

## КЛИНИКО–ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Е.А. Козырев<sup>1</sup>, И.В. Бабаченко<sup>1,2</sup>, В.Е. Карев<sup>1</sup>, Д.А. Пименов<sup>1</sup>, Е.В. Шарипова<sup>1</sup>, Е.Д. Орлова<sup>1</sup>, Н.С. Тянь<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

### Clinical and etiological characteristics of pneumonia in children with a poor outcome of infectious diseases

E.A. Kozыrev<sup>1</sup>, I.V. Babachenko<sup>1,2</sup>, V.E. Karev<sup>1</sup>, D.A. Pimenov<sup>1</sup>, E.V. Sharipova<sup>1</sup>, E.D. Orlova<sup>1</sup>, N.S. Tian<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

**Цель:** изучить клинико-этиологические особенности пневмонии у детей с неблагоприятным исходом инфекционных заболеваний.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ клинико-anamnestических и лабораторно-инструментальных данных 46 умерших от инфекционных заболеваний детей в период с декабря 2009 г. по ноябрь 2019 г., из которых у 26 больных на аутопсии выявлена пневмония. Этиология пневмонии определялась прижизненно и посмертно с помощью культурального, молекулярно-генетического, серологического, методов и иммуногистохимического исследования ткани легких. Пневмония классифицировалась на первичную и вторичную.

**Результаты.** У пациентов с пневмонией на фоне генерализованных инфекций (n=26) преобладали вторичные формы поражения легких – септические (n=14), вентилятор-ассоциированные (ВАП; n=5) и аспирационные (n=2); первичная пневмония выявлена у 5 детей. Показаны клинический полиморфизм и частое отсутствие характерных для пневмонии симптомов (кашель, одышка, аускультативные и перкуторные изменения) у детей в тяжелом состоянии, что обусловило прижизненную гиподиагностику пневмонии у 31 % больных. Вероятная этиология пневмонии выявлена прижизненно в 58 % случаев, постмортально – в 98 %. При первичной пневмонии основными этиопатогенами являлись *S. pneumoniae* (40 %) и *H. influenzae type b* (40 %), при септической – *N. meningitidis* (36 %) и *S. pneumoniae* (29 %), при аспирационной – комменсалы носо- и ротоглотки (*S. salivarius*), при ВАП – представители нозокомиальной флоры (*S. aureus* и коагулазоотрицательные стафилококки). У детей с ВИЧ-инфекцией пневмония во всех случаях была ассоциирована с возбудителями оппортунистических заболеваний (*P. jirovecii*, *C. neoformans*). В 87 % случаев в нижних дыхательных путях обнаруживались полимикробные ассоциации, что затрудняет выявление основного возбудителя пневмонии.

### Abstract

**Purpose:** to study the clinical and etiological features of pneumonia in children with a poor outcome of infectious diseases.

**Materials and methods.** The retrospective analysis of clinical, anamnestic, laboratory, instrumental data of 46 children who died from infectious diseases during the period from December 2009 to November 2019 was carried out, of which 26 patients had pneumonia at autopsy. The etiology of pneumonia was determined in vivo and postmortem using cultural, molecular genetic, serological methods and immunohistochemical examination of lung tissue. Pneumonia was classified into primary and secondary.

**Results.** In patients with pneumonia in the structure of generalized infections (n=26) secondary forms prevailed (septic – 14 cases, ventilator-associated (VAP) – 5, aspiration – 2); primary pneumonia was detected in 5 children. Clinical polymorphism and frequent absence of typical symptoms of pneumonia (cough, shortness of breath, auscultatory and percussion changes) were shown, that led to intravital underdiagnosis of pneumonia in 31 % of patients. The probable etiology of pneumonia was detected in vivo and postmortem in 58 % and 98 % of cases respectively. *S. pneumoniae* (40 %) and *H. influenzae type b* (40 %) were main pathogens in primary pneumonia, *N. meningitidis* (36 %) and *S. pneumoniae* (29 %) – in septic pneumonia, commensals of naso- and oropharynx (*S. salivarius*) – in aspiration pneumonia, nosocomial bacteria (*S. aureus* and coagulase-negative staphylococci) – in VAP. In children with HIV infection, pneumonia was associated with opportunistic pathogens (*P. jirovecii*, *C. neoformans*). In 87 % of cases polymicrobial associations were found in lower airways, that makes it difficult to identify the main causative agent of pneumonia.

**Conclusions.** Most of symptoms of pediatric pneumonia in the structure of generalized infections are nonspecific. Post-mortem study improves the etiological verification of pneumonia and allow to suggest the most pathogenetically and thanatogenetically significant pathogen.

*Заключение. Большинство синдромов и симптомов у детей с пневмонией на фоне генерализованных инфекций неспецифичны. Посмертное исследование аутопсийного материала улучшает этиологическую верификацию пневмонии у детей, позволяя предположить наиболее патогенетически и танатогенетически значимый возбудитель в случаях сочетанного поражения лёгких.*

