

УДК 616.24-002.363

Нозокомиальная пневмония у взрослых (Национальные рекомендации)

Российское респираторное общество (РРО)
Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов
и реаниматологов»
Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ)
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной
химиотерапии (МАКМАХ)
Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов
Российское общество патологоанатомов

Под редакцией:

Академик РАМН, проф. А.Г. Чучалин
Член-корр. РАМН, проф. Б.Р. Гельфанд

Авторский коллектив:

С.Н. Авдеев¹, В.Б. Белобородов², Б.З. Белоцерковский³, Г.М. Галстян⁴, Б.Р. Гельфанд³,
А.В. Дехнич⁵, Н.Н. Климов⁶, Р.С. Козлов⁵, А.Л. Левит⁷, О.Д. Мишнёв⁸, Ю.С. Полушин⁹,
Д.Н. Проценко³, Г.К. Решедько⁵, В.А. Руднов¹⁰, С.В. Сидоренко¹¹, А.И. Синопальников¹²,
А.Г. Чучалин¹, А.И. Щёголев⁸, С.В. Яковлев¹³, А.И. Ярошецкий³

¹ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва

² Кафедра инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

³ Кафедра анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета, Москва

⁴ Гематологический научный центр РАМН, Москва

⁵ НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск

⁶ Кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Санкт-Петербург

⁷ Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП Уральской государственной медицинской академии, Екатеринбург

⁸ Кафедра патологической анатомии Российского государственного медицинского университета, Москва

⁹ Кафедра анестезиологии и реаниматологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

¹⁰ Кафедра анестезиологии и реанимации Уральской государственной медицинской академии, Екатеринбург

¹¹ Кафедра микробиологии и клинической химиотерапии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

¹² Кафедра пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны Российской Федерации, Москва

¹³ Кафедра госпитальной терапии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва

Список сокращений

АБП	– антибактериальный препарат	ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
АБТ	– антибактериальная терапия	ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
АГ	– аминогликозиды	СПИД	– синдром приобретенного иммунодефицита
АМП	– антимикробный препарат	СОМ	– свободно откашливаемая мокрота
БАЛ	– бронхоальвеолярный лаваж	ПРВ	– полирезистентные возбудители
БЛРС	– бета-лактамазы расширенного спектра	ТА	– трахеальный аспират
ВБИ	– внутрибольничные инфекции	ФХ	– фторхинолоны
ГОБ	– грамотрицательные бактерии	ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ГКС	– глюкокортикостероиды	ЦС	– цефалоспорины
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт	ЭТА	– эндотрахеальная аспирация
ЗЩ	– «защищенная» щетка	ЭИТ	– эндотрахеальная интубационная трубка
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких	CDC	– Centers for Disease Control and Prevention
ИТ	– интенсивная терапия	EPIC	– European Prevalence of Infection in Intensive Care
КОЕ	– колониеобразующая единица	MRSA	– метициллинорезистентный <i>Staphylococcus aureus</i>
ЛПУ	– лечебно-профилактическое учреждение	NNIS	– National Nosocomial Infections Surveillance
МПК	– минимальная подавляющая концентрация	FiO ₂	– фракция кислорода во вдыхаемом воздухе, %
НВЛ	– неинвазивная вентиляция легких	PaO ₂	– парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, мм рт.ст.
НДП	– нижние дыхательные пути	PaO ₂ /FiO ₂	– респираторный индекс
НИ	– нозокомиальные инфекции	VAP	– НП _{ИВЛ}
НМГ	– низкомолекулярный гепарин		
НП	– нозокомиальная пневмония		
НП _{ИВЛ}	– нозокомиальная пневмония, связанная с проведением искусственной вентиляции легких		
НФГ	– нефракционированный гепарин		
ОДН	– острая дыхательная недостаточность		

Введение

Нозокомиальная пневмония (НП) является одним из наиболее часто встречаемых в стационаре инфекционных заболеваний и самым частым – у больных отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Клинические и экономические последствия НП очень значимы, особенно для больных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

В 2006 году в России было зарегистрировано 25852 случая НП, показатель заболеваемости составил 0,8 на 1000 больных. В США в этот же период было зарегистрировано 2 млн больных НП, из которых 88 тыс умерли. В целом в нашей стране за последние 5 лет не произошло позитивных изменений в работе по учету и регистрации НП. Регистрация заболеваемости в большинстве лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) остается на низком уровне, вместе с тем, по данным Роспотребнадзора, НП в России ежегодно переносят до 8% пациентов или 2 млн больных.

В настоящих рекомендациях представлена информация о начальной оценке и ведении взрослых пациентов с НП. Основными движущими силами для разработки данных рекомендаций явились рост резистентности возбудителей НП, приведший к необходимости пересмотра существовавших подходов к выбору эмпирической антибактериальной терапии, а также понимание того, что избыточное применение антимикробных препаратов является одним из главных факторов, способствующих росту резистентности микроорганизмов.

Представленные алгоритмы терапии исходят из наиболее вероятной чувствительности преобладающих возбудителей, и предложенные режимы, как правило, являются достаточными при выборе эмпирической терапии НП. Однако при адаптации данных рекомендаций к конкретному отделению следует учитывать особенности этиологии и резистентности основных возбудителей НП в различных стационарах.

В основу настоящих рекомендаций легли два документа: Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике НП, принятые в 2005 году Российским Респираторным Обществом (РРО), Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и Федерацией анестезиологов и реаниматологов (ФАР) России [1], и Методические рекомендации по НП в хирургии, принятые Российской ассоциацией специалистов по хирургической инфекции (РАСХИ) в 2003 году [2]. В подготовке настоящих рекомендаций принимали участие специалисты, входящие в 6 Российских медицинских обществ и ассоциаций: РРО, РАСХИ, МАКМАХ, ФАР, Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов и Российское общество патологоанатомов.

Методология

Рекомендации составлены на основе принципов доказательной медицины. Использована оценочная шкала степени доказательности данных GRADE – системы градации и оценки качества рекомендаций (табл. 1) [3].

Все доказательные рекомендации являются динамично обновляемыми и будут изменяться по мере возникновения новых методов диагностики, профилактики и лечения, а также изменения естественного течения НП.

Определение

Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония – пневмония, развивающаяся через 48 часов и более после госпитализации при отсутствии инкубационного периода на момент поступления больного в стационар.

Нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ (НП_{ИВЛ}) – пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 ч от момента интубации и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации. Однако во многих случаях у хирургических больных манифестация НП возможна и в более ранние сроки [1, 2, 4–6].

Классификация

Существует определенная связь между сроком развития НП, наличием предшествующей *антибактериальной терапии* (АБТ), фоновым состоянием пациента, этиологической структурой заболевания и устойчивостью возбудителей к антибиотикам.

В зависимости от срока развития НП принято выделять:

- «раннюю НП», возникающую в течение первых 5 дней с момента госпитализации, для которой характерны возбудители, чувствительные к традиционно используемым *антибактериальным препаратам* (АБП);

- «позднюю НП», развивающуюся не ранее 5 дня госпитализации, которая характеризуется высоким риском наличия полирезистентных бактерий и менее благоприятным прогнозом.

Однако сам по себе срок возникновения НП (в особенности НП_{ИВЛ}) без учёта факторов риска выделения бактерий с высоким уровнем резистентности к антибиотикам имеет ограниченное значение, в силу возможности их участия в этиологии ранней пневмонии, в частности на фоне назначения антибиотиков с целью профилактики или терапии [7–10]. В отечественных ОРИТ излишне широко распространена практика использования АБП с профилактической целью при проведении ИВЛ. В этих условиях этиологическая структура и фено-

Таблица 1. Шкала GRADE – система градации и оценки качества рекомендаций

Уровень доказательств по шкале GRADE	Определение	Исследования	Уровень рекомендаций
Высокий	Последующие исследования не изменят нашего доверия к полученным результатам	Рандомизированные исследования и/или их метаанализ	A
Средний	Последующие исследования вероятно изменят наше доверие к результатам	Хорошо проведенные, но имеющие высокий уровень альфа- и бета-ошибки рандомизированные исследования	B
Низкий	Последующие исследования в значительной степени изменят оценку полученных результатов	Обсервационные наблюдения, мнения экспертов	C
Очень низкий	Результаты исследования не носят доверительного характера	Случай-контроль	D

тип резистентности бактерий – возбудителей «ранней» НП_{ИВЛ} приближается к «поздней НП» [10]. Определенные затруднения вызывает и отсутствие единого подхода к временному разграничению: срок, отделяющий «раннюю» пневмонию от «поздней», лежит в диапазоне 4–7 дней. Таким образом, выделение ранней пневмонии имеет смысл лишь для крайне узкой субпопуляции пациентов, не получавших АБП.

С практической точки зрения, для оптимизации стартовой эмпирической терапии более целесообразно подразделение больных в зависимости от наличия факторов риска антибиотикорезистентности возбудителей НП.

Факторы риска выделения возбудителей НП с множественной устойчивостью к АБП [5, 6, 9–14]:

- АБТ в предшествующие 90 дней;
- НП, развившаяся через 5 суток и более от момента госпитализации;
- высокая распространённость антимикробной резистентности у основных возбудителей в конкретных отделениях стационаров;
- острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС);
- госпитализация в течение 2 и более дней в предшествующие 90 дней;
- пребывание в домах длительного ухода (домах престарелых, инвалидов и др.);
- хронический диализ в течение предшествующих 30 дней;
- наличие члена семьи с заболеванием, вызванным *полирезистентными возбудителями* (ПРВ);
- наличие иммунодефицитного состояния и/или иммуносупрессивная терапия.

В этой связи оправдано подразделение «ранней» пневмонии на две группы:

- НП у лиц без факторов риска ПРВ;
- НП у лиц с наличием факторов риска ПРВ.

Эпидемиология нозокомиальной пневмонии, связанной с ИВЛ

Одним из компонентов, характеризующих «индекс здоровья нации», является уровень инфекционной заболеваемости в стране, в т.ч. заболеваемости *нозокомиальной инфекцией* (НИ). Заболеваемость НИ в определенной степени отражает качество оказываемой медицинской помощи населению и является одной из значимых составляющих экономического ущерба в практическом здравоохранении.

Проблемы НИ и инфекционного контроля в ЛПУ в целом и в ОРИТ в частности являются приоритетными в здравоохранении, поскольку:

- смертность от НИ выходит на первое место в стационарах;

- инфекции, развившиеся в стационарах, значительно увеличивают стоимость и длительность лечения;

- потеря трудоспособности в результате НИ наносит экономический ущерб больному и его семье.

Эпидемиологическое наблюдение является одним из ключевых компонентов инфекционного контроля. Эпидемиологическое наблюдение – это систематический сбор информации по специальной программе о результатах диагностики и лечения пациентов (определенной их группы, в конкретном стационаре или отделении) и факторах, влияющих на исход лечения, а также анализ полученных данных и обеспечение информацией заинтересованных лиц (администрации ЛПУ) для принятия решения о мерах улучшения качества медицинской помощи. Профилактика НИ является одним из важнейших разделов программы инфекционного контроля. Однако существующий до сих пор в Российской Федерации способ организации профилактики, основанный на внешнем контроле и на устаревших нормативных документах, не обеспечивает достаточную эффективность воздействия [15].

Распространенности НИ в ОРИТ способствуют тяжесть состояния больных, пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний, агрессивность и техногенность ИТ, профиль больницы и ОРИТ, характер оборудования и расходного материала, политика применения АМП и резистентность микроорганизмов [16–21].

НИ составляют 44% от всех инфекций в ОРИТ, а у 18,9% они развиваются в ходе интенсивной терапии. Риск развития инфекционных осложнений повышается до 60% при длительности госпитализации более 5 дней [20, 22, 23]. Эпидемиология НИ в ОРИТ была изучена в мультицентровых исследованиях: ЕРИС I [17, 24] и ЕРИС II [25]. Среди факторов риска развития НИ в ОРИТ называют: длительность ИВЛ, реинтубацию, профилактическое применение антибиотиков, тяжесть состояния больного, сопутствующие заболевания дыхательной системы, ожоги, нейрохирургические и кардиохирургические операции, травму, острый респираторный дистресс-синдром, миоплегию, энтеральное питание и др. [26–30].

НП занимает третье место в структуре всех госпитальных инфекционных осложнений после инфекции мягких тканей и мочевыводящих путей, составляя 15–18% [2, 31]. Уже в 50-х годах XX века пневмония, вызванная грамотрицательными бактериями, рассматривалась в качестве основной причины смерти в стационарах [20]. Этому способствовало расширение использования ИВЛ и анти-

биотиков [29, 31]. Несмотря на развитие систем инфекционного контроля, НП и сейчас остается наиболее частой инфекцией в ОРИТ. В США НП стоит на втором месте среди госпитальных инфекций [31, 32]. Это осложнение развивается у 0,5–0,8% госпитализированных больных, а в ОРИТ в 10–15 раз чаще (9–24% при ИВЛ более 48 ч). Высокая летальность определяет ее медицинское значение: 10–25% вне ОРИТ и 25–70% в ОРИТ [33, 34]. НП значительно ухудшает течение заболевания, увеличивает летальность, длительность госпитализации и стоимость лечения [13, 35, 36]. Особенно остро проблема стоит в ОРИТ хирургического профиля [28, 37].

Удельный вес НП_{ИВЛ} составляет от 16,8 до 68% в структуре госпитальной пневмонии [2, 18, 36, 38–40]. Многоцентровое Европейское исследование, проведенное в 1995 году, показало, что НП_{ИВЛ} являлось наиболее часто встречаемой НИ у больных, требующих ИВЛ [24]. Частота НП_{ИВЛ} варьировала от 6 до 30 случаев на 100 больных или 15 на 1000 дней ИВЛ [17, 31, 32]. Аналогичные данные приводят J. Chastre и J. Fagon, которые указывают, что риск развития НП_{ИВЛ} составляет 8–27% или 5–10 случаев на 1000 дней ИВЛ [41]. Результаты изучения НИ в 207 больницах Великобритании показали, что у 28% при проведении ИВЛ развивается НП_{ИВЛ} [38]. Многоцентровое исследование 2006 г., касающееся 28 ОРИТ в США и Канаде, показало наличие НП_{ИВЛ} у 20% больных при ИВЛ [42]. Наиболее часто НП_{ИВЛ} развивается у больных хирургического профиля – у 22% при ИВЛ более двух суток [37].

Доказательством важности проблемы НП_{ИВЛ} может служить тот факт, что за последние 8 лет было опубликовано около 300 обзоров, касающихся этой темы [26]. По объему исследований это сопоставимо с проблемой сепсиса и синдрома острого легочного повреждения [43]. Такое количество работ, на наш взгляд, связано с отсутствием единого мнения по вопросам идентификации, предотвращения и интенсивной терапии НП_{ИВЛ}, о чем свидетельствуют данные Европейского аудита [21].

Данные, касающиеся влияния НП_{ИВЛ} на исходы, атрибутивную летальность, меры профилактики, опубликованные в многочисленных исследованиях, часто отличаются друг от друга. Это связано с разным дизайном исследований: особенностями национальной системы здравоохранения, типом больницы и ОРИТ, тяжестью состояния больных [22, 29, 30, 36, 39, 40, 42, 43].

Развитие НП_{ИВЛ} значительно ухудшает исходы лечения. Летальность при НП_{ИВЛ} у больных на ИВЛ в 1995 году составляла 24–71% [13, 33, 35]. Из 7

исследований в 5 было показано достоверное увеличение атрибутивной летальности при НП_{ИВЛ} [34, 44]. Улучшение диагностики, совершенствование антимикробной терапии не привело к существенному снижению летальности в настоящее время. Так, по данным Руководства по лечению НП в Великобритании, опубликованного в 2008 году, летальность при НП_{ИВЛ} составляет 24–50% и увеличивается при наличии полирезистентной микрофлоры до 76% [45].

Распространенность НП_{ИВЛ} в конкретном ОРИТ рассчитывается по формуле, предложенной Центром по контролю заболеваемости США: количество случаев НП_{ИВЛ}, умноженное на 1000 и деленное на общее количество дней ИВЛ [46]. Распространенность НП_{ИВЛ} можно оценить только при унификации критериев диагностики, одинаковых для всех ОРИТ. При сравнении полученных результатов необходимо учитывать специфику ЛПУ и ОРИТ. Эти определения должны быть недвусмысленны, высоко чувствительны и специфичны, воспроизводимы и соответственно надежны [5, 15, 47]. Такой подход был использован немецкими исследователями, изучавшими НИ в 227 ОРИТ в течение 5 лет [19]. Унифицированные подходы к диагностике НП_{ИВЛ} были созданы в Канаде [42].

Наиболее проверенными на практике являются определения, разработанные Программой нозокомиальных инфекций (Hospital Infections Program) Центров США по контролю и профилактике заболеваний (CDC) для Национальной программы эпидемиологического наблюдения за ВБИ (США) – National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) [46].

Создание первого на основе доказательной медицины руководства по НП_{ИВЛ} (Guidelines for management of hospital-acquired pneumonia in the UK) было стимулировано Департаментом здравоохранения Великобритании. В нем были использованы данные из 10 руководств, подготовленных на основе мнения экспертов, использовано 6592 цитаты и 743 статьи [45].

Очевидно, что существует необходимость адаптации предложенных критериев регистрации НП_{ИВЛ} для стационаров нашей страны с учетом вида ЛПУ и ОРИТ, характера основного заболевания и тяжести состояния больных.

Факторы риска развития нозокомиальной пневмонии

Выделяют множество причин, которые определяют высокую частоту развития нозокомиальной инфекции нижних дыхательных путей [7, 9, 11, 13, 28, 29]:

- пожилой возраст;
- бессознательное состояние;
- аспирация;
- экстренная интубация;
- длительная (более 48 ч) ИВЛ;
- зондовое питание;
- горизонтальное положение;
- проведение операций и анестезии;
- ОРДС;
- ХОБЛ.

Наиболее значимые факторы риска развития НП характеризуются таким показателем как ОР (табл. 2).

Статистический анализ демонстрирует, что практически те же факторы, которые определяют риск развития НП, являются и детерминантами летального исхода при этом осложнении. Вероятность смерти больных повышается при продолжительности ИВЛ более трех суток на фоне пневмонии, тяжелом состоянии больных во время начала ИВЛ (APACHE II > 19 баллов), при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы и легких, а также у лиц пожилого и старческого возраста. Оценка тяжести состояния в день начала ИВЛ по APACHE II является информативной для определения риска развития НП_{ИВЛ} в дальнейшем.

Знание этих факторов позволяет своевременно повысить уровень динамического наблюдения с тем, чтобы начать применение адекватной программы профилактики и своевременного лечения развивающегося осложнения.

Независимыми факторами риска неблагоприятного исхода являются выделение возбудителей НП, характеризующихся множественной устойчивостью к АМП, и неадекватная стартовая антимикробная химиотерапия.

Таблица 2. Наиболее значимые факторы риска развития НП

Фактор риска	OR (95% CI)
Сердечно-легочная реанимация	5,13 (2,14–12,26)
Длительная седация	4,40 (1,83–10,59)
Экстренная интубация	7,6 (2,51–12,24)
ИВЛ более 48 ч	3,7 (1,98–11,04)
Оценка по шкале Глазго менее 9 баллов	6,78 (2,12–10,68)
Аспирация	9,2 (2,28–12,44)
Оперативное вмешательство	4,2 (2,16–11,92)

Примечание. Отношение шансов (odds ratio – OR) определяется как отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой или как отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет.

Патогенез нозокомиальной пневмонии

Возникновение инфекционного процесса в легких в период госпитализации следует рассматривать как результат нарушения баланса между факторами противoinфекционной защиты и факторами, связанными с основным заболеванием или лечением, способствующими попаданию в дыхательные пути значительного количества потенциально патогенных микроорганизмов. Таким образом, обязательным условием развития НП является преодоление механизмов антимикробной защиты, включающих кашель, мукоцилиарный клиренс, местный иммунитет и др. (рис.1) [11, 48–51].

Выделяют два источника инфицирования *нижних дыхательных путей* (НДП) – экзогенный и эндогенный.

