимикотиков (флюконазола, итраконазола, малых доз амфотерицина В, вориконазола) во время стандартной противо-

опухоловой терапии, также как после аутологичных трансплантаций костного мозга, не рекомендуется. Противогрибковая профилактика после аутологичной трансплантации проводится только при развитии мукозита. Первичной лекарственной профилактики аспергиллеза не существует. У пациентов с документированным аспергиллезом в анамнезе интенсивную химиотерапию целесообразно проводить на фоне профилактического применения вориконазола.

Противовирусная профилактика. Профилактика вирусной инфекции у больных с нейтропенией рутинно не проводится. Исключение составляют пациенты, у которых в схемах химиотерапии применяются пуриновые аналоги (флюдарабин и т.п.). Также оправдан профилактический режим назначения противовирусных препаратов для больных с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, и кроме того, имеющих в анамнезе герпес-вирусную инфекцию.

В большинстве случаев при отсутствии симптомов вирусной инфекции даже у пациентов с нейтропенической лихорадкой эмпирическая терапия противовирусными препаратами не показана. Лечение ацикловиром необходимо только при появлении симптомов поражения кожи или слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса или вирусом *varicella-zoster*. Даже если вирусная инфекция не является причиной лихорадки, назначение ацикловира показано для ускорения процесса заживления поражений, которые являются «входными воротами» для бактерий и грибов. Так, у некоторых пациентов гемобластозами, лихорадкой и нейтропенией, получавших ацикловир с целью лечения инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, отмечалась более высокая эффективность терапии лихорадки, чем у пациентов, не лечившихся противовирусными препаратами.

Новые препараты, такие как валацикловир и фамцикловир, лучше адсорбируются после приема внутрь, чем ацикловир, и имеют более длительный период полувыведения.

Системная инфекция и болезни, вызванные цитомегаловирусом, редко являются причиной лихорадки у пациентов с нейтропенией. Исключение составляют больные, которым проводилась трансплантация костного мозга. Для лечения цитомегаловирусной инфекции используется ганцикловир или фоскарнет.

Применение факторов роста и внутривенных иммуноглобулинов. Гемопоэтические факторы роста (Г-КСФ, ГМ-КСФ) в качестве дополнительного лечения пациентов с нейтропенической лихорадкой способствуют сокращению продолжительности нейтропении, но не влияют на продолжительность лихорадки, потребность в антимикробных препаратах, стоимость лечения. Ни в одном исследовании не показано снижения летальности от инфекций при применении колониестимулирующих факторов.

Использование гемопоэтических факторов роста может быть показано только в случаях, когда предполагаются ухудшение течения болезни и медленное восстановление гемопоэза. Назначение Г-КСФ может обсуждаться у нейтропенических пациентов с пневмонией, периодической артериальной гипотензией, тяжелыми синуситами, системными микозами, сепсисом и связанной с ним полиорганной недостаточностью. Лечение колониестимулирующими факторами также может быть показано пациентам с тяжелой нейтропенией на фоне инфекционных осложнений, при отсутствии эффекта от адекватной эмпирической антимикробной терапии.

Введение внутривенного человеческого иммуноглобулина (IgG) при проведении химиотерапевтического лечения показано у больных с исходной гипогаммаглобулинемией (например, при множественной миеломе, хроническом лимфолейкозе). Режим введения – 1 раз в неделю в дозе 300 мг/кг на 1 введение, начиная за сутки до курса химиотерапии или кондиционирования. В случае аллогенной трансплантации костного мозга доза иммуноглобулина составляет 500 мг/кг на 1 введение.

Доклад:

РАЦИОНАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ИММУНОСУПРЕССИИ

Клясова Г.А. (Гематологический научный центр)

Инфекции наиболее часто осложняют цитостатическую терапию у онкологических (онкогематологических) больных. Клинические проявления инфекционного процесса у этих «иммунокомпрометированных» пациентов, особенно в период нейтропении, крайне скудны – в 50-70% случаев единственным симптомом является повышение температуры, распознать локализацию инфекционного процесса возможно не более чем у 30-40% пациентов, а выявить микроорганизмы из крови или других диагностически значимых биосубстратов лишь в 20-25% случаев. Основой терапии инфекционных осложнений у больных с нейтропенией является эмпирическое назначение антибактериальных препаратов. При выборе антимикробных средств в период миелотоксического агранулоцитоза следует ориентироваться на результаты ранее проведенных исследований, в которых была установлена возбудители инфекций, выделенные из крови, их чувствительность к антибиотикам.

В 2000-х гг. среди возбудителей инфекций, осложнившихся сепсисом, преобладают (49,1-43,4%) грамотрицательные и грамположительные бактерии; частота грибковой флоры составляет 7,3%, анаэробных микроорганизмов – 0,2%. Наиболее часто выделяются *Escherichia coli* (18,6%), *Staphylococcus spp.* (18,0%), *Enterococcus spp.* (9,9%), *Klebsiella pneumoniae* (7,3%)... Синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*) выделена в 7,0%, грибковая флора (*Candida albicans*) – в 20% случаев. В основных группах патогенных микроорганизмов выявлено значительное увеличение резистентности к антибиотикам.