**Ключевые слова:** дети, инфекции, летальный исход, аутопсия, пневмония, этиология.

## Введение

Пневмония является острым инфекционным заболеванием различной этиологии, характеризующимся поражением паренхимы легких с наличием внутриаальвеолярного экссудата. До настоящего времени сохраняются стабильно высокие показатели заболеваемости пневмонией, особенно у детей. Так, по данным мировой статистики за 2020 г., пневмония занимает первое место в структуре смертности детей от инфекционных заболеваний [1]. На протяжении XX в. было предложено множество классификаций пневмонии, однако ни одна из них в полной мере не описывала логическую структуру и разнообразие данной нозологии. В классификациях пневмонии отечественных авторов (Н.С. Молчанов (1962), О.В. Коровина (1978), Е.В. Гембицкий (1983)), использовавшихся до 1995 г., с учетом патогенеза выделяли первичные и вторичные пневмонии. Первичной считалась пневмония, возникающая как самостоятельное заболевание у ребенка со здоровыми прежде органами дыхания, при отсутствии заболеваний других органов и систем, приведших к пневмонии или способствующих ее возникновению; вторичной — пневмония, развивающаяся как осложнение инфекционных заболеваний с поражением различных органов или обусловленных ими медицинских манипуляций [2]. В настоящее время в клинической практике общепринята классификация пневмонии по условиям возникновения на внебольничную (возникшую вне стационара или в первые 48 ч с момента госпитализации) и госпитальную (нозокомиальную, возникшую через 48 ч после госпитализации у пациента, незаинтубированного на момент поступления) [3]. Первичная пневмония у детей чаще является внебольничной, вторичная — преимущественно нозокомиальной, однако в структуре генерализованных инфекционных заболеваний возможно развитие вторичной пневмонии как внебольничной. Существует мнение, что исключение из современных классификаций понятия о «первичных» и «вторичных» пневмониях затрудняет диагностику пневмонии в структуре генерализованных инфекционных заболеваний [2]. Оптимальной представляется этиологическая классификация пневмонии, однако ее

**Keywords:** children, infections, death, autopsy, pneumonia, etiology.

использование ограничивается невозможностью выявить возбудителя заболевания в 50–70% случаев [4]. Этому способствуют инвазивность прижизненного получения репрезентативных образцов из нижних дыхательных путей, недостаточная информативность широко применяемых методов лабораторной диагностики (полимеразной цепной реакции — ПЦР; бактериологического; серологического) и сложность оценки роли обнаруженных микроорганизмов, которые могут являться как истинными этиологическими факторами инфекционного поражения легких, так и представителями комменсальной микробиоты. Вследствие этого этиология пневмонии у детей до настоящего времени остается изученной недостаточно [5]. В случае неблагоприятного исхода инфекционного заболевания актуальным является анализ аутопсийного материала непосредственно из очага воспаления. Наиболее полное представление о механизмах развития пневмонии, в том числе роли инфекционного агента и факторов местного иммунитета макроорганизма, патогеноспецифичности патоморфологических изменений в легких при пневмонии различной этиологии, было разработано отечественной школой профессоров В.Д. Цинзерлинга, А.В. Цинзерлинга и В.А. Цинзерлинга [6]. Современные методы постмортального исследования (культуральный, молекулярно-биологический, иммуногистоцитохимический) позволяют более полно характеризовать развивающиеся патологические изменения, а также повышают этиологическую верификацию пневмоний. Это позволяет ретроспективно проводить клинко-этиологические параллели, выявлять факторы риска неблагоприятных исходов, разрабатывать алгоритмы этиологической диагностики и совершенствовать подходы к этиотропной терапии пневмонии.

**Цель исследования** — изучить клинко-этиологические особенности пневмонии у детей с неблагоприятным исходом инфекционных заболеваний.

## Материалы и методы исследования

На базе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней проведен ретроспективный анализ медицинской документации 46 детей,

умерших от инфекционных заболеваний в период с 12.2009 г. по 11.2019 г.; из них у 26 пациентов посмертным патолого-анатомическим исследованием установлена пневмония, при этом ее прижизненная регистрация имела место у 18 больных. Все больные получали лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в связи с тяжестью состояния. Критериями формирования групп исследования являлись характер преобладающих патологических изменений в легких, имеющих первичный характер (пневмония является нозологической формой) или вторичный характер (пневмония является проявлением генерализованного инфекционного заболевания или его осложнением). В нашем исследовании встречались следующие формы вторичных пневмоний: вторичные гематогенные или септические (критерии – первичное течение сепсиса и отсутствие предшествующего синдрома аспирации), аспирационные (критерии – доказанный синдром аспирации, отсутствие первичного септического процесса, отсутствие инвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) более 48 ч) и вентилятор-ассоциированные (ВАП; критерии – развитие пневмонии через 48 ч и более после начала инвазивной ИВЛ).

При анализе историй болезни оценивались анамнестические данные (наличие сопутствующих заболеваний, вакцинальный статус, анамнез болезни), результаты ежедневного физикального, инструментального (рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях, УЗИ органов брюшной полости и почек, пульсоксиметрия, термометрия в подмышечных ямках) обследований, заключение врача-оториноларинголога.

Этиология заболевания прижизненно определялась с использованием нескольких методов: 1) молекулярно-генетический: исследование мазков из носоглотки на нуклеиновые кислоты (НК) респираторных вирусов при наличии катаральных изменений со стороны дыхательных путей (вирусы гриппа А и В, парагриппа 1–4 типов, респираторно-синцитиальные вирусы (РСВ), метапневмовирусы, сезонные коронавирусы, аденовирусы, бокавирусы, риновирусы) методом ПЦР (тест-система «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL», ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия); исследование объединенных мазков из носа и ротоглотки на НК *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* методом ПЦР (тест-система «АмплиСенс® *Mycoplasma pneumoniae*/*Chlamydomphila pneumoniae*-FL», ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора); исследование крови методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме «реального времени» ДНК *N. meningitidis*, *H. influenzae* и *S. pneumoniae* («АмплиСенс® *N. meningitidis*/*H. influenzae*/*S. Pneumoniae*-FL», ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора);

исследование кала на возбудители кишечных инфекций методом ПЦР при наличии диспепсии (разжижения стула, рвоты, болей в животе), тест-системой идентифицировались роды *Shigella*, *Salmonella*, *Campilobacter*, диареогенные эшерихии, ротавирус группы А, норовирусы 2 генотипа, астровирусы, аденовирусы группы F; 2) серологический: обнаружение специфических антител класса IgM и IgG к *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) (*Mycoplasma pneumoniae*-IgM-ИФА-БЕСТ, *Mycoplasma pneumoniae*-IgG-ИФА-БЕСТ, *Chlamydomphila pneumoniae*-IgM-ИФА-БЕСТ, *Chlamydomphila pneumoniae*-IgG-ИФА-БЕСТ, АО «Вектор-Бест»); 3) бактериологический: посевы крови с использованием автоматического бактериологического анализатора культур крови BACT/ALERT 3D (ООО «биоМерье Рус»), посевы отделяемого носо- и ротоглотки, мокроты (при наличии продуктивного кашля у детей старше 5 лет), крови, плевральной жидкости (при плеврите), кала.