Эндогенные источники. Эндогенные источники инфицирования НДП имеют ведущее значение в реализации инфицирования. В качестве таковых рассматриваются микрофлора ротоглотки, придаточных пазух носа, носоглотки, ЖКТ, кожи, а также возбудители из альтернативных очагов инфекции. В этой связи главными путями эндогенного проникновения инфекции в НДП являются:

- аспирация секрета ротоглотки, содержащего потенциальные возбудители НП;
- аспирация нестерильного содержимого пищевода/желудка;
- гематогенное распространение из отдаленного очага инфекции.

Однако патогенетическое значение отмеченных путей проникновения инфекции в дыхательные пути не равнозначно: основным является аспирация содержимого ротоглотки, контаминированного бактериями.

Колонизация ротоглотки *Streptococcus pneumoniae*, анаэробами, реже *Haemophilus influenzae* характерна для многих здоровых людей. Между тем, колонизация ротоглотки *грамотрицательными бактериями* (ГОб), и прежде всего *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., в норме встречается крайне редко. Вероятность орофарингеальной колонизации *P. aeruginosa* и энтеробактериями возрастает по мере увеличения длительности пребывания в стационаре и (или) увеличения степени тяжести заболевания. При этом риск развития НП у пациентов с колонизацией верхних дыхательных путей ГОб возрастает почти в 10 раз по сравнению с лицами без заселения ротоглотки данными микроорганизмами [52–54].

Частота аспирации существенно возрастает при нарушении сознания, расстройствах глотания, снижении рвотного рефлекса, замедлении



Рис. 1. Схема патогенеза НП

опорожнения желудка, угнетении двигательной активности ЖКТ. Опасность аспирации секрета ротоглотки увеличивается у пациентов, которым проводят ИВЛ, в силу наличия *эндотрахеальной интубационной трубки (ЭИТ)*, препятствующей спонтанной экспекторации мокроты и акту глотания. Бактериальная колонизация ротоглотки при ИВЛ увеличивает риск развития пневмонии из-за возможности миграции бактерий вокруг манжеты интубационной трубки. Кроме того, присутствие ЭИТ в трахее повреждает локальные механизмы антимикробной защиты, усиливает адгезию бактерий к эпителию, а значит и колонизацию НДП. Формированию и поддержанию колонизации трахеобронхиального дерева способствует образование биоплёнок на поверхности ЭИТ. Образование биоплёнок характерно для бактерий, обладающих адгезинами, обеспечивающими прикрепление к пластиковым поверхностям и белкам внеклеточного матрикса. В составе биоплёнок бактерии, подвергнутые воздействию факторов резистентности хозяина и АБП. Полагают, что в процессе ИВЛ под действием воздушного потока бактерии могут разноситься в интактные отделы лёгких [55].

Важную роль в патогенезе НП играет транслокация условно-патогенных бактерий из ЖКТ. Значительное число бактерий, обитающих в ЖКТ здорового человека, как анаэробов, так и аэробов

поддерживают адекватную моторную, секреторную и метаболическую функции ЖКТ. Именно анаэробная часть кишечной микрофлоры обеспечивает колонизационную резистентность и подавляет рост потенциально патогенной аэробной бактериальной микрофлоры. Однако при многих тяжёлых хронических заболеваниях и критических состояниях развивается ишемия кишечной стенки и нарушается моторная, секреторная и барьерная функции кишечника. Происходит ретроградное заселение кишечной микрофлорой верхних отделов ЖКТ, а также из-за нарушения барьерной функции энтероцитов – транслокация бактерий и их токсинов в порталный и системный кровотоки [56, 57].

Желудок в норме является стерильным, прежде всего вследствие кислой реакции его содержимого. Колонизации желудка кишечной флорой способствует исходная ахлоргидрия/гипохлоргидрия, неадекватная энтеральная нутритивная поддержка (или её полное отсутствие), наличие назоинтестинального дренирования, назначение лекарственных средств, повышающих рН желудочного содержимого (антациды, H_2 -блокаторы, ингибиторы протонной помпы).

Экзогенные источники. К экзогенным источникам инфицирования легких относят объекты внешней среды, прямо или опосредованно соприкасающиеся с дыхательными путями больного. Это воздух,

ингалируемые медицинские газы, оборудование для проведения ИВЛ (эндотрахеальные и трахеостомические трубки, респираторы, дыхательные контуры, катетеры для санации трахеобронхиального дерева, бронхоскопы), а также микрофлора других пациентов и медицинского персонала.

Диагностика нозокомиальной пневмонии

Клиническая картина НП характеризуется появлением свежих очагово-инфильтративных изменений на рентгенограмме грудной клетки в сочетании с такими признаками инфекционного заболевания как лихорадка, выделения гнойной мокроты и (или) лейкоцитоз.

К числу формализованных диагностических критериев НП следует отнести:

- 1) появление на рентгенограмме свежих очагово-инфильтративных изменений в легких;
- 2) два из приведенных ниже признаков:
 - лихорадка $>38,3$ °C;
 - бронхиальная гиперсекреция;
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <240$.
- 3) два из приведенных ниже признаков:
 - кашель, тахипноэ, локально выслушиваемые инспираторная крепитация, влажные хрипы, бронхиальное дыхание;
 - лейкопения ($<4,0 \times 10^9/\text{л}$) или лейкоцитоз ($>12,0 \times 10^9/\text{л}$), палочкоядерный сдвиг ($>10\%$);
 - гнойная мокрота/бронхиальный секрет (>25 полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при малом увеличении – $\times 100$).

Однако на практике представленные клинические, лабораторные и рентгенологические критерии в диагностике НП оказываются не вполне надежными, особенно у пациентов, находящихся на механической вентиляции. Сходную картину могут давать тромбоэмболия ветвей легочной артерии с развитием инфаркта легкого, ателектазы, лекарственные реакции, легочные геморрагии, острый респираторный дистресс-синдром и др. Клинический диагноз НП в 10–29% случаев не находит подтверждения при аутопсии; с другой стороны, обнаруживаемая при аутопсии НП оказывается нераспознанной, по данным прижизненного клинико-рентгенологического обследования, в 20–40% случаев.

При подозрении на НП все пациенты должны подвергаться определенному клиническому обследованию. Оно включает в себя изучение истории заболевания, учет специфических клинических ситуаций, предполагающих большую вероятность конкретных возбудителей заболевания (см. раздел «Этиология»), физическое обследование.

Лучевая диагностика нозокомиальной пневмонии

Рентгенография грудной клетки в передне-задней и боковой проекциях является обязательной составляющей клинического обследования у больных с подозрением на пневмонию. В большинстве случаев полученных при этом данных достаточно для выявления изменений в легких, определения их характеристик (очаговые, инфильтративные изменения), оценки их объема и выявления осложнений (полостей распада, абсцессов, плеврита и т. д.). При этом следует иметь в виду, что примерно у 10% пациентов с пневмонией патологических изменений на рентгенограммах грудной клетки не выявляется, а у пациентов с иммунодефицитом различного генеза этот показатель может достигать 20–30%.

Компьютерная томография органов грудной клетки, вследствие высокой разрешающей способности и отсутствия суммационного эффекта, является наиболее чувствительным методом оценки легочной паренхимы и органов средостения. При пневмониях она используется главным образом со следующими целями:

- для исключения предрасполагающих заболеваний (хронической обструктивной болезни легких, опухолей, тромбоэмболии легочной артерии, инфарктов легких, отека легких, респираторного дистресс-синдрома, гиповентиляции и т. д.);
- для дифференцирования между инфильтративными изменениями, ателектазами и плевральным выпотом;
- для прослеживания прогрессирования изменений в легочной ткани и оценки эффективности терапии;
- для точной локализации поражения перед бронхоскопией или бронхоальвеолярным лаважем.

С целью диагностики пневмоний компьютерная томография органов грудной клетки в настоящее время показана:

- больным с высоким клиническим подозрением на наличие легочной инфекции при отсутствии изменений на рентгенограмме; особенно у больных с иммунодефицитом (ВИЧ-инфицированные и онкологические больные, получающие иммуносупрессивную и цитостатическую терапию; пациенты со сниженным гуморальным иммунитетом: при миеломе, хроническом лимфолейкозе, болезни «трансплантат против хозяина»; пациенты с сахарным диабетом, алкоголики);
- у больных, находящихся на ИВЛ (поскольку диагностическая информация на передне-задней рентгенограмме оказывается недостаточной для выявления изменений в нижних отделах легких).

Стандартная компьютерная томография проводится в режиме легочного сканирования толщиной среза 10 мм и дополняется компьютерной томографией высокого разрешения, которая осуществляется в режиме высокого пространственного разрешения (костный алгоритм), при коллимации 2 мм с шагом томографа 10–20 мм, и ограничением поля зрения (FOV) на высоте максимально глубокого вдоха пациента.

Рентгенологическая картина НП достаточно разнородна. Большая часть нозокомиальных инфекций вызывает появление фокусов бронхопневмонической инфильтрации – пятнистых очагов уплотнения легочной ткани. Учитывая это, альтернативным диагнозом НП может быть аспирационная пневмония, особенно если она двусторонняя и локализуется в задних отделах легких. Другой рентгенологической картиной может быть долевая или сегментарная инфильтрация (плевропневмонический тип) с видимыми на этом фоне просветами бронхов, отграниченная междолевой плеврой. Подобная рентгенологическая картина характерна также для внебольничных пневмоний, в частности вызванных *S. pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*.

Установление этиологии НП по скиалогической картине в большинстве случаев невозможно, однако некоторые особенности рентгеносемиотики при различных видах внутрибольничных пневмоний известны. Клебсиеллезная инфекция чаще всего вызывает верхнедолевую (лобарную) плевропневмонию, резко отграниченную междолевой плеврой, протекает часто с увеличением объема доли вследствие отека, с характерным прогрессирующим течением, с развитием некрозов и полостей распада. Пневмония, вызванная стафилококками, обычно представлена двусторонними, случайно распределенными округлыми фокусами уплотнения, с быстрым прогрессированием, появлением полостей распада и формированием кольцевидных структур (септическая эмболия). При пневмонии, вызванной синегнойной и кишечной палочками, поражаются преимущественно нижние доли легких с наличием пятнистых участков бронхопневмонической инфильтрации либо множественных узелков с наличием полостей в них.

Динамический рентгенологический или КТ-контроль позволяет оценивать изменения в легочной ткани на фоне проводимой терапии. При оценке повторных исследований, особенно в начальные сроки, очень важно акцентировать внимание на появлении свежих фокусов уплотнения легочной ткани, даже выраженных в минимальной степени, что свидетельствует о прогрессировании заболе-

вания и недостаточной эффективности проводимой антибактериальной терапии. Напротив, уже в ранние сроки лечения обособление фокусов инфильтрации, их подчеркнутые контуры даже при сохранении их размеров свидетельствуют о ее эффективности. Появление полостей распада в ранее определявшихся фокусах воспалительной инфильтрации при сохранении их размеров является естественным отражением патоморфологических изменений, обусловленных характером микрофлоры и не должно расцениваться как проявление прогрессирования заболевания. При массивной долевой плевропневмонии восстановление воздушности легочной ткани может имитировать на рентгенограммах появление полостей распада, что легко разграничивается при проведении компьютерной томографии.

В более поздние сроки течения НП длительное сохранение имеющихся изменений, увеличение размеров фокусов инфильтрации с нечеткостью их наружных контуров, появление в них неправильной формы полостей распада, выявление свежих очагов и участков воспалительной инфильтрации, увеличение количества и повышение плотности жидкости в плевральных полостях свидетельствуют о недостаточной эффективности проводимой терапии.

Компьютерная томография благодаря высокому разрешению контраста и отсутствию проекционных наслоений является наиболее чувствительным методом оценки состояния легочной паренхимы. Стандартом для исследования легких является спиральная компьютерная томография. Она позволяет выявить и количественно оценить воспалительные, в том числе и скрытые легочные поражения, полостные изменения, бронхоэктазы, уточнить локализацию поражений перед выполнением бронхоальвеолярного лаважа, биопсией легкого, дифференцировать легочные изменения от плевральных изменений.

У всех пациентов необходимо **определение газов в артериальной крови** и/или **проведение пульсоксиметрии** с оценкой сатурации (SaO₂).

Целесообразно использовать объективную шкалу диагностики пневмонии, представленную в табл. 3.

Микробиологическая диагностика

Важнейшим этапом диагностического поиска является установление этиологического диагноза НП. Программа микробиологической диагностики включает исследование биологического материала из дыхательных путей, крови и плевральной жидкости.

Таблица 3. Расчёт баллов по клинической шкале оценки инфекции лёгких (CPIS или шкала Pugin) [58]

Показатель	Число баллов
Температура	
≥36,5 °C или ≤ 38,4°C	0
≥38,5 °C или ≤ 38,9°C	1
≥39,0 °C или ≤ 36,0°C	2
Число лейкоцитов крови (в мм ³)	
≥4000 или ≤11000	0
<4000 или >11000	1 + 1 (при наличии юных форм ≥50%)
Трахеальный секрет	
Отсутствие трахеального секрета	0
Наличие негнойного трахеального секрета	1
Наличие гнойного трахеального секрета	2
Оксигенация (PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.)	
>240 или наличие ОРДС (диагноз ОРДС ставится при соотношении PaO ₂ /FiO ₂ ≤200 или при давлении заклинивания в лёгочной артерии ≤18 мм рт. ст. и наличии острых двусторонних очагов инфильтрации)	0
≤240 и отсутствие ОРДС	2
Рентгенография органов грудной клетки	
Отсутствие инфильтратов	0
Диффузный инфильтрат	1
Ограниченный инфильтрат	2
Отсутствие рентгенографического прогрессирования в лёгких	0
Рентгенографическое прогрессирование (после исключения ОРДС и застойной сердечной недостаточности)	2
Культуральное исследование трахеального аспирата	
Малое количество патогенных (преобладающих) бактерий или отсутствие их роста	0
Умеренное или значительное количество патогенных (преобладающих) бактерий	1 + 1 (при наличии аналогичных бактерий при окраске по Граму)
Общая сумма	

Микробиологическое исследование **крови** является необходимым при обследовании пациента с подозрением на НП. До начала АБТ целесообразно произвести забор 2 образцов венозной крови из 2 разных вен (предпочтительно в специальные флаконы для крови). При этом следует строго соблюдать правила асептики и обрабатывать место забора 70% этиловым спиртом, затем 1–2% раствором йода.

Пункцию вены следует проводить только после полного высыхания антисептика, причем нельзя пальпировать ее после дезинфекции кожи. У взрослых пациентов необходимо отбирать не менее 20 мл крови на каждый образец, так как это приводит к существенному повышению частоты положительных результатов. К сожалению, чувствительность этого метода не превышает 25%, а специфичность ограничивается большой вероятностью того, что у госпитализированных пациентов (особенно тяжелобольных) могут иметь место многочисленные источники бактериемии. Соответственно микроорганизмы, выделенные из крови, могут рассматриваться как возбудители НП лишь в тех случаях, если аналогичную микробиологическую «находку» удастся обнаружить и при исследовании образцов из НОДП.

Микробиологическое исследование образцов клинического материала из НОДП должно проводиться у всех пациентов с НП.

Несмотря на то, что диагностическая ценность исследования **свободно откашливаемой мокроты** (СОМ) – микроскопия окрашенных по Граму мазков, культуральное исследование – у пациентов без ИВЛ ограничена, данный вид биологического материала является основным в микробиологических лабораториях.

Обязательной является оценка пригодности образца мокроты до проведения культурального исследования. Мокрота считается удовлетворительной по качеству, если при микроскопии окрашенного по Граму мазка с увеличением ×100 обнаруживается >25 нейтрофилов и <10 эпителиальных клеток в поле зрения.

Значение культурального исследования мокроты также состоит и в выявлении резистентных штаммов вероятных возбудителей НП. Следует помнить, что даже при выделении из мокроты микроорганизмов могут возникнуть сложности в правильной интерпретации результата исследования. С целью разграничения колонизации от инфекции следует проводить критическую оценку значимости выделенных микроорганизмов, так как образцы мокроты часто контаминированы микрофлорой, колонизирующей ротоглотку и верхние дыхательные пути у госпитализированных пациентов.

Трахеальный аспират (ТА) также обладает недостатками, аналогичными свободно откашливаемой мокротой. Однако его ценность существенно возрастает при проведении совместного анализа данных микроскопии после окраски по Граму (наличие полиморфноядерных лейкоцитов, макрофагов, эпителиоцитов, микроорганизмов) и культурального исследования (рост микроорганизмов, которые присутствовали в мазке). Было показано, что правильная интерпретация результатов микроскопии ТА приводила к снижению неадекватного выбора эмпирической АБТ.

У интубированных пациентов с подозрением на НП наиболее доступным способом получения материала для микробиологического исследования является **эндотрахеальная аспирация** (ЭТА). Подобно исследованию мокроты у неинтубированных пациентов ЭТА характеризуется ограниченной диагностической ценностью: при чувствительности, достигающей 38–82%, специфичность метода не превышает 72–85%. В этой связи основное значение микробиологического исследования ЭТА состоит в исключении определенных видов возбудителей НП при отрицательных результатах исследования. Так, отсутствие *Pseudomonas* spp. в материале, полученном при ЭТА, указывает на крайне низкую вероятность синегнойной этиологии заболевания. При количественной оценке диагностически значимыми является титры микробных тел $\geq 10^5$ КОЕ/мл.

Роль инвазивных диагностических методов при обследовании пациентов с подозрением на НП остается противоречивой.

При исследовании образца, полученного при проведении **бронхоальвеолярного лаважа** (БАЛ), можно судить о микробной обсемененности большого числа альвеол (10^6). Чувствительность и специфичность исследования образца БАЛ при титре микробных тел $>10^4$ КОЕ составляют 63–100% и 66–96% соответственно.

Определённой популярностью пользуется метод взятия материала из бронхов с помощью «**защищенной**» **щётки** (ЗЩ), которая предотвращает контаминацию микрофлорой верхних дыхательных путей. Данный метод заключается в использовании «защищенного» катетера-щетки, который выдвигается примерно на 3 см от конца бронхоскопа в нужный субсегментарный отдел бронхиального дерева. Если при этом визуализируется гнойный секрет, то щетка проворачивается в нем несколько раз; после взятия материала щетка втягивается во внутреннюю канюлю, та – в наружную, после чего катетер извлекается из внутреннего канала бронхоскопа. После очистки канюли 70% раство-

ром этилового спирта она отрезается стерильными ножницами, помещается во флакон, содержащий 1,0 мл транспортной среды, и максимально быстро доставляется в микробиологическую лабораторию. Диагностически значимым уровнем микробной обсемененности, разделяющим колонизацию и инфекцию, является титр $\geq 10^3$ КОЕ/мл. При этом чувствительность и специфичность метода достигают 58–86% и 71–100% соответственно.

Очевидно, что роль и место неинвазивных (мок-рота, ЭТА) и инвазивных (ЗЩ, БАЛ) диагностических методов должны определяться исходя из клинической целесообразности их применения и доступности. «Конечной точкой», определяющей диагностическую ценность неинвазивных и инвазивных методов, сравнительная характеристика которых представлена в табл. 4, являются результаты лечения. В этой связи важно подчеркнуть, что в настоящее время только в одном рандомизированном исследовании получены некоторые доказательства преимуществ использования инвазивных диагностических методов (ЗЩ и БАЛ) по сравнению с неинвазивной тактикой ведения пациентов.

Метаанализ 4 рандомизированных контролируемых исследований, включавший 628 пациентов, в которых проводилась оценка инвазивных методов диагностики НП_{ивл}, показал отсутствие их влияния на летальность, однако приводило к снижению частоты назначения АМП.

Диагностический торакоцентез показан только при наличии плеврального выпота с толщиной слоя свободно смещаемой жидкости на латерограмме не менее 10 мм или при тяжелом состоянии пациента, прежде всего для дифференциальной диагностики эмпиемы плевры и параневмонического выпота. Исследование плевральной жидкости должно включать определение содержания белка, глюкозы, активности лактатдегидрогеназы, рН, подсчет форменных элементов крови, окраску по Граму, на кислотоустойчивость, микроскопию мазков с последующим культуральным исследованием.

Серологические исследования имеют ограниченную диагностическую ценность и, как правило, при обследовании пациентов с подозрением на НП не используются. Эти тесты, имеющие эпидемиологическое значение, в части случаев могут оказаться полезными в ретроспективной диагностике, например, легионеллезной инфекции.

Рекомендации

1. Микроскопия окрашенного по Граму мазка свободно откашливаемой мокроты или ТА может быть использована для выбора эмпирической АБТ и повышения диагностической ценности шкалы CPIS (степень доказательности В).

Таблица 4. Краткая характеристика методов получения клинического материала для микробиологического исследования при НП

«Качественные» методы	Комментарии	«Количественные» методы	Комментарии
Культуральное исследование крови	Проводится у всех пациентов с подозрением на НП	Эндотрахеальная аспирация	Диагностически значимый титр микробных тел $\geq 10^5$ КОЕ/мл
Свободно откашливаемая мокрота	Обязательно проведение оценки качества мокроты	Бронхоальвеолярный лаваж	Диагностически значимый титр микробных тел $> 10^4$ КОЕ/мл
Трахеальный аспират	Достоверность результатов повышается при совместной оценке данных микроскопии и культурального исследования	«Защищенные» щетки	Диагностически значимый титр микробных тел $\geq 10^3$ КОЕ/мл
Диагностический торакоцентез	При наличии плеврального выпота с толщиной слоя свободно смещаемой жидкости на латерограмме > 10 мм или при тяжелом состоянии пациента		

- Наличие нового и прогрессирующего инфильтрата на рентгенограмме органов грудной клетки в сочетании с 2 из 3 клинических признаков (температура > 38 °С, лейкоцитоз/лейкопения, гнойное отделяемое из дыхательных путей) являются наиболее точными клиническими критериями для начала эмпирической АБТ (степень доказательности В).
- Повторный анализ для решения о необходимости проведения АБТ проводится на основании клинической оценки (в динамике) и результатов количественного исследования материала из НДП на 3-й день терапии (или раньше, по решению лечащего врача) (степень доказательности В).
- Оценка по модифицированной шкале CPIS ≤ 6 является объективным критерием для отбора группы пациентов с низким риском наличия бактериальной НП, однако требует дополнительного подтверждения для пациентов с НП_{ивл} (степень доказательности В).
- Количественное культуральное исследование следует проводить при исследовании образцов, полученных при ЭТА, БАЛ или ЗЩ, причём каждый из этих методов имеет определённый диагностический порог, преимущества и недостатки. Выбор конкретного метода зависит от доступности, стоимости метода и локальной экспертизы (степень доказательности В).

Этиология НП

НП может вызываться различными возбудителями (табл. 5 и 6) и иметь полимикробный

характер. НП и НП_{ивл} наиболее часто вызываются аэробными грам(-) микроорганизмами, такими как *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter* spp. Достаточно часто при НП выделяются грам(+) бактерии, включая метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA).

В некоторых ситуациях возрастает значение других микроорганизмов (см. табл. 5). Частота полирезистентных возбудителей НП, таких как *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia*, варьирует в зависимости от стационара, популяции пациентов, типа ОРИТ, что ещё раз свидетельствует о необходимости проведения локального эпидемиологического надзора за этиологией и микробной резистентностью.

НП, вызванная анаэробами, может быть следствием аспирации у неинтубированных пациентов, однако редко встречается у пациентов с НП_{ивл}.

НП, вызванная несколькими возбудителями, чаще возникает у взрослых пациентов с ОРДС.

Роль *Legionella pneumophila* как возбудителя НП более высока у пациентов с иммунодефицитными состояниями, в частности после трансплантации органов.

Частота НП, вызванных вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса, является очень низкой. У пациентов без иммунодефицитов НП, вызванные грибами, практически не встречаются.

Следует подчеркнуть, что выделение некоторых микроорганизмов из мокроты или трахеального аспирата скорее свидетельствует о колонизации

Таблица 5. Этиологическая структура НП

Основные возбудители НП	Частота встречаемости (вид НП)	Частота встречаемости при НП _{ивл}	Полирезистентные штаммы
Грам(-) микроорганизмы			
<i>P. aeruginosa</i>	Часто (поздняя)	Часто	Часто
<i>Enterobacteriaceae:</i>			
<i>E. coli</i>	Часто (ранняя, поздняя)	Часто	Часто
<i>K. pneumoniae</i>	Часто (поздняя)	Варьирует	Часто
<i>Enterobacter</i> spp.	Часто (ранняя, поздняя)	Часто	Часто
<i>S. marcescens</i>	Часто (ранняя, поздняя)	Часто	Часто
<i>Acinetobacter</i> spp.	Варьирует (поздняя)	Варьирует	Часто
<i>S. maltophilia</i>	Редко (поздняя)	Редко	Часто
<i>B. cepacia</i>	Редко (поздняя)	Редко	Часто
<i>H. influenzae</i>	Варьирует (ранняя)	Варьирует	Нет
<i>L. pneumophila</i>	Варьирует (поздняя)	Варьирует	Нет
Грам(+) микроорганизмы			
Метициллиночувствительные <i>S. aureus</i> (MSSA)	Часто (ранняя, поздняя)	Часто	Нет
Метициллинорезистентные <i>S. aureus</i> (MRSA)	Часто (поздняя)	Часто	Часто
<i>S. pneumoniae</i>	Варьирует (ранняя)	Варьирует	Варьирует
Анаэробы	Редко (ранняя)	Редко	Нет
Грибы			
<i>Candida</i> spp.	Редко (поздняя)	Редко	Варьирует
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Редко (поздняя)	Редко	Редко
Вирусы			
Цитомегаловирус	Неизвестно	Неизвестно	Нет
Вирус простого герпеса	Неизвестно	Неизвестно	Нет
Вирус гриппа	Неизвестно	Неизвестно	Нет
Респираторно-синцитиальный вирус	Неизвестно	Неизвестно	Нет

материала, чем об их этиологической значимости. К микроорганизмам, которые не имеют этиологической значимости при НП у пациентов без иммунодефицитных состояний, относятся *Streptococcus*

viridans, *Enterococcus* spp., коагулазанегативные стафилококки, *Neisseria* spp., грибы.

Таблица 6. «Факторы риска» и преобладающие возбудители НП

Клинические ситуации	Микроорганизмы
Интубация	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Acinetobacter</i> spp.
Предшествующая АБТ	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MRSA <i>Klebsiella</i> spp., <i>E. coli</i> (БЛРС+) <i>Acinetobacter</i> spp.
Аспирация	Анаэробы

Выводы

1. Чаще всего НП имеет полимикробную этиологию и вызывается бактериями (степень доказательности А).

2. Большинство случаев НП вызываются аэробными грам(-) бактериями (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp.) и грам(+) кокками (*S. aureus*) (степень доказательности А).

3. Анаэробы, легионеллы, вирусы и грибы являются редкими возбудителями НП (степень доказательности В).

4. *Streptococcus viridans*, *Enterococcus* spp., коагулазанегативные стафилококки, *Neisseria* spp. не имеют этиологической значимости при НП у пациентов без иммунодефицитных состояний (степень доказательности С).

5. Распространённость полирезистентных возбудителей варьирует в зависимости от популяции пациентов, стационара, типа ОРИТ, что подчёркивает необходимость проведения локального эпидемиологического мониторинга (степень доказательности В).

6. Полирезистентные возбудители чаще выделяются от пациентов с тяжёлыми хроническими заболеваниями, факторами риска развития пневмонии и поздней НП (степень доказательности В).

Чувствительность к антибиотикам основных возбудителей НП

При выборе АМП для эмпирической АБТ НП клиницисты должны ориентироваться на локальные данные по резистентности возбудителей в тех отделениях лечебного учреждения, где находятся пациенты с НП. Это обусловлено значительными вариациями преобладающих возбудителей и их чувствительности к антибиотикам в зависимости от профиля отделения.

Важным является периодическое обновление этих данных, так как резистентность к АМП может

изменяться со временем в зависимости от структуры и частоты их использования.

Вследствие наличия значительных вариаций в профилях резистентности не только в регионе, но и в пределах города, использование данных многоцентровых исследований резистентности основных возбудителей НП представляется нецелесообразным.

Enterobacteriaceae. Наличие или отсутствие выработки БЛРС этими микроорганизмами, без сомнения, наиболее значимо для адекватного выбора АМП. Практически все представители семейства *Enterobacteriaceae* обладают способностью к выработке БЛРС, но наиболее часто она встречается у *E. coli* и *K. pneumoniae*, являющихся одними из основных возбудителей НП.

У представителей семейства *Enterobacteriaceae* следует знать о возможном развитии резистентности к следующим АМП:

- ингибиторозащищённым пенициллинам (например, амоксицилину/клавуланату);
- цефалоспорином III–IV поколения (качественный тест на продукцию БЛРС);
- карбапенемам (например, меропенему);
- фторхинолонам (например, цiproфлоксацину);
- аминогликозидам (гентамицину и амикацину).

Для микроорганизмов, продуцирующих хромосомные бета-лактамазы (*Enterobacter* spp., *Morganella* spp., *Serratia* spp.), дополнительно следует определять чувствительность к цефалоспорином IV поколения (цефепиму).

P. aeruginosa. Данный микроорганизм, обладая природной устойчивостью ко многим АМП, способен к выработке резистентности и ко всем имеющимся в клинической практике АМП, причём у 30–50% пациентов она развивается при проведении монотерапии.

Вследствие этого, для проведения адекватной эмпирической терапии НП, вызванной *P. aeruginosa*, следует знать о возможном развитии резистентности к следующим АМП:

- цефалоспорином III–IV поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидиму, цефепиму, цефоперазону, причём рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП);
- карбапенемам с антисинегнойной активностью (меропенему, имипенему, дорипенему, причём рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП);
- фторхинолонам с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацину, левофлоксацину);
- аминогликозидам (гентамицину, амикацину, причём рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП);
- полимиксином В и Е.

Acinetobacter spp. обладает природной резистентностью ко многим АМП. Традиционно надёжной активностью в отношении *Acinetobacter* spp. обладают карбапенемы (имипенем, меропенем), сульбактам-содержащие препараты (цефоперазон/сульбактам, ампициллин/сульбактам) и полимиксин.

Для проведения адекватной терапии НП, вызванной *Acinetobacter* spp., следует знать о возможном развитии резистентности к:

- цефалоспорином III-IV поколения (цефтриаксону, цефотаксиму, цефтазидиму или цефепиму);
- сульбактам-содержащим бета-лактамам (цефоперазону/сульбактаму или ампициллину/сульбактаму);
- карбапенемам (имипенему, меропенему или дорипенему);
- фторхинолонам (ципрофлоксацину или левофлоксацину);
- аминогликозидам (гентамицину или амикацину).

S. maltophilia. В отношении данного микроорганизма активны фактически только два антимикробных препарата – ко-тримоксазол и тикарциллин/клавуланат.

S. aureus. Наиболее значимой проблемой у *S. aureus* является резистентность к метициллину, сопровождающаяся устойчивостью и ко всем бета-лактамам. В отношении подобных штаммов гарантированной активностью обладают ванкомицин и линезолид, причём до сих пор в России нет сообщений о выделении ванкомицино- или линезолидорезистентных штаммов *S. aureus*.

Антимикробная терапия нозокомиальной инфекции

Выделяют эмпирическую и целенаправленную (этиотропную) антимикробную терапию НП. У большинства пациентов начинают с эмпирической терапии, а после идентификации возбудителя лечение корректируют с учетом чувствительности к антимикробным препаратам.

Исследования, выполненные в последние годы, позволили определить два важнейших правила, которые следует соблюдать при лечении пациентов с НП:

- 1) обеспечение адекватной антимикробной терапии;
- 2) сокращение нерационального и избыточного применения антимикробных препаратов у данной категории пациентов.

Для выполнения первого из указанных правил необходимо своевременное выявление пациентов с НП и незамедлительное назначение им эмпи-

рической антимикробной терапии, которая предположительно должна быть эффективной в данной клинической ситуации на основании сведений о наиболее вероятных возбудителях инфекции и локальных данных об уровне их антибиотикорезистентности.

На сегодняшний день является несомненным, что ключевым моментом, во многом определяющим исход лечения пациента с НП, является незамедлительное назначение адекватной эмпирической антимикробной терапии. Результаты многочисленных клинических исследований достоверно свидетельствуют, что при неадекватном выборе стартового режима антибактериальной терапии его коррекция в процессе лечения уже не может оказать существенное влияние на показатели летальности у пациентов с НП.

Для реализации второго правила антимикробной терапии в последние годы был предложен целый ряд различных подходов, таких как:

- улучшение качества диагностики НП, отказ от проведения антибактериальной терапии при сомнительном диагнозе НП, отказ от необоснованной антибиотикопрофилактики НП у больных на ИВЛ;
- административные ограничения на назначения антибиотиков (позволяет уменьшить неоправданно частое применение некоторых высокоэффективных препаратов);
- тактика де-эскалации (смена режима антибактериальной терапии широкого спектра на более узкий по результатам бактериологического исследования);
- сокращение общей длительности курса антибактериальной терапии на основании регулярного контроля за состоянием пациента и результатов микробиологического исследования.

Основными условиями выбора адекватной эмпирической терапии являются:

- 1) широкий спектр активности препаратов в отношении наиболее актуальных возбудителей с учетом данных исследования чувствительности локальной микрофлоры;
- 2) длительность госпитализации до момента возникновения НП (ранняя и поздняя);
- 3) учет наличия факторов риска полирезистентных возбудителей.

Например, при наличии факторов риска синегнойной инфекции режимы антимикробной терапии должны включать препараты с антисинегнойной активностью с учетом локальных особенностей чувствительности *P. aeruginosa* к антибиотикам (цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем, пиперациллин/

тазобактам, ципрофлоксацин, левофлоксацин). При наличии факторов риска инфекции, вызванной стафилококками, особенно резистентными к метициллину/оксациллину (MRSA), необходимо к режиму терапии присоединять препараты, активные в отношении резистентных грамположительных возбудителей (линезолид, ванкомицин); при этом альтернативные препараты (рифампицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин) следует применять только при документированной чувствительности к ним, по данным локального мониторинга, предпочтительно комбинированное их применение.

Эмпирическая терапия

Адекватная эмпирическая антимикробная терапия является необходимым условием, приводящим к снижению летальности, сокращению продолжительности лечения в ОРИТ и ЛПУ и затрат, связанных с лечением.

Адекватная эмпирическая антимикробная терапия должна быть начата в максимально ранние сроки после подтверждения диагноза НП и получения материала (мокрота, БАЛ, кровь и др.) для микробиологического исследования.

Рекомендации по эмпирической терапии НП являются в значительной степени условными, планирование такой терапии должно основываться в первую очередь на локальных данных об этиологической структуре заболевания и частоте распространения антибиотикорезистентности среди основных возбудителей. Однако некоторые тенденции все же можно проследить.

При ранних НП у пациентов, не получавших антибактериальную терапию/профилактику и не имеющих факторов риска резистентных возбу-

дителей, этиологическая структура заболевания близка к внебольничным пневмониям, при этом полирезистентные возбудители маловероятны. Поэтому у таких пациентов оправдано назначение антибактериальных препаратов без антисинегной активности или анти-MRSA активности: антистрептококковых цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) или фторхинолонов (офлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин). В качестве альтернативы могут быть использованы пиперациллин/тазобактам или карбапенем без антисинегной активности – эртапенем.

Этиологическая структура поздней НП (а также пневмонии у больных, получавших ранее антибактериальные препараты с лечебной или профилактической целью или имеющих другие факторы риска устойчивых микроорганизмов) и чувствительность возбудителей менее предсказуемы. Предполагаемые режимы антибактериальной терапии должны обладать антисинегной и антистафилококковой активностью, а также действовать на штаммы энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра. Понятно, что наиболее надежным режимом эмпирической терапии будет применение карбапенемов в комбинации с линезолидом или ванкомицином, однако такие рекомендации во всех случаях мало осуществимы на практике из-за высокой стоимости этих препаратов. По всей видимости, назначение в качестве стартовой терапии антисинегнойных карбапенемов (меропенем, дорипенем или имипенем) в сочетании с препаратами, активными против MRSA (линезолид, ванкомицин), оправдано в особо тяжелых случаях НП_{пвл} у больных, находящихся в критическом состоянии в результате развития полиорганной недостаточности или септического шока. Кроме

Таблица 7. Эмпирическая антибактериальная терапия ранней НП (≤ 4 дней) любой степени тяжести у пациентов без факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> *	Цефалоспорин III поколения без антисинегной активности (цефтриаксон, цефотаксим) ИЛИ
Энтеробактерии: – <i>Escherichia coli</i> – <i>Klebsiella pneumoniae</i> – <i>Enterobacter</i> spp. – <i>Proteus</i> spp. – <i>Serratia marcescens</i>	фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин) ИЛИ пиперациллин/тазобактам ИЛИ карбапенем без антисинегной активности (эртапенем)

Примечание. * при высокой частоте MRSA в отделении необходимо рассмотреть вопрос о дополнительном назначении линезолида или ванкомицина

Таблица 8. Эмпирическая антибактериальная терапия поздней (≥ 5 дней) НП любой степени тяжести или НП у пациентов с факторами риска инфицирования полирезистентными возбудителями

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты ¹
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС ⁺) ² <i>Acinetobacter</i> spp. ³	Карбапенем с антисинегнойной активностью (меропенем, имипенем, дорипенем) ИЛИ ингибиторозащищенный бета-лактам с антисинегнойной активностью (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам) ИЛИ цефалоспорин III–IV поколения с антисинегнойной активностью (цефепим, цефтазидим) ⁴ ПЛЮС
MRSA ⁵	(при наличии факторов риска MRSA) Линезолид ИЛИ ванкомицин ПЛЮС (при наличии факторов риска полирезистентных грамотрицательных возбудителей) Фторхинолоны с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин) или аминогликозиды (амикацин, нетилмицин) ⁴

Примечание. ¹ При необходимости к любому из режимов терапии может быть присоединен фторхинолон с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин) или амикацин с учетом локальных данных о чувствительности возбудителей;

² при наличии БЛРС-продуцирующих энтеробактерий препаратами выбора являются карбапенемы и цефоперазон/сульбактам;

³ препаратами выбора при наличии *Acinetobacter* spp. являются цефоперазон/сульбактам или карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем);

⁴ только при условии благоприятной локальной ситуации с чувствительностью возбудителей к этим препаратам;

⁵ препаратом выбора при MRSA-НП является линезолид, который характеризуется достоверно более высокой клинической эффективностью. Ванкомицин следует применять только при невозможности назначения линезолида. При недоступности линезолида и ванкомицина в качестве «терапии отчаяния» можно рассмотреть вопрос о назначении ко-тримоксазола и рифампицина.

того, назначение карбапенемов с (или без) линезолидом/ванкомицином должно обсуждаться во всех случаях неэффективности стартового эмпирического режима терапии с применением адекватных антибиотиков.

Рекомендованные схемы эмпирической антибактериальной терапии НП представлены в табл. 7 и 8.

Оригинальные и генерические препараты

Все имеющиеся доказательные данные по эффективности и безопасности антимикробной терапии нозокомиальных пневмоний были получены при исследовании оригинальных препаратов. До настоящего времени число публикаций о результатах адекватно спланированных и качественно проведенных исследований, подтверждающих сопоставимую клиническую и микробиологическую эффективность оригинальных и генерических препаратов, ограничено. В связи с этим при выборе бета-лактамов для лечения пациентов с жизнеугрожающими инфекциями, в том числе с нозокомиальной пневмонией, следует применять

оригинальные препараты. В случае получения качественных данных о сопоставимой эффективности генерических препаратов с оригинальными необходимо отдельно рассмотреть вопрос об их включении в формуляр. Несомненно, при лечении жизнеугрожающих инфекций фактор стоимости препарата не может превалировать над факторами эффективности и безопасности.

Монотерапия и комбинированная терапия

До настоящего времени остается открытым вопрос о необходимости назначения комбинированной терапии при НП. Нет ни одного метаанализа либо систематического обзора, посвященного непосредственно этому вопросу. С одной стороны, появление препаратов «ультраширокого» спектра (например, карбапенемов), обладающих исходной активностью в отношении большинства возбудителей НП, а также клинические данные об отсутствии повышения эффективности терапии при использовании комбинации АБП, свидетельствуют в пользу монотерапии. С другой стороны, снижение риска развития резистентности (в экспериментальных

исследованиях), например у штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. при проведении комбинированной АБТ, а также возможность синергизма между некоторыми антибиотиками (например, бета-лактамами и аминогликозидами) указывают на потенциальные преимущества использования комбинаций.