Этиология заболевания посмертно определялась с использованием нескольких методов: 1) светоптическая микроскопия аутопсийного материала; 2) цитологическое исследование мазков из верхних и нижних дыхательных путей; 3) иммуногистохимическое исследование ткани легких с целью выявления экспрессии антигенов возбудителей инфекционных заболеваний; 4) бактериологические посевы образцов из носа и ротоглотки, легких, крови на флору; 5) молекулярно-генетический метод: обнаружение патогенов в ткани легких, крови методом ПЦР. Для иммуногистохимического исследования использовали антитела к аденовирусам (клон M58 + M73, Diagnostic BioSystems, США), респираторно-синцитиальному вирусу (PCV; клон RSV3132(B023), GeneTex, США), вирусам гриппа А (GeneTex, США), цитомегаловирусу (ЦМВ; клон CCH2 + DDG9, DAKO, Дания), вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ; клон CS1 + CS2 + CS3 + CS4, Thermo, США), вирусам простого герпеса (ВПГ) 1 и 2 типов (Diagnostic BioSystems, США), *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* и аппарат для иммуногистохимических исследований Autostainer A360 (Thermo, США). Для учета результатов иммуногистохимических реакций использовали микроскоп Axio Imager A2 (Zeiss, Германия).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7 for Windows для расчета средних величин, стандартного отклонения (для количественных данных с нормальным распределением) и медианы, интерквартильного размаха (для количественных данных с отличным от нормального распределением). Проверка количественных данных на нормальность

распределения проводилась с помощью визуального анализа гистограммы и расчетов критерия Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса и критерия Шапиро — Уилка. Достоверность различий между признаками в независимых группах оценивалась с помощью критерия Манна — Уитни (для 2 групп количественных данных с отличным от нормального распределением или порядковых данных), критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса (для 2 групп качественных данных, сила связи оценивалась с помощью критерия  $\phi$ ), критерия Краскелла — Уоллиса (для нескольких групп количественных данных с отличным от нормального распределением или порядковых данных). Достоверность различий между признаками в зависимых группах оценивалась с помощью критерия Уилкоксона (для 2 групп количественных данных с отличным от нормального распределением или порядковых данных).

### Результаты исследования

Анализ медицинских карт выявил структуру патолого-анатомических диагнозов всех погибших пациентов ( $n = 46$ ): менингококковая инфекция — 18 пациентов (40%); пневмококковая инфекция — 12 (26%); вирусная или вирусно-бактериальная инфекция — 10 (22%); ВИЧ-инфекция (СПИД) — 3 (6%); инфекция, вызванная *H. influenzae* типа *b*, — 3 (6%). Инфекции, предотвращаемые вакцинопрофилактикой, явились причиной смерти у 33 детей (72%). Лишь 1 ребенок был вакцинирован против *H. influenzae* типа *b*, 1 ребенок — против *H. influenzae* типа *b* и *S. pneumoniae*, привитых против *N. meningitidis* не было.

Характеристика детей с подтвержденной пневмонией в зависимости от ее характера, сроков их поступления в стационар от начала заболевания и длительности госпитализации до летального исхода представлена в таблице 1.

Преобладали вторичные пневмонии ( $n = 21$ ), которые наиболее часто имели гематогенное про-

исхождение при сепсисе ( $n = 14$ ); реже наблюдались вторичные ВАП ( $n = 5$ ) и аспирационные пневмонии ( $n = 2$ ). Первичные пневмонии, с клинических проявлений которых началось заболевание по данным анамнеза, были диагностированы у 5 детей — у всех отмечалось негладкое течение пневмонии с развитием осложнений (дыхательная недостаточность (ДН), септический шок). Во всех случаях септических пневмоний прижизненно был диагностирован сепсис, течение которого обуславливало тяжесть состояния пациентов и последующий летальный исход, а пневмония являлась дополнительной «находкой» при комплексном обследовании больного в условиях ОРИТ или постмортальном исследовании. У детей с гематогенными пневмониями ( $n = 14$ ) прижизненно выявлена следующая этиологическая структура сепсиса: *N. meningitidis* — 5 пациентов, *S. pneumoniae* — 4, *C. neoformans* (на фоне ВИЧ-инфекции) — 1, неуточненный возбудитель — 4. Аспирационные пневмонии ( $n = 2$ ) развивались на фоне органического поражения центральной нервной системы; в 1 случае был диагностирован порок развития (мультикистозная энцефаломалиция с образованием гигантских кистозных полостей в веществе больших полушарий головного мозга), в другом — обширные зоны некроза белого вещества головного мозга вследствие герпетического менингоэнцефалита, ассоциированного с вирусом герпеса человека 6 (ВГЧ-6). ВАП ( $n = 5$ ) развивались у пациентов с длительным течением нейтроинфекций (продуктивный менингит/некротизирующий менингоэнцефалит), вызванных ВПГ1, 2 ( $n = 3$ ), ЦМВ ( $n = 1$ ) и вирусом ветряной оспы (ВВЗ,  $n = 1$ ).