Монотерапия бета-лактамами (карбапенемами, цефалоспоридами или антисинегнойными пенициллинами) НП сравнивалась с комбинированной терапией (бета-лактамы плюс аминогликозид) в 16 рандомизированных клинических исследованиях. Причем ни в одном из исследований не было обнаружено каких-либо преимуществ комбинированной терапии с включением аминогликозидов перед монотерапией бета-лактамами. В то же время сопутствующее применение аминогликозидов существенно увеличивало частоту нежелательных лекарственных реакций.

Таким образом, доказательных данных о преимуществе комбинированной антибактериальной терапии НП по сравнению с монотерапией не получено. Следовательно, рутинное использование комбинированных режимов антибактериальной терапии НП не оправдано. Комбинированные режимы антибактериальной терапии НП оправданы в тех ситуациях, когда один из вероятных возбудителей заведомо не будет чувствителен к рекомендованному режиму терапии (например, MRSA к бета-лактамам и фторхинолонам), в этом случае целесообразно добавление линезолида или ванкомицина. Комбинации антибиотиков также будут обоснованы в случае выделения панрезистентных штаммов грамотрицательных бактерий (например, *P. aeruginosa* или *Acinetobacter* spp.). У больных с иммунологическими нарушениями всегда целесообразно обсуждать вопрос о комбинации АБП с антимикотиками.

Противогрибковая терапия

Грибы обычно не рассматриваются в качестве этиологической причины НП. В большинстве случаев изолированное поражение легких, которое условно может быть расценено как грибковая НП, обусловлено *Aspergillus* spp., другие микромицеты (*Mucor* spp., *Rhizopus* spp., *Fusarium* spp., *Pneumocystis jiroveci* и пр.) встречаются значительно реже. Грибы рода *Candida* вызывают НП крайне редко, поражение ими легких возможно при гематогенной диссеминации или аспирации желудочного содержимого.

Основными факторами риска развития поражения легких *Aspergillus* spp. являются:

- реакция «трансплантат против хозяина» у реципиентов аллотрансплантатов костного мозга;

- длительная нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении >10 дней) в период диагностики или в предыдущие 60 дней;

- длительное (>3 недель) использование системных глюкокортикоидов (например, преднизолона $>0,3$ мг/кг в сутки) в предыдущие 60 дней;

- использование иммуносупрессоров (циклопорин, анти-ФНО, алемтузумаб и пр.) в предыдущие 90 дней;

- СПИД.

У больных с длительной нейтропенией частота грибковой инфекции составляет 3–20%, у больных в ОРИТ без указанных факторов риска – 0,33–5,8%. Вспышки грибковых инфекций легких могут быть связаны с высокой концентрацией спор *Aspergillus* spp. в воздухе при скоплении этих грибов в системе вентиляции или при проведении ремонта.

Клинические проявления грибковой НП неспецифичны, обычно она протекает как рефрактерная к антибиотикам пневмония. Характерна высокая атрибутивная летальность.

Диагноз устанавливают при наличии факторов риска, клинических и КТ (рентгенографических) признаков в сочетании с выявлением возбудителей в респираторных субстратах или в крови, а также при определении в сыворотке крови и БАЛ антигена *Aspergillus* (галактоманнана).

Появление *Candida* spp. в образцах, полученных из трахеи и бронхов на фоне АБТ, у пациентов без иммуносупрессии нужно рассматривать как колонизацию дыхательных путей, не требующую применения противогрибковой терапии.

Препаратом выбора для лечения аспергиллеза легких является вориконазол. После стабилизации состояния возможен переход на пероральный прием препарата, но всегда важно продолжать применение вориконазола до полного излечения пациента. При неэффективности вориконазола препаратом 2-го ряда является каспофунгин. Применение амфотерицина В ограничивают недостаточная эффективность и высокая токсичность, препарат используют преимущественно по экономическим причинам. К амфотерицину В снижена чувствительность *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans* и *Aspergillus conicus*, *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp., а также возбудителей зигомикоза (*Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и др.).

Позаконазол и итраконазол активны против большинства возбудителей грибковой НП, но возможность их применения ограничена в связи с отсутствием лекарственной формы для внутривенного введения. Позаконазол является препаратом «глубокого резерва» и применяется только при неэффек-

тивности/непереносимости начального лечения. Применение итраконазола ограничено вариabельной биодоступностью препарата в капсулах и высокой частотой гастроинтестинальной токсичности раствора для приема внутрь.

Флуконазол неактивен против большинства грибковых возбудителей НП, в том числе *Aspergillus* spp., его не следует применять для лечения аспергиллеза легких.

При подтвержденной грибковой инфекции легких антифунгальную терапию проводят до стойкого купирования клинических, лабораторных и инструментальных признаков инфекции. Важным условием успешного лечения является устранение или снижение выраженности факторов риска, прежде всего применения стероидов и нейтропении.

Путь введения и дозирование АМП

Выбор пути введения определяется тяжестью состояния пациента, фармакодинамическими и фармакокинетическими особенностями препаратов. В начале лечения большинство пациентов с НП должны получать антимикробные препараты внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клинической эффективностью терапии (при достижении стабильного состояния) и без нарушения функции ЖКТ возможно продолжение лечения пероральными лекарственными формами препаратов, обладающими хорошей биодоступностью (например, фторхинолонами и линезолидом), для проведения т.н. «ступенчатой» терапии.

Некоторые антибактериальные препараты хорошо проникают в легочную ткань, достигая терапевтических концентраций (например, линезолид и фторхинолоны), другие (ванкомицин) – плохо.

Следует также помнить, что эффективность некоторых антибактериальных препаратов (например, бета-лактамов) зависит от длительности поддержания их концентрации в очаге инфекции выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении возбудителя, что требует частого их введения. Перспективным подходом также является введение бета-лактамов методом длительной или постоянной инфузии, что имеет определенные фармакокинетические, экономические и, возможно, клинические преимущества перед традиционным интермиттирующим введением.

Эффективность других антибактериальных препаратов (например, фторхинолонов и аминогликозидов) зависит от уровня их концентрации в очаге инфекции, т.е. назначение этих препаратов в высоких дозах приводит к повышению эффективности терапии. Кроме того, для аминогликозидов было показано, что при однократном введении их

правильно рассчитанной суточной дозы (с учётом должной массы тела пациента и функции почек) повышается не только их эффективность, но и безопасность. Дозы препаратов, используемые для терапии НП, представлены в табл. 9.

Имеются клинические данные об аэрозольном пути введения некоторых препаратов, в частности аминогликозидов и полимиксина В. Несмотря на теоретические предпосылки преимущества подобного подхода (возможность создания более высоких концентраций в лёгочной ткани и пр.) и отдельные сообщения о клинической эффективности в случае полирезистентных штаммов *P. aeruginosa* (для полимиксина В), требуется получение более достоверных доказательств для определения возможности широкого клинического применения данного пути введения.

Длительность терапии

Рекомендуемая длительность терапии НП составляет 14-21 день. В то же время было показано, что при НП_{ивл} значительное клиническое улучшение наблюдалось в течение первых 6 дней терапии, а увеличение её длительности до 14 дней приводило к колонизации *P. aeruginosa* и микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae*.

В исследовании, проведенном с использованием оценки состояния пациентов с НП_{ивл} по шкале CPIS в динамике, было показано, что при назначении адекватной терапии заметное улучшение наблюдалось к 3–5 дню терапии, что было подтверждено соответствующими изменениями показателя PaO₂/FiO₂, достоверно лучшими, чем в группе пациентов с неэффективностью терапии [59].

Возможность сокращения длительности терапии НП подтверждается и результатами многоцентрового двойного-слепого рандомизированного контролируемого исследования, показавшего, что назначение адекватной эмпирической терапии в течение 8 и 15 дней у пациентов с НП_{ивл} приводило к одинаковой клинической эффективности лечения [60]. Наряду с этим установлено, что частота повторных эпизодов НП была выше у пациентов с инфекцией, вызванной *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., и получавших короткий курс АБТ, а риск появления полирезистентных возбудителей был выше при длительном курсе терапии.

Таким образом, имеются убедительные данные о возможности сокращения сроков лечения НП до 7–8 суток без снижения клинической эффективности, за исключением случаев НП_{ивл}, вызванных неферментирующими грамотрицательными бактериями (*P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.), или случаев выявления гнойных осложнений (эмпиема плевры,

Таблица 9. Дозы антимикробных препаратов при внутривенном введении для эмпирической терапии НП у взрослых пациентов с нормальной функцией почек и печени

Цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности	
Цефотаксим	2 г 3–4 раза в сутки
Цефтриаксон	2 г 1–2 раза в сутки
Цефалоспорины с антисинегнойной активностью	
Цефепим	2 г 2–3 раза в сутки
Цефтазидим	2 г 3 раза в сутки
Цефоперазон	2–3 г 2–3 раза в сутки
Карбапенемы	
Дорипенем	0,5 г 3 раза в сутки (4-часовая инфузия)
Имипенем	0,5–1 г 4 раза в сутки или 1 г 3–4 раза в сутки
Меропенем	0,5 г 4 раза в сутки или 1 г 3 раза в сутки (возможно в виде 3-часовой инфузии)*
Эртапенем	1 г 1 раз в сутки
Ингибиторозащищённые бета-лактамы	
Пиперациллин/тазобактам	4,5 г 3–4 раза в сутки
Цефоперазон/сульбактам	2–4 г 2–3 раза в сутки
Аминогликозиды	
Амикацин	15–20 мг/кг 1 раз в сутки**
Гентамицин	5–7 мг/кг 1 раз в сутки**
Фторхинолоны без антисинегнойной активности	
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки
Офлоксацин	400 мг 2 раза в сутки
Фторхинолоны с антисинегнойной активностью	
Ципрофлоксацин	600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки
Левифлоксацин	500 мг 2 раза в сутки или 1 г 1 раз в сутки
Антифолаты	
Ко-тримоксазол	960–1920 мг 2 раза в сутки
Рифамицины	
Рифампицин	300–450 мг 2 раза в сутки
Препараты с активностью против MRSA	
Линезолид	600 мг 2 раза в сутки
Ванкомицин	15–20 мг/кг 2 раза в сутки ***
Противогрибковые препараты	
Вориконазол	Начинают с в/в введения по 6 мг/кг 2 раза в 1-е сутки, затем по 4 мг/кг 2 раза в сутки. После стабилизации состояния пациента возможен переход на пероральный прием. Внутрь насыщающая доза у пациентов с массой тела <40 кг 0,2 г 2 раза в сутки, а при массе >40 г – 0,4 г 2 раза в сутки, поддерживающая доза у пациентов с массой тела <40 кг 0,1 г 2 раза в сутки, а при массе >40 кг – 0,2 г 2 раза в сутки.
Каспофунгин	В первые сутки – 70 мг, затем по 50 мг в сутки
Амфотерицин В:	
обычный	0,6–1,5 мг/кг в сутки
липидные формы	3–5 мг/кг в сутки

Примечание. * В случае штаммов *P. aeruginosa* с низкой чувствительностью суточная доза может быть увеличена до 6 г;

** Остаточные концентрации гентамицина и амикацина в крови должны быть соответственно <1 мкг/мл и <4–5 мкг/мл;

*** Остаточные концентрации ванкомицина в крови должны быть 15–20 мкг/мл

абсцедирование). В последнем случае следует обсуждать более длительные курсы АБТ.

Оценка эффективности терапии

Клиническая оценка эффективности терапии базируется на динамике таких показателей, как лихорадка, количество и характер мокроты, лейкоцитоз или лейкопения, оксигенация крови, рентгенологическая картина, данные оценки состояния других органов и систем, улучшение общего состояния. У больных с интубацией трахеи из-за низкой специфичности клинических признаков пневмонии в первые 5 суток оценку динамики инфекционного процесса проводят по суррогатным показателям: восстановлению дыхательного коэффициента ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), снижению количества баллов по шкале CPIS, снижению количества бактерий в аспирате трахеи или БАЛ. В качестве информативных показателей адекватности лечения могут быть использованы абсолютные значения концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина в динамике.

Клиническое улучшение на фоне адекватной АБТ обычно отмечается через 48–72 ч после начала терапии, поэтому стартовую терапию НП в течение этого периода в большинстве случаев менять не следует. Исключение составляют случаи прогрессирующего ухудшения состояния или получение результатов микробиологического исследования, требующих изменения АБТ.

Коррекцию эмпирического режима АБТ следует проводить через 48–72 ч после начала лечения при отсутствии клинического улучшения и/или положительной динамики лабораторных показателей, а также при выделении резистентного к проводимой терапии возбудителя (при отсутствии клинического улучшения).

Микроскопия мокроты или содержимого бронхов/трахеи с окраской по Граму должна быть произведена сразу после назначения эмпирической антибактериальной терапии. Выявление в респираторном секрете грамположительных кокков является важным аргументом в пользу добавления в схему лечения препарата, активного против MRSA – линезолида или ванкомицина (если он не был назначен ранее).

Получение к 3–5 суткам лечения отрицательного результата микробиологического исследования биоматериала, взятого у больного с помощью бронхоскопических методов, при условии клинического улучшения состояния является важным аргументом в пользу прекращения АБТ.

Окончательную оценку эффективности антибактериальной терапии НП и принятие решения

о ее достаточности проводят на основании оценки в динамике клинических и лабораторных показателей. У больных НП_{ивл} сохранение умеренного лейкоцитоза, субфебрильной лихорадки, умеренного количества гнойного трахеального секрета, изменений на рентгенограмме, выделение новых микроорганизмов из мокроты или аспирата трахеи **не могут служить безусловным основанием для продолжения АБТ или ее замены.**

Рентгенография органов грудной клетки имеет ограниченную ценность при оценке динамики тяжелой НП, так как при этом часто отмечается первоначальное рентгенологическое ухудшение, особенно у пациентов с бактериемией или инфекцией, вызванной высоковирулентными микроорганизмами. Кроме этого, у пожилых пациентов и лиц с сопутствующими заболеваниями (например, ХОБЛ) рентгенологическое разрешение значительно отстает от клинического улучшения.

Прогностически неблагоприятными рентгенологическими признаками являются: поражение новых долей легкого, увеличение размера инфильтрата более чем на 50% в течение 48 ч, появление очагов деструкции, наличие большого плеврального выпота.

Тактика лечения больных с НП представлена на схеме (рис. 2).

Коррекция антибиотикотерапии

При клинической неэффективности лечения НП или после получения результатов микробиологического исследования может потребоваться коррекция эмпирической антибактериальной терапии. Препараты и их комбинации, рекомендуемые для терапии НП, вызванной наиболее частыми возбудителями, представлены в табл. 10.

Однако микробиологические критерии, указывающие на необходимость изменения терапии, четко не определены. Следует помнить, что проводимая терапия должна изменяться только в том случае, если не отмечается клинического улучшения состояния пациента.

Де-эскалация терапии

Кроме этого, проводимая АМТ может быть изменена за счет перехода на антибиотики более узкого спектра действия. Это целесообразно, если не выделен возбудитель, против которого была направлена эмпирическая терапия (например, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), или в том случае, если выделенный возбудитель чувствителен к препаратам с более узким спектром активности (например, выделена *E. coli*, чувствительная к цефалоспорином III поколения, и тогда нет

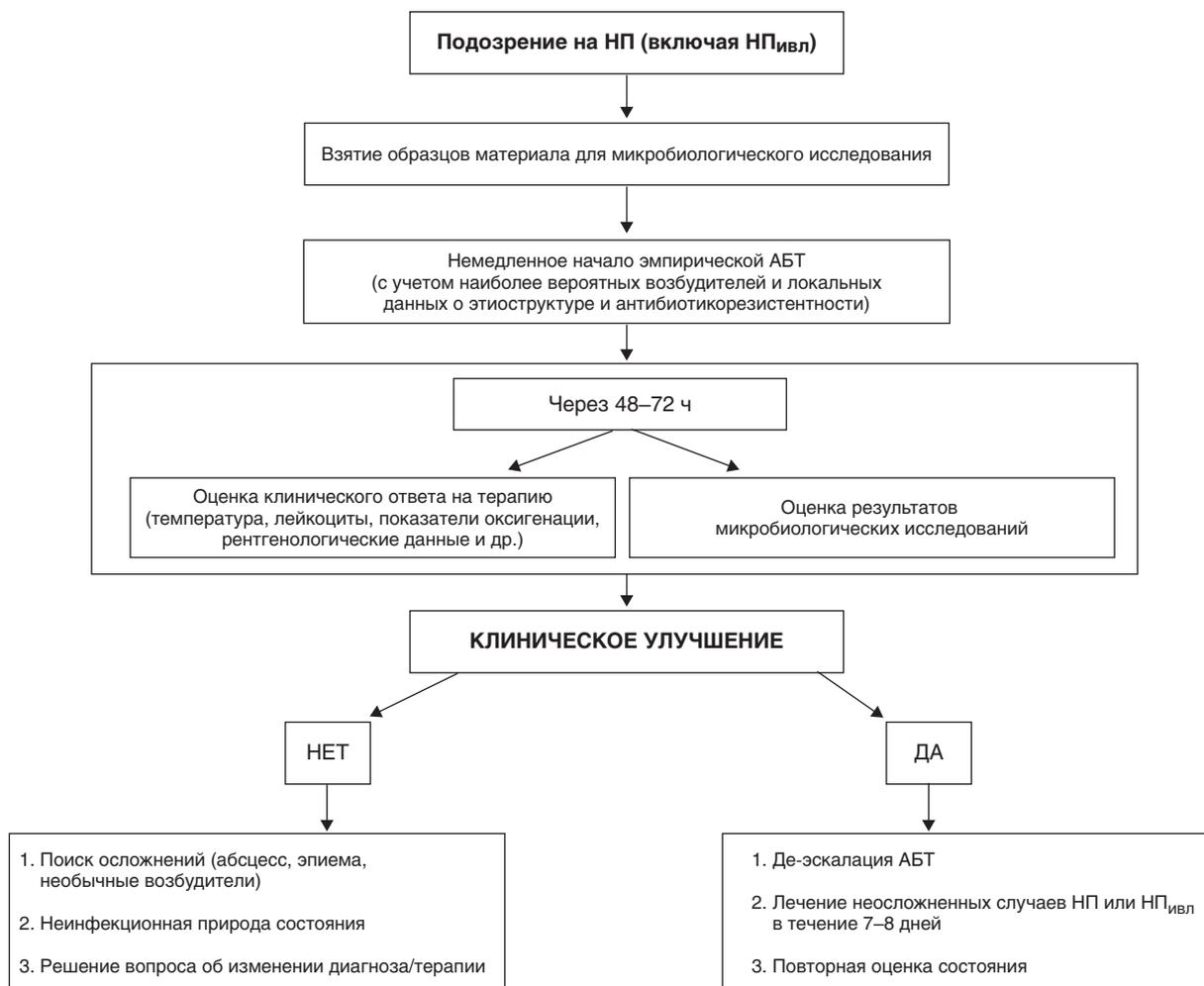


Рис. 2. Тактика ведения пациента с подозрением на НП или НП_{ивл} (используются следующие категории оценки: эрадикация, суперинфекция)

необходимости в продолжении терапии карбапенемом).

Подобная тактика, получившая название де-эскалации терапии, в настоящее время является общепризнанной при лечении различного рода инфекций, в том числе НП. Основным затруднением в данном случае является скорость получения результатов бактериологического исследования и оценка этиологической роли микроорганизмов, выделенных из нестерильных локусов (мокрота, эндотрахеальный аспират и пр.).

Де-эскалация терапии, во многом, определяется составом возбудителей НП и их антибиотикорезистентностью. Так, де-эскалацию удалось провести только в 2,7% случаях при выделении из респираторных образцов грам(–) неферментирующих бактерий (таких как *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.) и в 49,3% – при обнаружении других возбудителей.

Другим вариантом де-эскалации терапии является назначение пациентам с поздней НП, с факторами риска наличия полирезистентных возбудителей или с НП_{ивл}, стартовой комбинированной терапии, включающей три антибактериальных препарата, перекрывающих широкий спектр наиболее вероятных возбудителей. В последующем, на основании предварительных микробиологических данных, проводится отмена отдельных препаратов. Так, при внедрении подобной тактики у пациентов с НП_{ивл} удалось в течение первых 48 часов терапии провести отмену одного препарата – у 36,5% и двух – у 61,5% пациентов. При этом такая высокая частота де-эскалации антибактериальной терапии была достигнута, несмотря на то что в 25% случаев были выделены штаммы *P. aeruginosa* и в 15,4% – MRSA, и при этом она не привела к ухудшению результатов лечения (в сравнении с историческим

Таблица 10. Выбор antimicrobных препаратов для лечения НП установленной этиологии (этиотропная терапия)

Микроорганизмы	Препараты выбора ¹	Альтернативные средства ¹
Грамотрицательные		
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> БЛРС ⁻	ЦС III–IV поколения, пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам, ФХ	Карбапенемы
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> БЛРС ⁺	Карбапенемы	Цефоперазон/сульбактам
<i>Enterobacter</i> spp., <i>Morganella</i> spp., <i>Serratia</i> spp.	Карбапенемы	Цефоперазон/сульбактам + амикацин Цефепим + амикацин ФХ + амикацин
<i>P. aeruginosa</i>	Пиперациллин/тазобактам, цефепим или цефтазидим ± амикацин	Карбапенемы (меропенем, дорипенем, имипенем), ципрофлоксацин, левофлоксацин
<i>Acinetobacter</i> spp.	Цефоперазон/сульбактам	Карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем), ФХ ± АГ (нетилмицин или амикацин), ампициллин/сульбактам
<i>S. maltophilia</i>	Ко-тримоксазол	Пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат
Грамположительные		
Метициллиночувствительный <i>S. aureus</i> (MSSA)	Оксациллин ³ , цефазолин ⁴	Амоксициллин/клавуланат, клиндамицин
Метициллино-резистентный <i>S. aureus</i> (MRSA)	Линезолид	Ванкомицин, ко-тримоксазол ± рифампицин ^{1,2}
<i>S. pneumoniae</i>	Цефотаксим, цефтриаксон, цефепим, амоксициллин/клавуланат	Левифлоксацин, моксифлоксацин
Атипичные микроорганизмы		
<i>Legionella</i> spp.	Левифлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин	Эритромицин ± рифампицин

Примечание:¹ при условии чувствительности к ним выделенного возбудителя;² только при невозможности применения линезолида и ванкомицина;³ режим дозирования оксацилина: в/в по 2 г 4–6 раз в сутки;⁴ режим дозирования цефазолина: в/в по 2 г 3–4 раза в сутки.

АГ – аминогликозиды; БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра; ФХ – фторхинолоны; ЦС – цефалоспорины.

контролем). В данном исследовании также удалось добиться сокращения длительности терапии до 8,6 дней (в контрольной группе – 14,8 дней).

Однако предварительный анализ данных исследования ALARM, в котором отслеживались все случаи изменения антибактериальной терапии при лечении пациентов с НП_{ивл}, привел к менее оптимистичным результатам. Оказалось, что в целом де-эскалация терапии проводилась нечасто – менее чем в 20% случаев, а эскалация (т.е. «усиление» терапии, расширение ее спектра) была отмечена почти с

такой же частотой – в 15% случаев. Возможно, это связано с тем, что в данном исследовании наиболее часто НП_{ивл} была вызвана *P. aeruginosa*, что было основной причиной необходимости эскалации режима терапии, перекрывающего широкий спектр наиболее вероятных возбудителей.

Проблемой проведения де-эскалации АБТ в России являются сложности с достоверным определением чувствительности микроорганизмов к АБП в микробиологических лабораториях и установлением некоторых механизмов устойчивости к антибио-

тикам. Возможность использования этого метода оптимизации АБТ определяется наличием в структуре лечебного учреждения лаборатории, регулярно проводящей внутренний контроль и участвующей в программах внешней оценки качества.

Наиболее реальным примером проведения де-эскалации на практике является назначение при поздней НП_{ивл} в эмпирическом режиме карбапенема или цефоперазона/сульбактама и линезолида и коррекция терапии на следующий день, исходя из результатов микроскопии материала нижних дыхательных путей или выделенных микроорганизмов: при отсутствии грамположительных кокков – отмена линезолида, при отсутствии грамотрицательных бактерий – карбапенема или цефоперазона/сульбактама.

Таким образом, признавая все положительные моменты проведения де-эскалации эмпирической антибактериальной терапии (клинические, микробиологические, экономические), необходимо отметить, что ее возможная реализация на практике определяется соблюдением ряда необходимых условий: наличие качественной микробиологической лаборатории, адекватного материала для исследования, полученного с помощью инвазивных методов, постоянного проведения микробиологического мониторинга в отделении.

Исходы лечения НП

Исход терапии НП может определяться по клиническим и микробиологическим критериям. С клинической точки зрения может отмечаться улучшение, разрешение, замедленное разрешение, рецидив, неэффективность терапии и летальный исход.

Исход лечения НП с микробиологических позиций оценивается по результатам микробиологического исследования образцов клинического материала, полученных из дыхательных путей. Микробиологическими результатами лечения НП могут быть: эрадикация (исчезновение возбудителя), персистенция, суперинфекция (появление нового возбудителя) или рецидив (эрадикация с последующим появлением прежнего возбудителя).

Резюме рекомендаций по антимикробной терапии НП

1. При подозрении на НП следует немедленно начать адекватную эмпирическую антибактериальную терапию, так как отсрочка в назначении адекватного лечения сопровождается ухудшением прогноза (степень доказательности А).
2. Для обеспечения максимальной эффективности эмпирической терапии пациентов с тяжёлой

НП критически важным является использование антимикробных препаратов в адекватных дозах (степень доказательности А).

3. Для эмпирической терапии НП антимикробные препараты следует назначать внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клиническим улучшением и нормальной функцией ЖКТ возможен переход на пероральную терапию с использованием антибиотиков с хорошей биодоступностью (степень доказательности В).
4. Использование аэрозольного пути введения не повышает эффективности терапии НП_{ивл}, однако он может применяться в качестве дополнительной терапии у пациентов с НП, вызванной полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами, и при неэффективности системной антибактериальной терапии (степень доказательности В).
5. Возможно использование комбинированной терапии у пациентов с высокой вероятностью НП, вызванной полирезистентными возбудителями. Однако недостаточно данных по преимуществам данного подхода перед монотерапией (за исключением повышения вероятности адекватности эмпирической терапии) (степень доказательности В).
6. По возможности следует применять монотерапию (степень доказательности А), за исключением случаев, когда комбинированная терапия требуется для расширения спектра активности, например добавление линезолида или ванкомицина к бета-лактаму при высоком риске инфицирования MRSA (степень доказательности С).
7. Учитывая отсутствие адекватных данных по эффективности и безопасности воспроизведенных копий (генериков) антимикробных лекарственных средств при выборе бета-лактамов антибиотиков следует отдавать предпочтение оригинальным препаратам (степень доказательности С).
8. При эффективной эмпирической антибактериальной терапии её длительность может быть сокращена до 7–8 дней (степень доказательности В).
9. Препаратом выбора для лечения аспергиллеза легких является вориконазол (степень доказательности А). При неэффективности вориконазола препаратом 2-го ряда является каспофунгин (степень доказательности В). При невозможности применения вориконазола и каспофунгина допустимо использование обычной или липидной формы амфотерицина В (степень доказательности А).

10. При клинической эффективности лечения, получении адекватных микробиологических данных об этиологии НП и чувствительности выделенных возбудителей возможна де-эскалация антибактериальной терапии (степень доказательности В).

Неантимикробная терапия у больных НП

Профилактика тромбозов глубоких вен

Больные, госпитализированные в стационар, особенно в ОРИТ, относятся к группе риска развития тромбозов глубоких вен. Получено достаточно данных о целесообразности профилактики тромбозов глубоких вен у больных ОРИТ: по данным нескольких РКИ и метаанализов, профилактическое назначение гепарина приводит к уменьшению риска развития тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии [61–63]. Таким образом, больные с НП должны получать профилактическую антитромботическую терапию при отсутствии противопоказаний (тромбоцитопения, тяжелые коагулопатии, активное кровотечение, недавний геморрагический инсульт) (уровень рекомендаций А).

Рекомендовано назначение либо низких доз *нефракционированных гепаринов* (НФГ) 2 или 3 раза в сутки, либо *низкомолекулярных гепаринов* (НМГ) 1 раз в сутки. НФГ предпочтительнее, чем НМГ, у больных с почечной недостаточностью. У больных с очень высоким риском венозного тромбоза НМГ имеют преимущества перед НФГ [64, 65] (уровень рекомендаций С). У больных с противопоказаниями к терапии гепаринами рекомендовано использование механических средств профилактики (компрессионные чулки) [66, 67] (уровень рекомендаций А). У больных с высоким риском венозных тромбозов (тромбозы в анамнезе, травма, ортопедическая операция) должны быть использованы фармакологические и механические средства профилактики (уровень рекомендаций С).

Профилактика стрессовых повреждений желудка

Эффективность профилактики развития стрессовых язв и желудочного кровотечения доказана у больных, госпитализированных в ОРИТ, особенно с такими состояниями, как коагулопатия, гипотензия, сепсис и проведение ИВЛ [68]. Для предотвращения развития стрессовых язв и желудочного кровотечения больным с НП показано назначение H_2 -блокаторов [69, 70] (уровень рекомендаций А) или ингибиторов протонной помпы (уровень рекомендаций В). Эффект профилактической антистрессовой терапии более выражен у

наиболее тяжелых больных. Преимущество профилактики стрессовых язв должно быть оценено с точки зрения потенциального влияния препаратов на рН желудка, предрасполагающего к развитию НП_{ивл} [71]. В настоящее время не получены данные о роли энтерального питания в профилактике стрессовых язв.

Внутривенные иммуноглобулины

Три недавно выполненных метаанализа показали, что поликлональные внутривенные иммуноглобулины повышают выживаемость больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком (среди данных больных были и больные с НП) [72–74]. Следует обратить внимание, что лучший эффект внутривенного иммуноглобулина показан при дозах препарата более 1 г/кг веса, длительности терапии не менее 2 суток и обогащении препарата IgM и IgA [72, 74]. Таким образом, применение внутривенного иммуноглобулина может быть рекомендовано больным НП с тяжелым сепсисом и септическим шоком (уровень рекомендаций А).

Глюкокортикостероиды

Внутривенное назначение гидрокортизона показано больным с септическим шоком, которые не отвечают на инфузионную терапию и терапию вазопрессорами (уровень рекомендаций В) [75]. Данные о роли ГКС у больных НП практически нет. Лишь в одном когортном исследовании у больных с НП, вызванной *Branhamella catarrhalis*, проведена оценка эффективности ГКС, однако их эффект оказался незначительным [76]. Таким образом, на основании имеющихся данных нет оснований рекомендовать назначение ГКС больным НП (уровень рекомендаций С) при отсутствии признаков рефрактерного септического шока.

Неинвазивная вентиляция легких

У больных с НП, возникшей вне связи с ИВЛ, имеющих гипоксемию ($PaO_2/FiO_2 < 250$ мм рт.ст.) и другие признаки острой дыхательной недостаточности (выраженная одышка в покое и ЧД > 30 /мин), может быть предпринята попытка проведения *неинвазивной вентиляции легких* (НВЛ), при условии, что больным не показана немедленная интубация трахеи [77, 78]. НВЛ позволяет избежать развития многих и механических осложнений, в то же время обеспечивая эффективное восстановление газообмена и разгрузки дыхательной мускулатуры у больных с острой дыхательной недостаточностью. Возможность использования НВЛ у больных с тяжелой пневмонией была показана в нескольких контролируемых исследованиях [79,

80]. Использование НВЛ хорошо переносилось данными больными, не затрудняло удаление бронхиального секрета и приводило к значимому уменьшению тахипноэ, снижению абсолютного риска интубации трахеи более чем на 25% и уменьшению длительности пребывания больных в ОРИТ [79]. Очень важным является быстрое определение неэффективности НВЛ, потому что в нескольких исследованиях показано, что задержка своевременной интубации трахеи и инициации инвазивной респираторной поддержки ухудшает прогноз данных больных [77, 81]. Больные с выраженной гипоксемией ($PaO_2/FiO_2 < 150$ мм рт.ст.) являются неподходящими кандидатами для НВЛ [81]. Таким образом, применение НВЛ может быть рекомендовано неинтубированным больным НП с гипоксемией, особенно у больных с фоновым заболеванием ХОБЛ, при условии хорошего дренирования дыхательных путей и на ранних этапах развития ОДН (уровень рекомендаций V).

Искусственная вентиляция легких

Особенности биомеханики легких при НП не позволяют в большинстве случаев добиться эффекта от методов респираторной поддержки, направленных на открытие альвеол (маневры открытия альвеол, положение лежа на животе, настройка положительного давления конца выдоха), в силу ряда причин:

1) морфологически альвеолы при пневмонии заполнены экссудатом и не могут быть вовлечены в газообмен;

2) поражение носит локальный характер, что не позволяет повысить давление в зоне коллапса альвеол.

Применение методов открытия альвеол возможно при сочетании пневмонии и *острого респираторного дистресс-синдрома* (ОРДС), так как в этом случае поражение легких носит более гомогенный характер, существуют зоны коллапсированных альвеол, которые могут быть вовлечены в газообмен.

Чувствительность рентгенографии грудной клетки при ОРДС при наличии билатеральных инфильтратов составляет примерно 75%, а специфичность – 70%, что приводит к высокой частоте ложноположительных и ложноотрицательных результатов при применении этого метода в диагностике ОРДС [82]. Наиболее специфичным методом дифференциальной диагностики пневмонии и ОРДС является компьютерная томография легких [83].

Критериями потенциальной рекрутируемости альвеол при развитии у больного ОРДС следует считать [84]:

- двусторонние гомогенные инфильтраты на рентгенограмме;
- типичная КТ-картина «мокрой губки»;
- наличие нижней точки перегиба на статической кривой «давление-объем».

Применение методов открытия альвеол при НП в отсутствие ОРДС противопоказано, так как не только не улучшает газообмен и транспорт кислорода, а, напротив, приводит к перераздуванию альвеол и выраженному угнетению сердечного выброса [83].

Показания для ИВЛ:

- отсутствие самостоятельного дыхания (апноэ), гиповентиляция;
- остановка кровообращения и сердечно-легочная реанимация;
- патологические типы дыхания (нейрогенное гиперпноэ, гипопноэ, апноэзисы, дыхание Куссмауля, гаспинг);
- кома;
- гипоксемия, резистентная к ингаляции кислорода;
- усиленная работа дыхания (тахипноэ выше 40 в минуту, диспноэ, участие в дыхании вспомогательных мышц, стойкая тахикардия);
- нарастание гипоксемии и гипокпапии в динамике;
- респираторный ацидоз, нарастание гиперкапнии в динамике;
- высокий риск аспирации желудочного содержимого;
- снижение PaO_2/FiO_2 менее 200 мм рт.ст.

Задачи респираторной поддержки при пневмонии:

- оптимизация газообмена;
- уменьшение работы дыхания и снижение потребления O_2 дыхательными мышцами;
- предотвращение волюмотравмы – минимизация перераздувания альвеол;
- предотвращение ателектатического повреждения – циклического открытия-закрытия альвеол;
- предотвращение органной легочной воспалительной реакции – биотравмы.

Оптимизация газообмена

Обеспечение альвеолярной вентиляции (т.е. артериального pCO_2 и pH) осуществляется подбором величины минутной вентиляции легких до достижения нормокапнии (нормовентиляции), т.е. $PaCO_2$ на уровне 35–45 мм рт.ст. В случае крайне тяжелого течения пневмонии при отсутствии неврологических противопоказаний (острый период черепно-мозговой травмы, повышенное внутричерепное давление, опухоль головного мозга, инфаркт мозга, кровоизлияние в мозг и т.д.) возможно приме-

нение умеренной («допустимой») гиперкапнии до величин PaCO_2 80–100 мм рт.ст., однако показания к применению этой методики должны быть строго ограничены. По возможности необходимо уменьшать сроки гиперкапнии, необходимо осуществлять тщательное мониторирование неврологического статуса и проводить глубокую медикаментозную седацию [85]. У пациентов с предсуществующей хронической дыхательной недостаточностью (например, при ХОБЛ) величина PaCO_2 определяется в индивидуальном порядке. Допускается применение гипокпнии (гипервентиляции) при повышенном внутричерепном давлении в соответствии с протоколами лечения соответствующих заболеваний.

Обеспечение артериальной оксигенации (т.е. артериального pO_2) целевым значением PaO_2 при проведении респираторной поддержки следует считать оптимальным на уровне PaO_2 55–85 мм рт.ст., но не следует его увеличивать свыше 100 мм рт.ст., так как используемые при этом высокие инспираторные фракции кислорода повреждают легочную ткань за счет развития резорбционных ателектазов и повреждения сурфактанта [86]. Не следует использовать маневры открытия альвеол для улучшения оксигенации при пневмонии в отсутствие внелегочного ОРДС.

Уменьшение работы дыхания и снижение потребления кислорода дыхательными мышцами

Цель – регуляция повышенной работы дыхания вследствие снижения податливости легочной ткани или повышения сопротивления дыхательных путей, при которой значительно возрастает потребление кислорода дыхательными мышцами и кислородная задолженность. В норме на работу дыхательных мышц расходуется 3–5% потребляемого организмом кислорода. При патологических условиях эта величина может возрастать до 30–40%. Установлено, что при компенсаторном увеличении минутной вентиляции на 44% суммарная энергетическая цена дыхания возрастает более чем в 5 раз. Это приводит не только к неблагоприятному перераспределению кислорода в организме, но и к утомлению мышц вдоха, в первую очередь диафрагмы. Полное освобождение больного от работы дыхания может быть необходимым, если не удается быстро устранить гипоксемию, имеются тяжелые нарушения центральной регуляции дыхания или используются так называемые агрессивные методы респираторной поддержки. Однако многочисленными исследованиями показано, что освобождая пациента от большей части дыхательной работы, но сохраняя возможность незначительного

инспираторного усилия при современных методах ВВЛ чаще всего удается создать «дыхательный комфорт» без фармакологического угнетения самостоятельного дыхания, снизить максимальное инспираторное давление, улучшить распределение вдыхаемого газа в легких, улучшить функцию сердца, повысить отношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, предотвратить развитие дистрофических изменений в дыхательных мышцах [87–89].

Предотвращение динамического перераздувания альвеол – волюмотравмы

Использование при респираторной поддержке у пациентов с ОПЛ и ОРДС высоких дыхательных объемов приводит к перераздуванию альвеол, повреждению паренхимы легких, увеличению проницаемости легочных капилляров, повреждению эндотелия капилляров легких и активации медиаторов воспаления, приводя к развитию легочной и прогрессированию системной воспалительной реакции, сдавлению легочных капилляров с нарушением микроциркуляции легких, нарушению вентиляции-перфузионных соотношений, формированию легочной гипертензии и повышению нагрузки на правый желудочек сердца [90]. При этом большее внимание при подборе параметров респираторной поддержки следует уделять не величине дыхательного объема, а давлению плато – производному показателю, величина которого при респираторной поддержке напрямую коррелирует с вероятностью летального исхода [91]. Необходим такой подбор параметров респираторной поддержки, чтобы давление плато не превышало 30 см вод.ст. Распознавание перераздувания альвеол возможно по статической петле «давление – объем», на которой при появлении перераздувания альвеол появляется верхняя точка перегиба («крыло птицы») [92]. При отсутствии верхней точки перегиба на петле «давление-объем» и давлении плато, меньшем 30 см вод.ст., можно применять дыхательные объемы, не превышающие 10 мл/кг массы тела. При уменьшении дыхательного объема для поддержания PaCO_2 на прежнем уровне необходимо увеличить частоту дыхания, принимая во внимание возникающий при этом ауто-РЕЕР (положительное давление конца выдоха).