Большинство умерших детей были раннего возраста, медиана составила 1 (0,4–6,4) год. Дети с первичной пневмонией были старше пациентов со вторичными пневмониями (Ме — 3,4 года и 11 мес. соответственно). Не выявлено значимых

Таблица 1

Характеристика групп пациентов в зависимости от характера пневмонии

| Группы пациентов по характеру пневмонии | n  | Мальчики/девочки | Ме/Q1–Q3*<br>возраста (лет) | Медиана/Q1–Q3<br>дня поступления в<br>стационар | Ме/Q1–Q3<br>длительности<br>госпитализации (сут) | Клинический<br>диагноз<br>«Пневмония»,<br>n (%) |
|-----------------------------------------|----|------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Всего                                   | 26 | 1:1,6            | 1(0,4–6,4)                  | 2(1–10)                                         | 3,5(1–21)                                        | 18                                              |
| Первичные                               | 5  | 1:4              | 3,4(0,8–8,2)                | 1(1–4)                                          | 1(0–1)                                           | 4                                               |
| Вторичные — всего                       | 21 | 1:1,3            | 0,9(0,4–3,5)                | 2(1–10)                                         | 7(1–23)                                          | 14                                              |
| Из них:<br>септические                  | 14 | 1:1,3            | 1(0,4–6,5)                  | 2(1–10)                                         | 2(1–14)                                          | 9                                               |
| аспираторные                            | 2  | 0:2              | 1(0,8–1,2)                  | 5(1–9)                                          | 5(3–7)                                           | 1                                               |
| ВАП                                     | 5  | 1,5:1            | 0,4(0,2–1,4)                | 2(1–10)                                         | 36(23–42)                                        | 4                                               |

\* — медиана, интерквартильный размах.

отличий в сроках поступления в стационар от начала заболевания между группами пациентов, все дети с летальным исходом поступали на 1–4-й дни болезни, что отражало остроту и тяжесть дебюта заболевания. При анализе длительности госпитализации выявлено существенно большее количество дней до летального исхода у детей с ВАП по сравнению с другими группами больных. Это закономерно объясняется вторичным характером ВАП у больных нейроинфекциями с подострым прогрессирующим течением, вызванными ВПГ1, 2 ( $n=3$ ), ЦМВ ( $n=1$ ) и ВВЗ ( $n=1$ ). Разница в сроках госпитализации в других группах больных была статистически незначимой. По результатам патолого-анатомического вскрытия в 31% ( $n=8$ ) случаев установлена прижизненная гиподиагностика пневмонии.

Основные клинические синдромы и симптомы у умерших от генерализованных инфекционных заболеваний больных в зависимости от наличия пневмонии представлены на рисунке.

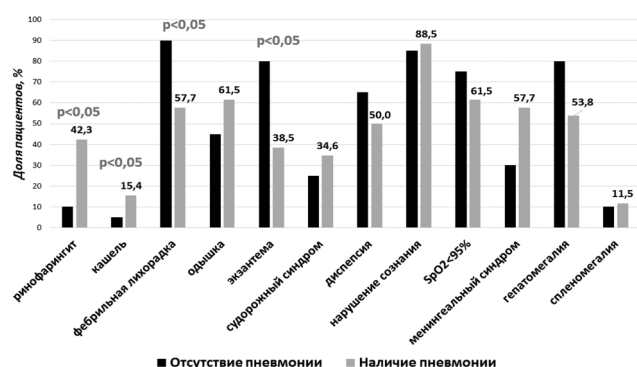


Рис. Клинические синдромы и симптомы у умерших больных в зависимости от наличия пневмонии

Больные генерализованными инфекционными заболеваниями характеризовались полиорганностью поражений и многообразием клинических проявлений. Выявлено, что у пациентов с доказанной при жизни и/или постмортально пневмонией достоверно чаще ( $p=0,03$ ) выявляли катаральные симптомы, в том числе ринофарингит (у 42,3%) и кашель (у 15,4%); достоверно реже — фебрильную лихорадку ( $p=0,03$ ) и синдром экзантемы ( $p=0,0012$ ). Ринофарингит значительно чаще встречался в группе первичной пневмонии (100%) по сравнению с вторичными (28%) формами,  $p=0,005$ , критерий  $\phi=0,59$  (сила взаимосвязи относительно сильная). По характеру воспаления преобладал катаральный ринофарингит с серозно-слизистым отделяемым (88%), гнойный экссудат отмечался у 12% детей. Кашель достоверно чаще встречался у детей с первичной пневмонией (60%) по сравнению со вторичными пневмониями (5%),  $p=0,017$ , критерий  $\phi=0,6$  — взаимосвязь сильная.

Преобладали нечастый сухой (60%) и малопродуктивный (40%) типы кашля. Чувствительность и специфичность наличия кашля в диагностике пневмонии у детей в тяжелом состоянии составили 15% и 95% соответственно.

Явления дыхательной недостаточности (одышка, сниженные показатели сатурации крови кислородом с  $SpO_2 < 95\%$ ) наблюдались у половины всех больных вне зависимости от наличия и характера пневмонии. При пневмонии преобладала одышка смешанного типа (80%), у 20% детей отмечалась экспираторная одышка вследствие сопутствующего синдрома бронхиальной обструкции. При аускультации у большинства детей (74%) был диагностирован синдром острого бронхита, который включал в себя жесткое дыхание и разнокалиберные хрипы в легких без синдрома локальных изменений. У 12% больных отмечался синдром локальных изменений в легких (локальные ослабления дыхания и/или выслушивание дополнительных патологических шумов и/или притупление перкуторного тона). Не обнаружено достоверных различий результатов перкуссии и аускультации у детей в зависимости от наличия пневмонии. Чувствительность и специфичность аускультации в выявлении синдрома локальных изменений в легких при пневмонии составили 26% и 80% соответственно, перкуссии — 19% и 90% соответственно.