Предотвращение коллабироваия альвеол и мелких дыхательных путей на выдохе – ателектатической травмы

Ателектатическая травма возникает при циклическом открытии альвеол и мелких дыхательных путей на вдохе и коллабироваии их на выдохе вследствие истощения запасов сурфактанта и увели-

чения вследствие этого сил поверхностного натяжения и объема закрытия легких [93]. Ателектотравма приводит к дополнительному повреждению альвеол, эндотелия капилляров, увеличению проницаемости капилляров легких и выдавливанию сурфактанта из альвеол в дыхательные пути с усилением коллабирования альвеол (ателектазированию). Цель предотвращения ателектатической травмы – в увеличении функциональной остаточной емкости легких (больше объема закрытия легких) и перемещении точки начала вдоха по петле «давление-объем» выше нижней точки перегиба. Для увеличения функциональной остаточной емкости (ФОЕ) используют положительное давление конца выдоха, оптимальные значения которого при пневмонии находятся в пределах 5–10 см вод.ст.

Предотвращение баротравмы

К баротравме относится пневмоторакс, пневмомедиастинум, формирование микрокист в интерстиции легких (интерстициальная эмфизема, нередко приводящая к системной газовой эмболии), пневмоперитонеум, подкожная эмфизема. Баротравме подвержены в основном интактные (вентилируемые) участки легочной ткани у пациентов с неоднородным поражением легочной паренхимы. При этом повреждающими факторами считаются пиковое давление в дыхательных путях и давление плато. При проведении респираторной поддержки при пневмонии следует избегать превышения давления плато выше 30 см вод.ст.

Предотвращение прогрессирования органной легочной и системной воспалительных реакций – биотравмы

Предотвращение биотравмы базируется на предотвращении ее компонентов: баротравмы, волюмотравмы, ателектатической травмы, каждый из которых ведет к локальному высвобождению медиаторов воспаления (TNF- α , интерлейкинов, лейкотриенов, вазоактивных веществ, прокоагулянтов, гамма-интерферона и др.) и выделению их в системный кровоток с формированием полиорганной дисфункции. Применение протективной вентиляции легких позволяет предотвратить прогрессирование синдрома системной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции и уменьшить летальность, т.е. избежать вентилятор-ассоцированного повреждения легких [94].

Концепция безопасной ИВЛ и «малых» дыхательных объемов

Стратегия респираторной терапии, позволяющая минимизировать отрицательные эффекты

Таблица 11. Основные положения концепции безопасной ИВЛ

Параметры	Эффекты ИВЛ при превышении параметров
$PIP \leq 35$ смH ₂ O	Баротравма
$V_t - 7-9$ мл/кг ИМТ	Волюмотравма
$P_{plat} \leq 30$ см H ₂ O	Баро- и волюмотравма
$FiO_2 -$ менее 60%	Повреждение сурфактанта и ателектазирование
I/E – не более 1,5:1	Увеличение ауто РЕЕР

ИВЛ, была названа безопасной («протективной») (табл.11). Основная задача безопасной ИВЛ – это снижение давления плато и транспульмонального давления за счет уменьшения дыхательного объема [95].

Под «малым» дыхательным объемом подразумевают $V_t - 6$ мл/кг идеальной массы тела. Большой $V_t -$ это 12 мл/кг ИМТ. Расчет ИМТ производят с помощью специальных формул:

- для мужчин – $50 + 0,9 \times [\text{рост (в см)} - 152,4]$;
- для женщин – $45,5 + 0,9 \times [\text{рост (в см)} - 152,4]$.

При проведении респираторной терапии у больных с пневмонией большее внимание при подборе параметров респираторной поддержки следует уделять не величине дыхательного объема, а давлению плато – производному показателю, величина которого при респираторной поддержке напрямую коррелирует с вероятностью летального исхода [96]. Если давление плато > 30 см H₂O – целесообразно снижать V_t на 1мл/кг ИМТ до достижения давления плато < 30 см H₂O (категория доказательств В).

Маневр «открытия» альвеол

Маневр «открытия» альвеол (в англоязычной литературе – recruitment) – это кратковременное повышение давления и/или объема в респираторной системе в целях открытия альвеол, коллабированных вследствие интерстициального отека, и увеличения конечно-эспираторного объема легких.

В настоящее время доказано, что проведение маневра «открытия» альвеол улучшает оксигенацию и уменьшает количество коллабированных альвеол [87]. Эффективность этого приема выше у пациентов с внелегочным ОРДС на ранней стадии развития этого осложнения (отек и ателектазирование). При НП в отсутствие признаков внелегочного ОРДС маневры «открытия» альвеол неэффективны и приводят к выраженному угнетению центральной гемодинамики (категория доказательств С).

Проведение ИВЛ в положении «лежа на животе» (prone-position)

Патофизиологическим обоснованием этого метода ИВЛ является концепция «мокрой губки» («sponge lung»), предложенная в 1993 году [97]. Суть этой концепции заключается в том, что коллабирование альвеол, отек и ателектазирование участков легких происходит преимущественно в нижележащих (для каждого конкретного положения тела) отделах легких. И при перемене положения тела ателектазированные участки также меняют свою локализацию, по аналогии с мокрой губкой. В положении пациента на спине коллабируются преимущественно задне-нижние отделы легких, за счет компрессии органами средостения, а также под действием гравитационных сил. В положении пациента «лежа на животе» нивелируется влияние органов средостения на участки легких.

Вентиляция в положении на животе (ВПЖ) приводит к расправлению ателектазов, улучшению показателей газообмена, биомеханики дыхания и пассажа мокроты. Таким образом, очевидно, что вентиляция легких в положении на животе – прием мобилизации (открытия) альвеол, не требующий повышения давления в дыхательных путях и позволяющий избежать связанных с этим осложнений. Оптимальная длительность сеансов ВПЖ должна составлять не менее 12 ч в сутки [98].

Показания к проведению ВПЖ можно сформулировать следующим образом:

1) индекс оксигенации < 200-250 мм рт.ст. при проведении ИВЛ в оптимальном режиме (PaCO₂ 35–45 мм рт. ст., Vt < 10 мл/кг, давление плато < 35 см вод. ст., оптимальное значение РЕЕР);

2) невозможность выполнения маневра «открытия» альвеол у пациентов с пневмонией (низкий потенциал рекрутирования, буллезные легкие, нестабильная гемодинамика или гипотензия).

Противопоказания к проведению ВПЖ носят преимущественно технический характер, а именно: невозможность нахождения пациента в положении на животе (дренажи, выведенные на переднюю грудную или брюшную стенку), диастаз грудины, открытые раны на передней брюшной стенке, нежелательность изменения положения тела больного (переломы ребер, политравма). Кроме того, абсолютные противопоказания к ВПЖ – повреждения спинного мозга с высоким давлением ликвора и нарушением ритма, которые могут вести к выраженной нестабильности гемодинамики и потребовать дефибрилляции или массажа сердца.

ВПЖ является эффективным и безопасным способом улучшения газообмена у пациентов с

пневмонией. Этот метод практически не оказывает влияния на гемодинамику и не ухудшает перфузии жизненно важных органов, что принципиально при лечении пациентов с полиорганной недостаточностью. Единственным существенным недостатком этого метода является длительный период, необходимый для получения максимального эффекта (категория доказательств С).

Настройка РЕЕР у больных с пневмонией и ОРДС

Цель применения положительного давления конца выдоха (РЕЕР) при пневмонии и ОРДС – поддержание легких в «открытом состоянии», т. е. недопущение коллапса альвеол на выдохе и повторного открытия их на вдохе (ателектатического повреждения). При этом происходит увеличение функциональной остаточной емкости. Воздействие РЕЕР на гемодинамику многокомпонентно, однако отрицательные эффекты РЕЕР проявляются при перерастяжении альвеол.

Подбор РЕЕР должен быть индивидуализирован.

Показаниями для настройки РЕЕР являются:

– соответствие диагностическим критериям ОПЛ/ОРДС;

– ранняя (экссудативная) стадия внелегочного ОРДС (приблизительно 1–7 дни);

– диффузное (гомогенное) поражение легких по данным рентгенографии легких и/или компьютерной томографии легких;

– наличие выраженной нижней точки перегиба на *статической* кривой «давление-объем».

Неэффективна настройка РЕЕР у пациентов с локальным или негетогенным поражением легочной ткани (пневмония), снижением податливости грудной стенки, при отсутствии фибропролиферации и фиброза. Этим пациентам достаточно эмпирического пошагового применения минимального установочного РЕЕР 5–8–10 см вод.ст. (категория доказательств С).

Противопоказания к настройке РЕЕР

При обсуждении противопоказаний к применению РЕЕР при ОРДС следует учесть, что большинство из них носят относительный характер, так как в большинстве ситуаций польза от применения РЕЕР превышает вред. К абсолютным противопоказаниям можно отнести следующие состояния:

- пневмоторакс;
- буллезная эмфизема;
- бронхо-плевральная фистула;
- трахео-пищеводный свищ;
- нестабильная гемодинамика;

- рефрактерная артериальная гипотензия или снижение АД при применении РЕЕР на 20 мм рт.ст. и более;
- жизнеугрожающие аритмии;
- гиповолемия.

Оценка эффекта от применения РЕЕР. Эффект от применения РЕЕР следует оценивать по следующим критериям:

- изменение SpO₂;
- изменение PaO₂/FiO₂;
- изменение формы статической кривой «давление-объем» (наличие нижней точки перегиба);
- изменение рентгенографической или томографической картины легких;
- изменение аускультативной картины легких.

Физиотерапия

В некоторых лечебных центрах больным с НП рутинно назначается физиотерапия (кинезитерапия) [99]. В одном РКИ проводилась оценка влияния физиотерапии на исходы больных с клиническим диагнозом пневмония [100]. Не было отмечено достоверных различий по исследуемым показателям (длительность лихорадки, продолжительность госпитализации и летальность больных). Таким образом, в целом, значение физиотерапии (кинезитерапии) не доказано у больных с пневмонией (в т.ч. и с НП) [101, 102]. При одностороннем поражении легких положение на здоровом боку (*decubitus lateralis*) может улучшить показатели оксигенации [103]. Улучшение физиологических параметров может быть отмечено у больных с обильной продукцией мокроты (уровень рекомендаций С). В одном РКИ проведение кинезитерапии с помощью внутрилегочной перкуссионной вентиляции у трахеомизированных больных привело к достоверному снижению риска развития НП [104]. Таким образом, проведение физиотерапии может быть рекомендовано у больных с высоким риском развития НП (уровень рекомендаций В) (табл. 11).

Санационная бронхоскопия

Применение санационной бронхоскопии при пневмонии оправдано в случае обструкции дыха-

тельных путей густым секретом, для диагностики нарушений проходимости дыхательных путей. Рутинное применение санационной бронхоскопии при пневмонии у пациентов на ИВЛ приводит к повторному коллапсу альвеол, ухудшению оксигенации, и не может быть рекомендовано (уровень доказательств D)/

Профилактика нозокомиальной пневмонии

Профилактика является краеугольным камнем проблемы НП. Осуществление эффективной профилактической программы способствует снижению частоты развития этого жизнеугрожающего осложнения, позволяет сократить продолжительность респираторной поддержки и срок пребывания в ОИТ, а также затраты на лечение. Успешное предупреждение нозокомиальных инфекций ведет к снижению селективного давления АМП, применяемых для их лечения, и соответственно к улучшению микробиологической ситуации в стационаре.

Программа профилактики НП основана на понимании факторов риска и включает комплекс взаимосвязанных мероприятий организационного, технического и медицинского характера, усиливающих антиинфекционную защиту самого пациента и снижающих вероятность контаминации и инфицирования. Относительно простые подходы и манипуляции способны существенно уменьшить риск развития НП. Об этом красноречиво свидетельствуют результаты работы тех учреждений, где распространенность НП удалось сократить до 5 случаев на 1000 дней ИВЛ [105].

Некоторые основные мероприятия, направленные на предупреждение модифицируемых факторов риска с целью профилактики НП, имеющие наиболее высокую степень обоснованности, приведены ниже.

Общие рекомендации по инфекционному контролю

1. Эпидемиологический надзор: определение частоты развития НП и распространенности НП (число случаев на 1000 дней ИВЛ или на 100 койко-дней).

Таблица 12. Схема кинезитерапии

Варианты	Этапы положения пациента (часы)				
	I	II	III	IV	V
1-й	Спина (3)	Правый бок (1)	Живот (3)	Левый бок (1)	Спина (3)
2-й	Спина (3)	Живот (3)	Правый бок (1)	Левый бок (1)	Спина (1)

2. Локальный микробиологический мониторинг с оценкой распространенности полирезистентных возбудителей; своевременное информирование клиницистов о полученных данных.

3. Сокращение предоперационного периода.

4. Адекватная санация экстрапульмональных очагов инфекции.

5. Своевременное удаление всех инвазивных устройств (уровень доказательств В).

6. Тщательная обработка рук (жидкое мыло, локтевые краны, одноразовые салфетки и полотенца, антисептики с доказанной эффективностью, достаточная частота обработки).

7. Достаточная комплектация ОИТ квалифицированным персоналом; снижение соотношения больной/сестра максимум до 2:1.

8. Обучение персонала: гигиена рук, обработка кожного покрова и ротоглотки пациентов, правила ухода за больными с нарушенным сознанием и бульбарными расстройствами, получающим респираторную поддержку и небулайзерную терапию, искусственное энтеральное питание.

9. Изоляция больных с инфекционными осложнениями и носителей полирезистентной госпитальной микрофлоры.

10. Контроль за проведением АМТ, направленный на уменьшение селективного давления АМП, снижение риска колонизации и инфицирования полирезистентными микроорганизмами (формулярная система, учет локальных микробиологических данных, де-эскалация, сокращение продолжительности лечения, по показаниям – комбинированная терапия).

Профилактика орофарингеальной колонизации и аспирации:

- следует избегать спонтанной экстубации и реинтубации (уровень доказательств В);

- предпочтительна оротрахеальная интубация (в отличие от назотрахеальной) (уровень доказательств В) – из-за риска развития синусита;

- ограничение применения миорелаксантов и седативных препаратов (уровень доказательств А);

- при отсутствии противопоказаний пациент должен находиться в положении с приподнятой под углом 30-45° верхней частью туловища (уровень доказательств В), особенно при проведении энтерального питания (уровень доказательств В);

- адекватный туалет ротоглотки: аспирация слизи специальным катетером, полоскание рта, чистка зубов, обработка ротоглотки с 0,12% раствором хлоргексидина (уровень доказательств В);

- постоянная аспирация секрета из надманжеточного пространства (уровень доказательств С);

- применение эндотрахеальных трубок с манжетами совершенной конструкции (уровень доказательств С);

- контроль за давлением в манжете эндотрахеальной трубки (оптимальное давление 25–30 см вод. ст.);

- перед экстубацией следует удалять секрет из ротоглотки и надманжеточного пространства (уровень доказательств А);

- при решении вопроса о профилактике стресс-язв строго оценивать соотношение риск/польза;

- определение строгих показаний для НИИВЛ (А). НИИВЛ может быть с успехом использована у пациентов с тяжелой пневмонией, ХОБЛ и ЗСН, однако при ОРДС на фоне абдоминального сепсиса НИИВЛ неэффективна и жизнеопасна;

- ранний перевод на энтеральное питание (уровень доказательств В): энтеральное питание уменьшает количество осложнений, связанных с центральным венозным катетером, обладает энтеропротективным действием и препятствует транслокации микробов и их токсинов.

Борьба с экзогенным инфицированием

Гигиена рук медицинского персонала:

- при видимом загрязнении руки необходимо вымыть водой с мылом в течение 10 с. В остальных случаях следует проводить гигиеническую антисептику рук с помощью спиртового антисептика (уровень доказательств А);

- следует проводить гигиеническую антисептику рук, даже если руки визуально не загрязнены (уровень доказательств А);

- следует проводить гигиеническую антисептику рук перед непосредственным контактом с пациентом; перед надеванием стерильных перчаток при постановке центрального внутрисосудистого катетера; перед постановкой мочевых катетеров, периферических сосудистых катетеров или других инвазивных устройств, если эти манипуляции не требуют хирургического вмешательства; после контакта с интактной кожей пациента (например, при измерении пульса или артериального давления, переключении пациента и т.п.); после снятия перчаток (уровень доказательств В);

- следует проводить гигиеническую антисептику рук при переходе от контаминированных участков тела пациента к чистым при выполнении манипуляций по уходу за пациентом; после контакта с объектами окружающей среды, включая медицинское оборудование, находящимися в непосредственной близости от пациента (уровень доказательств В);

- следует надевать перчатки перед контактом с пациентом и снимать после завершения процедуры, менять их при переходе к другому больному и в промежутках между процедурами у одного пациента;

- не следует применять для антисептики рук салфетки/шарики, пропитанные антисептиком (уровень доказательств В);

- мероприятия по совершенствованию гигиены рук должны быть неотъемлемой частью программы инфекционного контроля в ЛПУ и иметь приоритетное финансирование (уровень доказательств В).

Рекомендации по интубации трахеи и проведению ИВЛ:

- соблюдение правил асептики при интубации трахеи (уровень доказательств А);

- применение эндотрахеальных трубок с антимикробным и препятствующим формированию биопленки покрытием (уровень доказательств В);

- применение протоколов перевода на спонтанное дыхание и протоколов седации с целью сокращения продолжительности ИВЛ (уровень доказательств А).

Рекомендации по санации трахеобронхиального дерева (ТБД):

- перед санацией ТБД надевать стерильные или чистые одноразовые перчатки (уровень доказательств А);

- применять закрытые аспирационные системы; максимальная длительность использования их у одного пациента не установлена (уровень доказательств В);

- для разжижения секрета использовать стерильные растворы (уровень доказательств А);

- ежедневно проводить термическую дезинфекцию трубок от системы для санации и резервуара для сбора секрета (уровень доказательств В);

- использовать только индивидуальные трубки от системы для санации и резервуар для сбора секрета (уровень доказательств А).

Рекомендации по трахеостомии и уходу за пациентами с трахеостомой:

- больным, нуждающимся в длительной ИВЛ, показана трахеостомия;

- трахеостомию следует выполнять в стерильных условиях (уровень доказательств А);

- замену трахеостомической трубки следует выполнять в стерильных условиях (уровень доказательств В);

- трахеостомические трубки многоразового использования следует подвергать стерилизации

или дезинфекции высокого уровня (уровень доказательств В).

Рекомендации по уходу за интубированными больными и обслуживанию дыхательной аппаратуры:

- не следует без особых показаний (видимое загрязнение, падение на пол) производить замену дыхательного контура (уровень доказательств А); частота замены контура – раз в 7 дней (уровень доказательств А);

- своевременное удаление конденсата из контура (уровень доказательств А);

- для заполнения увлажнителей следует использовать стерильную или пастеризованную воду (уровень доказательств В);

- применение теплообменников предпочтительнее, чем использование тепловых увлажнителей (уровень доказательств А). ТВО неприемлемы у пациентов с высоким риском обструкции дыхательных путей;

- для защиты дыхательного контура от контаминации рекомендуется использование бактериальных фильтров, хотя их применение не способствует снижению частоты развития НП (уровень доказательств С);

- преимущественное использование одноразовых материалов для проведения ИВЛ и ухода за дыхательными путями (уровень доказательств А);

- надлежащая дезинфекция и стерилизация оборудования для проведения респираторной терапии и бронхоскопов;

- предпочтение следует отдавать термическим методам дезинфекции (уровень доказательств А);

- ингалятор после использования подвергать термической или химической дезинфекции (уровень доказательств А);

- проводить тщательную механическую очистку всех частей дыхательной аппаратуры перед дезинфекцией (уровень доказательств А).

Лекарственные средства для профилактики НП:

- селективная деконтаминация кишечника показана определенным группам больных (пациенты с политравмой, изолированной черепно-мозговой травмой, абдоминальным сепсисом, онкологическими заболеваниями, перенесшие трансплантацию печени, с оценкой по APACHE II 20-29 баллов) (уровень доказательств В);

- антисептики для обработки ротовой полости (уровень доказательств В).

Профилактика пневмонии у больных без ИВЛ: ранняя мобилизация, побудительная спирометрия, глубокое дыхание, стимуляция откашливания.

Патологическая анатомия нозокомиальной пневмонии у взрослых

Патологическая анатомия НП включает в себя различные воспалительные изменения в лёгких, развившиеся при наличии четко оговариваемых условий (см. главы «Определение» и «Классификация»). В морфологическом плане различные НП объединяет главным образом острое очаговое экссудативное воспаление. Это послужило поводом для широко распространённого и в то же время неправомерного мнения об унифицированной патологоанатомической картине очаговых пневмоний, а также о морфологическом сходстве нозокомиальных и внебольничных пневмоний.

Разнообразная клинико-анатомическая картина НП обусловлена:

- различной этиологией, в том числе полимикробной, с учётом устойчивости возбудителей к АБП (как в клиническом, так и в патологоанатомическом диагнозе НП всегда должна быть этиологически идентифицирована);
- особенностями патогенеза и морфогенеза;
- основным заболеванием или травмой;
- оказываемым пособием, в том числе ИВЛ;
- иммунным статусом организма;
- фоновыми хроническими заболеваниями, сопровождающимися морфологическими изменениями в лёгких (ХОБЛ, ИБС, НМК);
- перенесёнными в недалёком прошлом заболеваниями, а также рядом других обстоятельств.

К основным факторам, предрасполагающим к развитию НП и особенно НП_{ИВЛ}/ВАП, относится острый респираторный дистресс-синдром, а также выраженная дыхательная недостаточность. Особенности морфологических проявлений воспаления при НП_{ИВЛ}/ВАП, развившейся на фоне ОРДС взрослых, по-видимому, можно объяснить сочетанным влиянием различных возбудителей [106–108].

Для понимания патогенеза и динамики морфологических изменений в лёгких при НП_{ИВЛ}/ВАП необходимо учитывать, что при длительной ИВЛ нарушается дренажная функция дыхательных путей, истощается система сурфактанта, изменяются вентиляционно-перфузионные и фильтрационно-абсорбционные соотношения. В результате подобных изменений образуются ателектазы и снижается растяжимость лёгких. Применение ИВЛ может привести к развитию баротравмы, волюмотравмы, ателектотравмы, биотравмы, острого повреждения

лёгких и в последующем при наличии соответствующей микрофлоры – к развитию НП_{ИВЛ}.

Неправильный выбор объёма вентиляции и десинхронизация ИВЛ со спонтанным дыханием больного могут приводить к тяжелой баротравме из-за резкого повышения внутрилёгочного давления. ИВЛ с положительным давлением на выдохе может вызывать перерастяжение альвеол, их разрыв, буллёзную и интерстициальную эмфизему, а также очаговые кровоизлияния в паренхиме лёгких. Подобные повреждения ткани лёгких являются причиной развития очаговых ателектазов, дистелектазов, диффузно-очаговых альвеолитов и НП_{ИВЛ}. Более 30 лет назад при помощи гистохимического и электронно-микроскопического методов было установлено развитие дистрофии, некроза, а также слущивание альвеолоцитов I типа после длительной ИВЛ [109].

Повреждение лёгких при ИВЛ связано с тремя основными факторами. Во-первых, длительная экспозиция высокого давления в дыхательных путях ведёт к возрастанию транспульмонального давления и избыточному растяжению альвеол [110]. Во-вторых, циклическое и многократно повторяющееся раскрытие и спадение альвеол приводит к так называемому напряжению сдвига (shear-stress). Чрезмерное растяжение, перераздувание альвеол и длительное напряжение сдвига приводят к активации нейтрофилов, макрофагов и других клеток, а также выделению воспалительных цитокинов, способствующих развитию очага воспаления. Наряду с этим, повреждения эпителиальной выстилки и эндотелия (эндотелиальная дисфункция и деструкция) способствуют повышению сосудистой проницаемости, избыточному поступлению медиаторов воспаления в общий кровоток и к развитию синдрома системного воспалительного ответа [109, 110]. В-третьих, важной составляющей патогенеза лёгочных повреждений при ИВЛ является деструкция сурфактанта и развитие резорбционных ателектазов [111].

Важным звеном патогенеза НП_{ИВЛ}, помимо вышеописанных травматических повреждений ткани лёгких, является нарушение дренажной функции бронхов вследствие подавления секреции бронхиальных желёз и развития некротически-язвенного бронхита. Кроме того, десквамации бронхиального эпителия может способствовать длительное воздействие недостаточно увлажнённой газовой смеси, применяемой при ИВЛ.

Длительное пребывание в дыхательных путях интубационной или трахеостомической трубки приводит к развитию ларинготрахеобронхитов, пролежней и аррозивных кровотечений [112].

Трахеобронхиты выявляются у 35–40% пациентов с ИВЛ. Примечательно, что частота их развития значительно выше у больных, находящихся в коме. Более чем у половины пациентов трахеобронхит выявляется через 2–3 дня применения ИВЛ.

Воспалительные изменения трахеобронхиального дерева и лёгких считаются наиболее частым и грозным осложнением ИВЛ. Большинство таких нозокомиальных заболеваний имеет полимикробную этиологию и вызывается бактериями. При этом в качестве этиологических факторов чаще всего выступают *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*. Легионеллы, анаэробы, вирусы и грибы относятся к редким возбудителям НП_{ИВЛ}.

Основными патоморфологическими вариантами НП, отличающимися по пато- и морфогенезу, являются альвеолиты и бронхопневмонии. Выделяют четыре стадии развития альвеолита при НП:

1) ранняя стадия характеризуется повышенным содержанием нейтрофильных гранулоцитов в капиллярах и фибринозным экссудатом в альвеолах;

2) в промежуточную стадию в альвеолах отмечаются нити фибрина, а также небольшое количество эритроцитов и несколько нейтрофилов;

3) в стадию выраженных изменений в большинстве альвеол имеются скопления нейтрофилов и единичные макрофаги;

4) в стадию разрешения происходит удаление экссудата макрофагами.

Полисегментарные пневмонии, при которых мелкие очаги рассеяны в лёгких, необходимо дифференцировать от бронхопневмоний, обусловленных нарушением дренажной функции бронхов у больных с травмами или расстройствами кровообращения головного мозга. В этих случаях процесс начинается с бронхов, стенки которых отёчны, полнокровны, эпителий при этом с признаками десквамации. При так называемых «центральных» пневмониях, воспалительные изменения в лёгких развиваются уже через сутки после черепно-мозговой травмы. После перенесенного критического или терминального состояния пневмония возникает обычно на третьи-четвёртые сутки.

У больных, погибших на четвёртые-пятые сутки после обширных операций или травм, при микроскопическом изучении аутопсийного материала в лёгких могут наблюдаться признаки альвеолита и фокусы полисегментарной пневмонии. Последние характеризуются скоплениями нейтрофильных гранулоцитов в просвете альвеол, иногда лишь в нескольких альвеолярных ходах и респираторных бронхиолах. Помимо нейтрофилов видны колонии

или отдельные бактерии. Патология респираторных отделов лёгких при НП на ранних стадиях характеризуется развитием бронхиолита и альвеолита.

В эксперименте было показано, что уже через 1–1,5 ч ИВЛ в просветах бронхов отмечается слущивание эпителия, а также слизистый секрет и эритроциты. Наряду с этим наблюдаются как расширенные, так и обычных размеров альвеолы, а также микроателектазы. Многие межальвеолярные перегородки значительно утолщены за счет отёка и инфильтрации нейтрофильными гранулоцитами, макрофагами и лимфоцитами. Периваскулярная ткань отёчная, содержит нейтрофилы и лимфоциты. При ИВЛ продолжительностью 2 ч установлена деформация бронхов и накопление в их просветах слизистого секрета, слущенных эпителиоцитов и эритроцитов. Альвеолярные ходы и многие альвеолы расширены, содержат отёчную жидкость, эритроциты, макрофаги, слущенные альвеолоциты. Межальвеолярные перегородки истончены в участках расширения альвеол и, напротив, утолщены и инфильтрированы нейтрофилами в зонах интраальвеолярных кровоизлияний. При увеличении длительности ИВЛ отмечено возрастание степени повреждений бронхиол, альвеол и стенок сосудов [113].

Таким образом, уже при двухчасовой ИВЛ в лёгких выявлены: деформация бронхов со слущиванием их эпителия, интерстициальный и альвеолярный отёк, повышение проницаемости сосудов, кровоизлияния, ателектазы, дистелектазы, очаговая острая эмфизема, а также нейтрофильный альвеолит.

Для бронхиолита и дистального бронхита характерно накопление нейтрофилов в просветах бронхиол и бронхов, сочетающееся с повреждением их стенок, десквамацией эпителия и образованием слизисто-гнояного экссудата. Воспалительные поражения лёгких при НП_{ИВЛ} сначала имеют характер мелкоочаговых пневмоний, поражающих один или несколько альвеолярных ходов. В таком случае более корректно говорить об альвеолите. Затем, вследствие слияния мелких воспалительных фокусов, бронхопневмония принимает сливной характер, становится крупноочаговой, и возникают условия для абсцедирования.

На материале ранних аутопсий при комплексном микробиологическом и морфологическом изучении лёгких умерших больных, находившихся на ИВЛ, установлено, что НП_{ИВЛ} в 92% развивается у больных, находившихся в критическом состоянии, характеризуется мультифокальностью и различными стадиями морфологических изменений. Частота развития НП_{ИВЛ} возрастает с длительностью применения ИВЛ (более 10 дней) [114].

Было также показано, что даже у пациентов без применения антибиотиков отсутствуют корреляции между данными микробиологических исследований об уровне бактериального поражения и результатами морфологического заключения о стадии развития пневмонии. На основании проведенных исследований были установлены критерии дифференциальной диагностики наличия заболевания или только инфицирования (колонии микроорганизмов). Тем не менее, чётких корреляций между микробиологическими и гистологическими данными получено не было [114].

Все вышеперечисленные процессы способствуют или являются благодатной почвой, на которой и развивается НП. Так, на материале ранних вскрытий 83 больных, находившихся на ИВЛ, бронхопневмония выявлена у 43 (52%) [115]. При этом у большинства умерших пациентов она носила выраженный характер: у 23 имелись сливные очаги, у 6 – абсцессы лёгкого. Пневмонические очаги располагались преимущественно в наиболее вентилируемых сегментах лёгких. В двух третях наблюдений имелись положительные бактериологические пробы, в 53% из них выявлены грамотрицательные бактерии, а в 28% – полимикробные ассоциации.

При выявлении во время аутопсии микроабсцессов лёгких при НП следует исключить фактор аспирации или регургитации в бронхи пищевых масс, которые могли произойти еще до проведения ИВЛ.

Особенности патологоанатомических изменений лёгких при НП различной этиологии

Макро- и микроскопические изменения в лёгких при НП имеют существенные отличия в зависимости от этиологического фактора и особенностей патогенеза [116, 117].

Так, в зависимости от аэрогенного (аспирационного) или гематогенного путей попадания возбудителей в лёгкие выделяют две разновидности НП, вызванной *P. aeruginosa*. Первый вариант наблюдается у больных при критических состояниях. В условиях ИВЛ у таких больных, вследствие аспирационного механизма, развиваются бронхит, бронхолит, сливная бронхопневмония, в последующем приобретающая характерные для *P. aeruginosa* морфологические признаки. Разрушение эпителиальной выстилки бронхов и бронхиол происходит под влиянием эластазы и других протеаз, вырабатываемых возбудителями, а также высвобождающихся при разрушении нейтрофильных гранулоцитов.

Гематогенный путь попадания *P. aeruginosa* в лёгкие наблюдается при НП у больных с ожоговой

травмой, а также при различных иммунодефицитных состояниях, в том числе и у онкологических больных. Большинство пациентов с кистозным фиброзом погибают от лёгочной недостаточности, развивающейся вторично в связи с инфекцией *P. aeruginosa*. При этом важным фактором патогенеза синегнойной пневмонии является эндобронхиальная колонизация.

P. aeruginosa обладает способностью плотно прилипать к эпителиальным клеткам и бронхиальному муцину. Продуцируемый ими эндотоксин при попадании в кровоток приводит к возникновению системной воспалительной реакции и сепсиса. Мукоидный полисахарид алгинат, вырабатываемый *P. aeruginosa*, образует слизистые биопленки, которые защищают бактерии от АБП, макрофагов и антител. Также вырабатываются другие факторы вирулентности, определяющие особенности морфологических изменений при синегнойной пневмонии, поскольку они влияют на обменные процессы в клетках, синтез белков, сурфактантную систему, повреждают белки внеклеточного матрикса, мембраны эритроцитов, эндотелиоцитов, повышают проницаемость сосудов, что приводит к кровоизлияниям [118].

При изучении аутопсийного материала нами было установлено, что *P. aeruginosa* является наиболее частым возбудителем пневмонии и сепсиса у больных, погибших от ожоговой инфекции. При гематогенной диссеминации *P. aeruginosa* в респираторных отделах лёгких возникают мелкие очаги кровоизлияний и некроза.

На секции очаги некротизирующего воспаления при синегнойной пневмонии имеют нечёткие границы, различные по размеру и форме. По внешнему виду их нередко сравнивают с цветками ириса или лилии (*fleur-de-lis*). Они имеют вид мелких геморрагических уплотнений, иногда с серовато-желтоватыми участками некроза в центре. Также они представлены более плотными тёмносерыми или коричневатými участками некроза с приподнятыми краями и узким тёмнокрасным ободком. В процессе своей жизнедеятельности *P. aeruginosa* продуцирует различные пигменты (сине-зелёный, коричневый, красный, зеленовато-жёлтый), что придаёт своеобразие внешнему виду очагов воспаления на вскрытии. Кроме того, *P. aeruginosa* также синтезирует триметиламин, имеющий запах цветов жасмина.

При гистологическом исследовании выявляются кровоизлияния и эозинофильные очаги коагуляционного некроза, в которых определяются контуры погибших структур и обилие возбудителей. Количество клеток воспаления обычно неболь-

шое, вследствие ингибирующего эффекта факторов вирулентности *P. aeruginosa* на процессы фагоцитоза. Вокруг участков некроза отмечается зона с полнокровными сосудами и кровоизлияниями. Демаркационное воспаление выражено слабо, в просветах окружающих альвеол видны макрофаги, нейтрофилы, нити фибрина, а также серозно-лейкоцитарный экссудат с многочисленными бактериями. Вследствие наличия нейтрофилов происходит гнойное расплавление и абсцедирование. При окраске гематоксилином и эозином выявляется характерный признак – лёгкая базофилия и как бы «заштрихованность» межальвеолярных перегородок, стенок мелких артерий и вен, а при окраске по Граму в них, особенно в адвентиции, обнаруживается избыток *P. aeruginosa*, без клеточной реакции. Продуцируемые *P. aeruginosa* токсины приводят к некрозу стенок альвеол, мелких бронхов и кровеносных сосудов, к развитию тромбоза и кровоизлияний. Бактериальный васкулит при синегнойной НП играет первостепенную роль в диссеминации и генерализации процесса, что объясняет частоту септических осложнений и развития ДВС-синдрома в условиях эндотоксинемии.

Выраженность морфологических изменений напрямую зависит от вирулентности *P. aeruginosa*, обусловленной наличием III типа секреторной системы и другими молекулярно-генетическими особенностями. Так, в 2004 году в эксперименте R.S. Smith и соавт. было показано, что штаммы *P. aeruginosa* с мутацией аденилатциклазы *cyuB* вызывают меньшую степень воспалительных изменений по сравнению с бактериями, имеющими мутации *cyuA*.

Под влиянием факторов вирулентности *P. aeruginosa* (токсинов, эластазы, протеаз и др.) происходит повреждение клеток, базальных мембран и структур соединительной ткани, а также угнетение процессов фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета. Эти факторы лежат в основе хронизации воспаления, возникновения бронхоэктазов и пневмосклероза.

Примерно в половине наблюдений НП, вызванной *P. aeruginosa*, на вскрытии отмечается серозный, серозно-геморрагический или фибринозно-гнойный плеврит. Могут быть также обнаружены изменения в других органах, связанные с септическими проявлениями. Особое внимание на секции следует уделить выявлению хронических воспалительных изменений в верхних дыхательных путях, придаточных пазухах носа, среднем ухе, а также в мочевом тракте, что может быть полезным для понимания патогенеза НП, вызванной *P. aeruginosa*, и её осложнений в каждом конкретном наблюдении.

Для НП, вызываемой *E. coli*, ключевым фактором патогенеза является гематогенное распространение возбудителя из желудочно-кишечного тракта и мочевых путей. Пневмонические очаги возникают билатерально в нижних долях. Выраженность геморрагического и гнойно-некротического компонентов варьирует в зависимости от вирулентности возбудителя. Экссудат в просветах альвеол полиморфный, однако, как правило, мононуклеары и макрофаги преобладают над нейтрофильными гранулоцитами.

Клебсиеллёзы представляют группу заболеваний, вызываемых различными бактериями рода *Klebsiella*. НП, вызванные различными штаммами *K. pneumoniae*, по-видимому, характеризуются относительно одинаковыми клинико-анатомическими проявлениями. Примечательно, что до широкого использования антибиотиков клебсиеллёзная пневмония встречалась относительно редко. В настоящее время она является одной из самых частых разновидностей бактериальной пневмонии, вызываемой грамотрицательной флорой. Обычно этот возбудитель имеет отношение к внебольничной пневмонии, однако в настоящее время *K. pneumoniae* часто вызывает и НП. В литературе представлено описание полувекковой давности о развитии в послеоперационном периоде НП у 14 больных, которым интратрахеальный наркоз проводился врачом-носителем *K. pneumoniae* [119].

В отличие от внебольничной пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*, НП той же этиологии, как правило, не бывает лobarной или субlobарной (классическая Фридендеровская пневмония) и относится к очаговым пневмониям. Внебольничная и нозокомиальная пневмонии, вызванные *K. pneumoniae*, часто развиваются у ослабленных больных, с нарушениями питания, а также у страдающих хроническим алкоголизмом. В группу риска НП, вызванной *K. pneumoniae*, входят также больные ХОБЛ, сахарным диабетом, циррозом печени, а также получающие иммуносупрессивную терапию. Патогенез таких НП обычно связан с аспирацией.

При макроскопическом исследовании лёгких больных, погибших от клебсиеллёзной НП, определяются крупные округлой формы очаги поражения, локализующиеся преимущественно в задних отделах. В других отделах лёгких отмечаются более мелкие участки поражения. Эти очаги на ощупь плотной консистенции, серого или серовато-розового цвета и слегка зернистого вида на разрезе. Достаточно характерным макроскопическим признаком НП, вызванной *K. pneumoniae*, является выделение с поверхности разреза очагов слизистогноевидной розоватой жидкости, имеющей запах

пригорелого мяса. *K. pneumoniae* продуцируют капсулярные полисахариды, придающие слизистую, клейкую консистенцию экссудату и вязкий, желатинозный вид мокроте.

Наряду с этим обычно наблюдаются участки некроза клиновидной формы, основание которых обращено к плевре. Характерными признаками являются кровоизлияния, а также абсцедирование.

На гистологических препаратах наблюдаются обширные безвоздушные участки, в которых альвеолы, альвеолярные ходы и бронхиолы заполнены рыхлым экссудатом с преобладанием нейтрофилов. Нити фибрина локализуются преимущественно по периферии долек вблизи соединительнотканых перегородок. В участках поражения всегда выявляется большое количество палочек *K. pneumoniae*, располагающихся попарно или короткими цепочками, в том числе и имеющих полисахаридные капсулы. В центральных отделах пневмонических очагов большая часть палочек фагоцитирована. На периферии очагов бактерии лежат в основном свободно, местами полностью заполняя просветы альвеол. Кроме того, по периферии обычно имеется зона альвеол, полностью или частично заполненных густым серозным экссудатом с наличием небольшого количества возбудителей. В окружающей ткани могут встречаться инфаркты различных размеров с четко выраженным демаркационным воспалением. В кровеносных сосудах нередко отмечаются тромбы. При длительном течении процесса наблюдаются лимфангиты и лимфадениты. В просвете лимфатических сосудов, помимо лейкоцитов, выявляется большое количество *K. pneumoniae*.