Прижизненная этиологическая диагностика у детей с пневмонией на фоне тяжелых генерализованных инфекционных заболеваний с летальным исходом позволила идентифицировать предполагаемых возбудителей бактериальных инфекций у 15 пациентов (58%). В данной когорте больных бактериологическое исследование крови и мокроты выявило наличие типичных бактериальных возбудителей пневмонии в 6 случаях (*S. pneumoniae* — 4, *K. pneumoniae* — 1, *H. influenzae* типа b — 1); у 5 детей пневмония развивалась в структуре менингококкового сепсиса; в 1 случае на фоне ВИЧ-инфекции была диагностирована криптококковая пневмония; в 2 случаях обнаружены нозокомиальные полирезистентные бактерии (у ребенка с септической пневмонией на фоне ВИЧ-инфекции — *S. maltophilia*, у пациента с ВАП — *K. oxytoca*); у 1 ребенка с аспирационной пневмонией выявлена *E. coli*. У данных пациентов посмертное бактериологическое исследование ткани легких позволило уточнить этиологию пневмонии у 1 ребенка с первичной пневмонией (прижизненно в мокроте идентифицирован *S. aureus*, постмортально — *S. pneumoniae*) и в 1 случае аспирационной пневмонии (прижизненно в мокроте выявлена *E. coli*, постмортально — *S. salivarius* + *K. pneumoniae*), у остальных из нижних дыхательных путей выделялась условно-патогенная микрофлора. У детей с прижизненно установленной ве-

роятной этиологией пневмонии при иммуногистохимическом исследовании патоген идентифицирован в 4 случаях. У ребенка с пневмококковой инфекцией в альвеолах обнаружены антигены РСВ, что могло свидетельствовать о присоединении вторичной бактериальной инфекции на фоне течения первичной РС-вирусной пневмонии. У 1 пациента с ВИЧ-инфекцией было доказано течение пневмоцистной пневмонии. У 2 детей в альвеолах методом иммуногистохимии обнаружена *C. pneumoniae*, что дополнило представление об этиопатогенезе пневмонии.

Пневмония неуточненной этиологии прижизненно зафиксирована у 11 пациентов, из них у 10 посмертное бактериологическое исследование ткани легких позволило обнаружить диагностически значимые микроорганизмы, повысив общую этиологическую верификацию заболевания до 98%. В 2 случаях у детей с первичной и вторичной септической пневмониями выявлен *S. pneumoniae*. У 1 ребенка с прижизненно неуточненной септической пневмонией на фоне ВИЧ-инфекции была диагностирована пневмоцистная пневмония. В случае аспирационной пневмонии выделен *S. salivarius* — облигатный представитель ротоглотки у человека. У 2 пациентов с ВАП в ткани легких идентифицированы коагулазо-отрицательные стафилококки

(*S. hominis* + *S. epidermidis*). В 2 случаях неуточненной ВАП идентифицированы полирезистентная *E. coli* и *S. aureus*. У пациента с первичной пневмонией при бактериоскопии была выявлена неуточненная грамотрицательная флора. Один случай ВАП остался неverified. Посмертная иммуногистохимическая микроскопия аутопатов легких позволила уточнить этиологию пневмонии у 3 из 11 детей (27%) с прижизненно неverified возбудителем заболевания. У ребенка 2 месяцев с первичной пневмонией, вероятно, вызванной грамотрицательными палочками, в альвеолах были обнаружены антигены РСВ, что доказало этиологию заболевания; культуральное выявление неуточненной грамотрицательной флоры в нижних дыхательных путях в данном случае могло быть связано с контаминацией аутопсийного материала. В случае пневмоцистной пневмонии в альвеолах была дополнительно обнаружена *C. pneumoniae*. У пациента с ВАП, ассоциированной, вероятно, с *S. aureus*, в ткани легких была выявлена экспрессия антигенов *M. pneumoniae*. В 4 случаях ВАП методом иммуногистохимии в альвеолах были обнаружены антигены герпес-вирусов (ВПГ1, 2 — 3, ЦМВ — 1).

Спектр обнаруженных микроорганизмов в зависимости от патогенетического варианта пневмонии представлен в таблице 2.

Таблица 2

### Спектр микроорганизмов, выделенных у детей с пневмонией на фоне генерализованных инфекций с летальным исходом

| Группы пациентов по характеру пневмонии | n  | Прижизненное                                                                                                                                                                                                                                                                                    | n                                                                  | Посмертное                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                          |                                                                       |                       |
|-----------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|                                         |    | Культуральное и/или ПЦР                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                    | Культуральное и/или ПЦР                                                                                                                                                                                                                                                        | n                                                        | Иммуногистохимическое                                                 | n                     |
| Первичные                               | 5  | <i>H. influenzae</i> mun B<br><i>S. aureus</i><br><i>K. pneumoniae</i><br>Риновирус                                                                                                                                                                                                             | 1<br>1<br>1<br>1                                                   | <i>S. pneumoniae</i><br><i>H. influenzae</i> типа b<br><i>S. aureus</i><br><i>E. coli</i><br><i>S. salivarius</i><br><i>Candida</i> spp.                                                                                                                                       | 2<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1                               | PCB                                                                   | 1                     |
| Вторичные септические                   | 14 | <i>S. pneumoniae</i><br><i>N. meningitidis</i><br><i>S. aureus</i><br><i>M. catarrhalis</i><br><i>Candida</i> spp.<br><i>P. aeruginosa</i><br><i>S. maltophilia</i><br><i>E. faecalis</i><br><i>K. oxytoca</i><br><i>C. neoformans</i> *<br><i>S. maltophilia</i> *<br>ЦМВ<br>ВЭБ<br>Аденовирус | 4<br>5<br>1<br>2<br>5<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1 | <i>S. aureus</i><br><i>N. meningitidis</i><br><i>K. pneumoniae</i><br><i>M. catarrhalis</i><br><i>P. aeruginosa</i><br><i>Candida</i> spp.<br><i>E. coli</i><br><i>E. cobei</i><br><i>H. alvei</i><br><i>S. epidermidis</i><br><i>S. haemolyticus</i><br><i>P. jirovecii</i> * | 2<br>1<br>2<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>2<br>1<br>1 | <i>C. pneumoniae</i><br><i>P. jirovecii</i> *<br>ВЭБ<br>PCB<br>ВПГ1,2 | 2<br>1<br>1<br>5<br>1 |
| Аспирационные                           | 2  | <i>S. aureus</i><br><i>E. coli</i><br>ВГЧ6<br>ЦМВ                                                                                                                                                                                                                                               | 1<br>1<br>1<br>1                                                   | <i>K. pneumoniae</i><br><i>E. galinarum</i><br><i>S. salivarius</i>                                                                                                                                                                                                            | 1<br>1<br>2                                              | <i>C. pneumoniae</i><br>ЦМВ<br>ВЭБ                                    | 1<br>1<br>1           |

| Группы пациентов по характеру пневмонии | n | Прижизненное            | n | Постмортальное            |   |                       |   |
|-----------------------------------------|---|-------------------------|---|---------------------------|---|-----------------------|---|
|                                         |   | Культуральное и/или ПЦР |   | Культуральное и/или ПЦР   | n | Иммуногистохимическое | n |
| ВАП                                     | 5 | <i>K. oxytoca</i>       | 1 | <i>S. aureus</i>          | 2 | <i>M. pneumoniae</i>  | 1 |
|                                         |   | <i>Candida spp.</i>     | 2 | <i>P. aeruginosa</i>      | 1 | ВПГ1,2                | 2 |
|                                         |   | ВПГ1,2                  | 3 | <i>Candida spp.</i>       | 2 |                       |   |
|                                         |   | ЦМВ                     | 1 | <i>Acinetobacter spp.</i> | 1 |                       |   |
|                                         |   | ВВЗ                     | 1 | <i>S. epidermidis</i>     |   |                       |   |
|                                         |   |                         |   | <i>S. hominis</i>         | 2 |                       |   |
|                                         |   |                         |   |                           | 2 |                       |   |

\* — пациенты с ВИЧ-инфекцией

В 87% случаев (n=23) в нижних дыхательных путях обнаруживались полимикробные ассоциации, частота изолированного выделения патогенов составила всего 13%. У 30% детей (n=8) в нижних дыхательных путях были идентифицированы дрожжеподобные грибы рода *Candida* (*C. albicans* — 6 детей, *C. tropicalis* — 2 ребенка); патогены выявлялись только в составе полимикробных ассоциаций с бактериальной флорой, чаще в группе вторичных пневмоний.

### Обсуждение

Проведенный ретроспективный анализ медицинских карт пациентов больных острыми генерализованными инфекционными заболеваниями с неблагоприятным исходом показал, что выявленная постмортально у 56,5% детей пневмония при жизни не была диагностирована в 31% случаев. Это согласуется с литературными данными: M. Bates et al. (2016) на примере аутопсии у 121 ребенка с респираторными инфекциями выявили прижизненную гиподиагностику пневмонии в 69% случаев [7]. Гиподиагностика пневмонии у детей, больных тяжелыми генерализованными инфекционными заболеваниями, объясняется несколькими причинами. Во-первых, большая часть пациентов со вторичными пневмониями были детьми раннего возраста, у которых клиническая диагностика пневмонии затруднена в связи с возрастными особенностями: преобладание неспецифических симптомов пневмонии (лихорадка, нарушение дыхания, судороги, потеря аппетита), часто — слабый кашлевой рефлекс, поверхностное дыхание при тахипноэ, невозможность форсированного дыхания, что затрудняет обнаружение физикального синдрома локальных изменений. Во-вторых, сложности иммобилизации пациентов раннего возраста и частое проведение рентгенографии органов грудной клетки в положении лежа (в связи с тяжестью состояния) затрудняют интерпретацию рентгенограмм; возрастные особенности рентгенограмм у детей (большое количество очаговоподобных теней из-за ортоградного изображения сосудов, перекрытие средостением корней легких

и др.) усложняют выявление пневмонической инфильтрации в легких. Также в случаях вторичной пневмонии наиболее часто отмечалась бронхопневмония с небольшими очагами поражения легочной ткани, что затрудняло ее клинико-инструментальное обнаружение [8].

Проведенное нами исследование показало, что отсутствие кашля у больных в тяжелом состоянии не позволяет прекратить диагностический поиск пневмонии, поскольку данный симптом отсутствовал у 85% больных с подтвержденной на аутопсии пневмонией.

Обнаруженная неспецифичность признаков дыхательной недостаточности как компенсаторной реакции у детей в тяжелом состоянии отражает закономерное развитие типовых патологических процессов (лихорадка, гиперэргическое воспаление, гипоксия) независимо от нозологии и этиологии инфекционного процесса [9]. Основными причинами дыхательных расстройств у детей без пневмонии являлись шок с генерализованной гипоперфузией тканей, развитием циркуляторной гипоксии и застоем в малом круге кровообращения при правожелудочковой сердечной недостаточности в структуре сепсиса.

Установленная низкая чувствительность общепринятых физикальных методов выявления пневмонии (аускультации и перкуссии), возможно, обусловлена развитием участков гиповентиляции легочной ткани из-за нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения при сепсисе, гиповолемии малого круга кровообращения, при синдроме полиорганной недостаточности, а также дискоординации работы дыхательных мышц (при выраженной интоксикации, гипоксии, нейроинфекциях) и др. [10].

Прижизненно вероятный возбудитель пневмонии был выявлен в 57% случаев, что согласуется с данными большинства литературных источников о частоте этиологической диагностики пневмонии [4, 8]. В случаях неблагоприятного исхода заболевания особое значение имеет посмертальное исследование ткани легких с использованием традиционных микробиологических методик [11],

с помощью которых вероятная этиология пневмонии была установлена в 25 из 26 случаев.

Показана высокая частота обнаружения в легких полимикробных ассоциаций, что подтверждается данными литературы: в работе М. Bates et al. (2016) частота выявления нескольких патогенов в легочной паренхиме достигала 48% [7]. Данный феномен позволяет по-новому взглянуть на этиопатогенез пневмонии с позиций респираторной микробиоты. Предложена концепция «микробиота как патоген», в которой определяющими «поведение» микробиоты являются сложные микробные взаимодействия, а участие различных непатогенных микроорганизмов не менее значимо по сравнению с ролью типичных респираторных патогенов [12].

Важной проблемой этиологической диагностики пневмонии остается сложность дифференцировки микробной контаминации аутопсийного материала от выявления истинного возбудителя. В этих случаях иммуногистохимический метод исследования с визуализацией антигенов возбудителей инфекционных заболеваний в легочной ткани позволяет предположить наиболее патогенетически и танатогенетически значимый возбудитель пневмонии.

У детей с подтвержденной пневмонией на фоне генерализованных заболеваний обращает на себя внимание редкость выделения из легких типичных возбудителей: *S. pneumoniae* (n=4) и *H. influenzae* типа b (n=2). Также отмечена низкая частота обнаружения *N. meningitidis* в легких при менингококковом сепсисе, что может быть связано с проводимой антибактериальной терапией, а также с чувствительностью данных бактерий к низким температурам при хранении тела до патолого-анатомического вскрытия. У всех детей с ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД (n=3) диагностированы оппортунистические заболевания — пневмоцистная (n=2) и криптококковая (n=1) пневмонии, которые явились причиной смерти. При аспирационных пневмониях в очаге воспаления выявлялись комменсалы верхних дыхательных путей (*S. salivarius*, *K. pneumoniae*), идентификация которых закономерно отражает патогенетическое значение синдрома микроаспирации у данных пациентов [13]. Вероятно, имеется недооценка роли оральных стрептококков в развитии пневмонии у детей. G. Garc a-Elorriaga et al. (2015) обнаружили *S. mitis* и *S. oralis* бактериологическим методом в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у 12% детей с внебольничной пневмонией [14]. К. Akata et al. (2016) методом секвенирования 16S-субъединицы рибосомальной РНК выявили оральные стрептококки в нижних дыхательных путях у 31% пациентов с наличием аспирации [15].

Особый микробиологический пейзаж был отмечен у детей с ВАП, в котором преобладали

микроорганизмы с высокой способностью к биопленкообразованию — *S. aureus* и коагулазо-отрицательные стафилококки (60%), энтеробактерии (*K. oxytoca*, *P. aeruginosa*), *A. baumannii* (20%). Данные патогены как частые представители нозокомиальной флоры отделений реанимации обладают высокой адгезивной способностью к имплантируемым устройствам и могут колонизировать эндотрахеальную трубку с последующим проникновением в нижние дыхательные пути [16, 17].

Показана высокая частота (30%) выявления грибов *Candida spp.* в нижних отделах респираторного тракта у детей с пневмонией. Вопрос об этиологической роли данных патогенов в развитии легочной инфекции является дискуссионным даже при их обнаружении в нижних дыхательных путях, поскольку врожденный иммунитет у человека делает его практически невосприимчивым к микотической инфекции [18]. В нашем исследовании установлено патогенетическое значение *Candida spp.* в 1 случае аспирационной пневмонии, что подтверждалось гистопатологическими признаками инвазии (наличие псевдомицелия в образцах ткани легкого).

Обращает на себя внимание редкость выявления типичных возбудителей вирусной пневмонии у детей (РСВ — 2 пациента, аденовирус — 1), что связано с преобладанием в исследовании вторичных форм заболевания. При этом достаточно часто в ткани легких выявляли антигены герпес-вирусов (ВПГ1, 2, ЦМВ), для которых описана способность вызывать оппортунистические легочные инфекции у пациентов с патологией клеточного иммунитета [19]. Герпес-вирусы выявлялись в составе полимикробных ассоциаций у больных с вторичной пневмонией, что, вероятно, отражает развитие вторичного иммунодефицитного состояния и реактивацию герпес-вирусов при тяжелых генерализованных инфекциях.

### Заключение

В структуре пневмоний у детей с летальным исходом от инфекционных заболеваний преобладали вторичные гематогенные пневмонии у детей с сепсисом (54%); первичные составили 19%. Прижизненная гиподиагностика пневмонии у 31% больных обусловлена особенностями клинической картины пневмонии в структуре генерализованных инфекционных заболеваний, в том числе частым отсутствием кашля и типичных физикальных изменений в легких. Исследование аутопсийного материала в случае неблагоприятного исхода заболевания повышало частоту этиологической диагностики пневмонии до 98% и позволяло предположить наиболее патогенетически значимый микроорганизм. При тяжелой первичной пневмонии основными возбудителями заболевания являлись *S. pneumoniae*

(40%) и *H. influenzae* типа *b* (40%). В этиологической структуре септических пневмоний преобладали *N. meningitidis* (36%) и *S. pneumoniae* (29%). Для аспирационных пневмоний было характерно выявление в очаге воспаления комменсальных микроорганизмов носо- и ротоглотки, особенно *S. salivarius*. Основными этиопатогенами вентилятор-ассоциированных пневмоний являлись представители нозокомиальной флоры отделений реанимации (*S. aureus*, коагулазоотрицательные стафилококки, *P. aeruginosa* и др.). Частое обнаружение в легких полимикробных ассоциаций (87%) затрудняет поиск истинного возбудителя пневмонии, в связи с чем необходим комплексный анализ результатов прижизненных и постмортальных исследований в случае летального исхода. Отсутствие вакцинации является фактором риска смертности от генерализованных инфекций.

#### Литература

- Levels & Trends in Child Mortality. Report 2020. Estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation [Internet]. United Nations Children's Fund; c2020 [cited 2022 Jul 21]. Available from: <https://data.unicef.org/topic/child-health/pneumonia/>
- Ковалева, Л.И. Актуальность термина «Вторичная пневмония» в современной классификации / Л.И. Ковалева, Ю.В. Кулаков // Бюл. физ. и пат. дых. — 2004, № 16. — С. 47–51.
- Пневмония (внебольничная) у детей: Клинические рекомендации [Internet]. Союз педиатров России, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии; 2022 [cited 2022 Jul 24]. Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714_1)
- Таточенко, В.К. Внебольничные пневмонии у детей — проблемы и решения / В.К. Таточенко // Рос. Вестн. перинатол. и педиатр. — 2021. — Т. 66, №1. — С. 9–21.
- Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet*. 2019 Aug;394(10200):757-79.
- Zinserling VA. Infectious Pathology of the Respiratory Tract. Cham: Springer; 2021. 259 p.
- Bates M, Shibemba A, Mudenda V, et al. Burden of respiratory tract infections at post mortem in Zambian children. *BMC Med*. 2016 Jul;14:99.
- Педиатрия по Нельсону: в 5 т.: пер. с англ. Т.4. / под ред. А.А. Баранова. — М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. — 1112 с.
- Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии: учеб. пособие для студентов медвузов / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — 624 с.
- Gyawali B, Ramakrishna K, Dharmoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med*. 2019 Mar;7:2050312119835043.
- Turner GD, Bunthi C, Wonodi CB, et al. The role of post-mortem studies in pneumonia etiology research. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(Suppl 2):165-71.
- Santacroce L, Charitos IA, Ballini A, et al. The Human Respiratory System and its Microbiome at a Glimpse. *Biology (Basel)*. 2020 Oct;9(10):318.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep;63(5):e61-e111.
- García-Elorriaga G, Palma-Alaniz L, García-Bolaños C, et al. Microbiología de lavado broncoalveolar en lactantes con neumonía bacteriana adquirida en la comunidad de mala evolución. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015 Sep-Oct;72(5):307-12.
- Akata K, Yatera K, Yamasaki K, et al. The significance of oral streptococci in patients with pneumonia with risk factors for aspiration: the bacterial floral analysis of 16S ribosomal RNA gene using bronchoalveolar lavage fluid. *BMC Pulm Med*. 2016 May;16(1):79.
- Lee CR, Lee JH, Park M, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Mar;7:55.
- Shi MM, Monsel A, Rouby JJ, Xu YP, Zhu YG, Qu JM. Inoculation Pneumonia Caused by Coagulase Negative *Staphylococcus*. *Front Microbiol*. 2019 Oct 4;10:2198.
- Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / под ред. Б.Р. Гельфанда. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. — 176 с.
- Restrepo-Gualteros SM, Jaramillo-Barberi LE, Gonzalez-Santos M, et al. Characterization of cytomegalovirus lung infection in non-HIV infected children. *Viruses*. 2014 May;6(5):2038-51.

#### References

- Levels & Trends in Child Mortality. Report 2020. Estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation [Internet]. United Nations Children's Fund; 2020 [cited 2022 Jul 21]. Available from: <https://data.unicef.org/topic/child-health/pneumonia/>
- Kovaleva L.I., Kulakov YU.V. Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya. 2004;16:47–51 (in Russian).
- The Union of Pediatricians of Russia, The Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Community-Acquired Pneumonia in Children: Clinical Guidelines. Moscow; 2022 (in Russian). Available from: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/714_1)
- Tatochenko V.K. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2021; 66 (1): 9–21 (in Russian).
- Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet*. 2019 Aug;394(10200):757-79.
- Zinserling VA. Infectious Pathology of the Respiratory Tract. Cham: Springer; c2021. 259 p.
- Bates M, Shibemba A, Mudenda V, et al. Burden of respiratory tract infections at post mortem in Zambian children. *BMC Med*. 2016 Jul;14:99.
- Nelson Textbook of Pediatrics: in 5 vol. / Ed. A. A. Baranov. Moscow, Elsevier; 2009: 1112 p. (in Russian).
- Zajchik A. S., Churilov L. P. Fundamentals of general pathophysiology: textbook for medical students. Saint Petersburg; 1999 (in Russian).
- Gyawali B, Ramakrishna K, Dharmoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med*. 2019 Mar;7:2050312119835043.
- Turner GD, Bunthi C, Wonodi CB, et al. The role of post-mortem studies in pneumonia etiology research. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(Suppl 2):165-71.
- Santacroce L, Charitos IA, Ballini A, et al. The Human Respiratory System and its Microbiome at a Glimpse. *Biology (Basel)*. 2020 Oct;9(10):318.
- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated

13. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016 Sep;63(5):e61-e111.
14. García-Elorriaga G, Palma-Alaniz L, García-Bolaños C, et al. Microbiología de lavado broncoalveolar en lactantes con neumonía bacteriana adquirida en la comunidad de mala evolución. Bol Med Hosp Infant Mex. 2015 Sep-Oct;72(5):307-12.
15. Akata K, Yatera K, Yamasaki K, et al. The significance of oral streptococci in patients with pneumonia with risk factors for aspiration: the bacterial floral analysis of 16S ribosomal RNA gene using bronchoalveolar lavage fluid. BMC Pulm Med. 2016 May;16(1):79.
16. Lee CR, Lee JH, Park M, et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options. Front Cell Infect Microbiol. 2017 Mar;7:55.
17. Shi MM, Monsel A, Rouby JJ, Xu YP, Zhu YG, Qu JM. Inoculation Pneumonia Caused by Coagulase Negative Staphylococcus. Front Microbiol. 2019 Oct 4;10:2198.
18. Nosocomial pneumonia in adults: Russian national guidelines / Ed. B. R. Gel'fand — 2ed. Moscow; 2016 (in Russian).
19. Restrepo-Gualteros SM, Jaramillo-Barberi LE, Gonzalez-Santos M, et al. Characterization of cytomegalovirus lung infection in non-HIV infected children. Viruses. 2014 May;6(5):2038-51.

---

*Авторский коллектив:*

*Козырев Евгений Александрович* — аспирант научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87; e-mail: kozyrev\_zhenya@mail.ru

*Бабаченко Ирина Владимировна* — заведующая научно-исследовательским отделом капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-921-579-96-51; e-mail: babachenko-doc@mail.ru

*Карев Вадим Евгеньевич* — заведующий научно-исследовательским отделом патоморфологии, заведующий лабораторией патоморфологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: + 7-921-954-04-66, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

*Пименов Даниил Андреевич* — клинический ординатор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87; e-mail: danila2pimenov@gmail.com

*Шарипова Елена Витальевна* — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: lenowna2000@yandex.ru

*Орлова Елизавета Денисовна* — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-964-335-07-75; e-mail: 3x3.9@mail.ru

*Тян Наталья Сергеевна* — младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812) 234-29-87, + 7-952-387-18-62, e-mail: tiannatalia94@yandex.ru