Патогенез пневмоний, обусловленных *H. influenzae*, связан исключительно с аэрогенным (аспирационным) путём распространения инфекции. Факторами риска являются ХОБЛ, вирусные инфекции и ВИЧ-инфекция. *H. influenzae* распространяются по внутренней поверхности верхних дыхательных путей, повреждают реснитчатый аппарат, блокируют продукцию IgA. *H. influenzae* являются относительно редкими возбудителями НП, с большей частотой они выявляются при внебольничной пневмонии в детском возрасте.

Очаги НП, вызванной *H. influenzae*, имеют небольшие размеры, локализуются преимущественно в задних отделах лёгких, сероватого цвета на разрезе. На ранних стадиях процесса отмечается серозный, затем серозно-гнойный экссудат с большим количеством микроорганизмов. Последние представляют собой прямые палочки с закруглёнными концами, которые слабо окрашиваются анилиновыми красителями. На поздних стадиях центральные зоны пневмонических очагов пред-

ставлены лейкоцитарным экссудатом без микроорганизмов. По периферии наблюдается зона серозного воспаления с большим количеством свободно расположенных бактерий.

Также к редким возбудителям НП относится *Legionella pneumophila*. Легионеллы выявляются в 1–8% наблюдений так называемых пневмоний неясной этиологии. Обычно поражаются несколько долей, развивается сначала мелкоочаговая, а затем сливная бронхопневмония. На разрезе очаги сероватые, серовато-красноватые, с ржавым оттенком. Нередко отмечается абсцедирование, серозный или серозно-фибринозный плеврит.

При микроскопическом изучении в альвеолах выявляется экссудат, состоящий из нейтрофилов и макрофагов, а также небольшого количества эритроцитов и фибрина. Весьма характерным признаком считается наличие некротизированных лейкоцитов с явлениями кариорексиса. Также часто встречаются гиалиновые мембраны и тромбоз мелких кровеносных сосудов. Во всех пневмонических очагах при импрегнации серебром или при помощи иммуногистохимических реакций выявляются *L. pneumophila*, лежащие как свободно в участках некроза и в гиалиновых мембранах, так и внутриклеточно, преимущественно в макрофагах. *Legionella micdadei*, являющаяся возбудителем НП у больных с иммунодефицитными состояниями, обладает слабой кислотоустойчивостью, что требует применения специальных методов окраски. В большинстве бактерий имеются жировые вакуоли, выявляемые при окраске суданом черным. По периферии очагов воспаления легионеллы встречаются гораздо реже.

Возбудители легионеллёзной пневмонии обладают способностью выживать и размножаться в макрофагах, быть устойчивыми к АБП, что обусловлено факторами вирулентности, влияющими на продукцию супероксидов и образование фаголизосом [8, 10].

НП, вызываемая *S. aureus*, по патогенезу подразделяется на две разновидности с гематогенным и аэрогенным путём диссеминации возбудителя в лёгких. Гематогенный путь наблюдается при гнойных поражениях мягких тканей, осложнениях катетеризации и внутривенных манипуляций, гемодиализа, а также бактериального эндокардита правых отделов сердца. В наибольшей степени в процесс вовлекаются периферические отделы нижних долей лёгких, где в норме имеется более интенсивное кровоснабжение. Поражения при гематогенной диссеминации представлены абсцедирующей инфаркт-пневмонией в виде желтоватых гнойных очагов клиновидной формы, основание которых

расположено под плеврой, а в вершине определяется септический тромбоэмбол. Кроме того, округлой формы очаги некротизирующей стафилококковой пневмонии, подвергающиеся гнойному расплавлению, могут быть рассеяны в лёгочной паренхиме.

Аэрогенный путь распространения *S. aureus* наблюдается при пневмонии, осложняющей вирусные инфекции, и при НП_{ИВЛ}. Морфологические изменения представлены очагами бронхопневмонии, сочетающимися с обширными кровоизлияниями, некротическим бронхитом, гнойным расплавлением прилежащей лёгочной паренхимы, абсцедированием и бронхогенной диссеминацией процесса. Микроскопическая картина пневмонии зависит от стадии заболевания. На ранних стадиях в просветах бронхов и альвеолярных ходов выявляется серозный или серозно-геморрагический экссудат с большим количеством стафилококков. Затем пневмонические очаги приобретают характерную зональность: центральная часть представлена некрозом со скоплением стафилококков, затем идет зона лейкоцитарной инфильтрации, периферические области представлены альвеолами, содержащими серозный или фибринозный экссудат.

Для стафилококковой пневмонии весьма характерно развитие фибринозно-гнойного или гнойного плеврита и буллёзной эмфиземы. Интерстициальная эмфизема возникает в связи с поступлением воздуха в межплевральную ткань по типу клапанного механизма при деструкции бронха.

При НП, вызванной *S. pneumoniae*, в лёгких возникают солитарные, неправильной формы очаги бронхопневмонии, размером 1–2 см, локализующиеся преимущественно субплеврально. На ранних стадиях некротический центр очагов серовато-красноватого цвета, дряблый, не имеет чётких контуров. На более поздних стадиях участки некроза четко отграничены, на разрезе сероватого или беловатого цвета.

При гистологическом исследовании в участках некроза выявляется большое количество стрептококков. Окружающая ткань лёгких с признаками фибринозного воспаления, по периферии пневмонического очага наблюдается серозный и лейкоцитарный экссудат. В этих участках микроорганизмы не обнаруживаются.

Наряду с вышеописанными изменениями, при стрептококковом поражении лёгких могут отмечаться менее выраженные признаки некроза респираторных отделов при наличии выраженного повреждения бронхов. При этом наблюдается некроз всей стенки бронха, вследствие чего последний имеет вид канала с гнойным содержимым. В перибронхиальной ткани определяется сероз-

ный или фибринозный экссудат, но без признаков бактериального обсеменения. Встречаются также стрептококковые бронхопневмонии и бронхиты с минимально выраженными некротическими изменениями. В таких случаях поражённые бронхи и альвеолы заполнены нейтрофильным экссудатом, затем лейкоциты подвергаются некрозу и экссудат превращается в бесструктурную массу.

НП, вызываемая грибами, встречается редко, в частности при инфицировании лёгких возбудителями *Candida* и *Aspergillus*. Выявление пневмонии, вызванной грибами, является чётким показателем тяжёлого иммунодефицитного состояния, на фоне которого она развилась. Молодые формы грибов *Candida*, размером 2–5 мкм, имеют округлую или овальную форму, иногда отмечается их почкование и образование нитей псевдомицелия. Они окрашиваются анилиновыми красителями, а зрелые и отмирающие формы являются грамтрицательными. Они также выявляются при проведении ШИК-реакции. На препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, микроорганизмы сероватого или розоватого цвета. Грибы *Aspergillus* имеют вид равномерно септированных нитей (гифов) толщиной 1,5–5 мкм. Они грамтрицательны, но окрашиваются гематоксилином. При ШИК-реакции отмечается слабое окрашивание молодых форм грибов. За последние годы в нашей практике были наблюдения мукормикоза с поражением лёгких и средостения.

Первоначально в лёгких в окружности грибов отмечается накопление нейтрофилов, макрофагов и серозной жидкости. Часть микроорганизмов фагоцитированы. Макроскопически выявляются небольшие безвоздушные участки сероватого или серовато-красноватого цвета, как правило, с чёткой границей, и катаральный бронхит. В дальнейшем отмечается развитие грануляционной ткани с наличием лимфоидных, эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток, которые формируют гранулёмы. Последние при разрезе ткани лёгких имеют вид сероватых плотных очагов.

Исходы и осложнения НП не имеют существенных отличий от других пневмоний, они складываются из лёгочных и внелёгочных изменений. Определённая специфика обусловлена этиологическим фактором и устойчивостью возбудителей к АБП. В этой связи важное значение имеет феномен т.н. «неразрешающейся» пневмонии, для которой характерна хронизация морфологических изменений в лёгких.

После длительной ИВЛ с высокими концентрациями кислорода в ткани лёгких происходит утолщение межальвеолярных перегородок за счёт

увеличения количества ретикулиновых волокон, пролиферации фибробластов и альвеолоцитов. Наряду с этим редуцируются капилляры и нарушается их архитектура. Эти изменения имеют неспецифический характер и имеют сходство с хронической интерстициальной пневмонией, а также с хроническими формами фиброзирующего альвеолита [120].

Таким образом, патологоанатомическая картина НП_{ИВЛ} складывается из изменений, обусловленных воспалением, вызванным определённым микроорганизмом или несколькими возбудителями, и развивающихся на фоне повреждений, связанных с ИВЛ.

Для получения полноценных данных о морфологическом субстрате НП, а также о её роли в танатогенезе необходимо проведение макроскопического, бактериологического, гистологического изучения биопсийного, операционного и аутопсийного материала.

Высокоинформативным и специфичным методом прижизненной морфологической диагностики НП считается микроскопическое исследование препаратов слизи нижних дыхательных путей, полученной при эндотрахеальной аспирации, а также в бронхоальвеолярном лаваже или при помощи «защищённой» щётки. Проведение открытой биопсии ткани лёгкого позволяет провести комплексное морфологическое и микробиологическое исследование имеющихся инфильтратов и провести дифференциальную диагностику острого респираторного дистресс-синдрома, повреждения лёгкого, обусловленного ИВЛ, или нозокомиальной пневмонии. Методика проведения открытой биопсии лёгкого является вполне безопасной процедурой, в том числе у больных, находящихся на ИВЛ [121].

Выявление очагов ранней НП на вскрытии необходимо проводить с должной тщательностью. При увеличении размеров очагов они становятся заметными при макроскопическом исследовании: множественные, преимущественно мелкие, диаметром 5 мм, располагающиеся на фоне более светлых участков непоражённой паренхимы лёгкого. При надавливании с поверхности разреза ткани лёгкого может выделяться мутное содержимое. Достаточно чётким признаком наличия очага пневмонии является проведение пробы с погружением кусочка (размером 2–3 мм) в воду, где он тонет.

Весьма важным является проведение во время аутопсии бактериоскопического исследования. Взятие материала для такого исследования целесообразнее осуществлять самому прозектору или его помощнику. Для этого необходимо сделать

несколько мазков или лучше отпечатков с поверхности разреза различных участков лёгкого. Мазки и/или отпечатки надо делать сразу после разреза ткани, поскольку выделяющаяся с поверхности разреза кровь значительно изменит состав клеток мазка и затруднит его исследование. При взятии кусочков для бактериологического и вирусологического исследований необходимо соблюдать правила стерильности.

Полученные препараты окрашивают 1–2% раствором метиленового синего путем нанесения нескольких капель на мазок, предварительно фиксированный нагреванием или в метиловом спирте, а также в смеси Никифорова. Мазки, кроме того, окрашивают по Граму и по Романовскому–Гимза. Наготовых препаратах оценивают клеточный состав экссудата, устанавливают наличие или отсутствие грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, а также фагоцитоз микроорганизмов.

Для проведения полноценных клинко-анатомических сопоставлений патологоанатом после установления основного, фоновых и сопутствующих заболеваний совместно с клиницистами выясняет особенности патогенеза НП, определяет её роль в летальном исходе и место в структуре клинического и окончательного патологоанатомического диагнозов.

В большинстве наблюдений патологоанатом на основании результатов вскрытия определяет НП как осложнение первоначальной причины смерти (основного заболевания) и считает её непосредственной причиной смерти [107]. Обычно такая рубрификация окончательного диагноза не вызывает возражений у клинициста. Однако необходимо более тщательное выяснение роли НП в танатогенезе по результатам аутопсии умерших больных, перенесших критические и терминальные состояния, поскольку у них, как правило, имеется комплекс признаков полиорганной недостаточности. Кроме того, непосредственной причиной смерти могут явиться смертельные осложнения НП, в том числе септические. Общий уровень летальности от различных осложнений НП_{ИВЛ} колеблется от 25% до 50%, в то время как сама НП_{ИВЛ} является непосредственной причиной смерти в 27% случаев [44]. Логика клинко-патологоанатомических сопоставлений в большинстве наблюдений НП, очевидно, не позволяет определить её как основное заболевание (первоначальную причину смерти), за крайне редким исключением недиагностированных при жизни пневмоний, сыгравших основную роль в летальном исходе.

Литература

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и соавт. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Пульмонология 2005; 3: 13-36.
2. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н. и соавт. Нозокомиальная пневмония в хирургии. Методические рекомендации. Инфекции и антимикробная терапия 2003; 5-6: 124-129.
3. Bellomo R., Bagshaw S.M., Evidence-based medicine: classifying the evidence from clinical trials--the need to consider other dimensions. Crit Care 2006; 10(5): 232.
4. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153(5): 1711-25.
5. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171(4): 388-416.
6. Kirtland S.H., et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. Chest 1997; 112(2): 445-57.
7. Fagon J.Y., et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. Am Rev Respir Dis 1989; 139(4): 877-84.
8. Montravers P., et al. Diagnostic and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients: results of the Eole study. Crit Care Med 2002; 30(2): 368-75.
9. Rello J., et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1993; 104(4): 1230-5.
10. Trouillet J.L., et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157(2): 531-9.
11. Celis, R. et al., Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. Chest, 1988; 93(2): 318-24.
12. Kollef, M.H., et al., The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. Chest 1995; 108(6): 1655-62.
13. Bregeon F., et al. Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? Anesthesiology 2001; 94(4): 554-60.
14. Rello J., et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160(2): 608-13.
15. Эпидемиологическое наблюдение: принципы организации и методы проведения. Методические рекомендации. СПб, 2004; 19 с.
16. Белобородов В.Б., Современный взгляд на лечение и профилактику инфекций в ОРИТ. М, 2005.
17. Alberti C., et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Med 2002; 28(2): 108-21.
18. Климова Г.М., Акимкин В.Г., Карлун Н.А. и соавт. Эпидемиология и профилактика септических инфекционных осложнений у больных отделений реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика 2006; 3 (28): 33-37.
19. Gastmeier P., et al. Five years working with the German nosocomial infection surveillance system (Krankenhaus Infektions Surveillance System). Am J Infect Control 2003; 31(5): 316-21.
20. Morehead R.S., Pinto S.J., Ventilator-associated pneumonia. Arch Intern Med 2000; 160(13): 1926-36.
21. Ricard J.C.G., Boucherie M., et al. VAPWAY project: A European audit of VAP prevention practices. Int Care Med 2008; 34 (Suppl 1)(S 36).
22. Dodek P., et al. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. Ann Intern Med 2004; 141(4): 305-13.
23. Richards M.J. et al. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21(8): 510-5.
24. Vincent, J.L. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995; 274(8): 639-44.
25. Vincent J.-L., European Prevalence of Infection in Intensive Care. EPIC II study. 28th ISICEM, 2008.
26. Baker A.M., Meredith J.W., Haponik E.F. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153(1): 343-9.
27. Craig C.P., Connelly S. Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality. Am J Infect Control 1984; 12(4): 233-8.
28. Cunnion K.M., et al. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153(1): 158-62.
29. Cook D.J., Kollef M.H. Risk factors for ICU-acquired pneumonia. JAMA 1998; 279(20): 1605-6.
30. Soo Hoo G.W., et al. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. Chest 2005; 128(4): 2778-87.
31. Craven D.E. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. Chest 2000; 117(4 Suppl 2): 186S-187S.
32. Craven D.E., Steger K.A. Epidemiology of nosocomial pneumonia. New perspectives on an old disease. Chest 1995; 108(2 Suppl): 1S-16S.
33. Papazian L., et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154(1): 91-7.
34. Heyland D.K., et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159(4 Pt 1): 1249-56.
35. Bercault, N. and T. Boulain, Mortality rate attributable

- to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit Care Med* 2001; 29(12): 2303-9.
36. Rello J., et al. Why do physicians not follow evidence-based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia?: a survey based on the opinions of an international panel of intensivists. *Chest* 2002; 122(2): 656-61.
 37. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З. и соавт. Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией лёгких (НП_{ИВЛ}), у хирургических больных. М, 2000: 43с.
 38. Hunter J., Annadurai S., Rothwell M. Diagnosis, management and prevention of ventilator-associated pneumonia in the UK. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24(11): 971-7.
 39. Kollef M.H. The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 1999; 340(8): 627-34.
 40. Shorr A.F., Kollef M.H. Ventilator-associated pneumonia: insights from recent clinical trials. *Chest* 2005; 128(5 Suppl 2): 583S-591S.
 41. Chastre J., Fagon J.Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(7): 867-903.
 42. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006; 355(25): 2619-30.
 43. Chinsky K.D. Ventilator-associated pneumonia: is there any gold in these standards? *Chest* 2002; 122(6): 1883-5.
 44. Fagon J.Y., et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94(3): 281-8.
 45. Masterton R.G., et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(1): 5-34.
 46. Public health focus: surveillance, prevention, and control of nosocomial infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992; 41(42): 783-7.
 47. Torres A., et al. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 2009; 35(1): 9-29.
 48. Sirvent J.M., et al. Tracheal colonisation within 24 h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2000; 26(9): 1369-72.
 49. Drakulovic M.B., et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354(9193): 1851-8.
 50. Ibrahim, E.H., et al. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26(3): 174-81.
 51. Craven D.E., Driks M.R. Nosocomial pneumonia in the intubated patient. *Semin Respir Infect* 1987; 2(1): 20-33.
 52. Craven D.E., et al. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133(5): 792-6.
 53. Winterbauer R.H., et al. Aspirated nasogastric feeding solution detected by glucose strips. *Ann Intern Med* 1981; 95(1): 67-8.
 54. Holzapfel L., et al. Influence of long-term oro- or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: results of a prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1993; 21(8): 1132-8.
 55. Adair C.G., et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1999; 25(10): 1072-6.
 56. Pingleton S.K., Hinthorn D.R., Liu C. Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation. Multiple sources of tracheal colonization include the stomach. *Am J Med* 1986; 80(5): 827-32.
 57. Torres A., et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992; 116(7): 540-3.
 58. Pugin J., et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(5 Pt 1): 1121-9.
 59. Luna C.M., et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31(3): 676-82.
 60. Chastre J., et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290(19): 2588-98.
 61. Samama M.M., et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341(11): 793-800.
 62. Geerts W., Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. *Chest* 2003; 124(6 Suppl): 357S-363S.
 63. Attia J., et al. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001; 161(10): 1268-79.
 64. Colwell C.W. Recent advances in the use of low molecular weight heparins as prophylaxis for deep vein thrombosis. *Orthopedics* 1994; 17 Suppl: 5-7.
 65. Geerts W.H., et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335(10): 701-7.
 66. Vanek V.W. Meta-analysis of effectiveness of intermittent pneumatic compression devices with a comparison of thigh-high to knee-high sleeves. *Am Surg* 1998; 64(11): 1050-8.
 67. Agu O., Hamilton G., Baker D. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg* 1999; 86(8): 992-1004.
 68. Cook D.J., et al. Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: a meta-analysis. *Am J Med* 1991; 91(5): 519-27.
 69. Levy M.J., et al. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig Dis Sci* 1997; 42(6): 1255-9.
 70. Conrad S.A., et al. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus

- intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005; 33(4): 760-5.
71. Kahn J.M., Doctor J.N., Rubinfeld G.D. Stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: integrating evidence and judgment using a decision analysis. *Intensive Care Med* 2006; 32(8): 1151-8.
72. Turgeon A.F., et al. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 2007. 146(3): 193-203.
73. Laupland K.B., Kirkpatrick A.W., Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults A systematic review and meta-analysis*. *Crit Care Med* 2007.
74. Kreyman K.G., et al. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35(12): 2677-85.
75. Colin G., Annane D. Corticosteroids and human recombinant activated protein C for septic shock. *Clin Chest Med* 2008; 29(4): 705-12, x.
76. Patterson T.F., et al. A nosocomial outbreak of *Branhamella catarrhalis* confirmed by restriction endonuclease analysis. *J Infect Dis* 1988. 157(5): 996-1001.
77. Brochard L., et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995. 333(13): 817-22.
78. Ferrer M., et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(12): 1438-44.
79. Confalonieri M., et al. Respiratory intensive care units in Italy: a national census and prospective cohort study. *Thorax* 2001; 56(5): 373-8.
80. Ferrer M., et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(1): 70-6.
81. Antonelli M., et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med* 2001; 27(11): 1718-28.
82. Wheeler A.P., Carroll F.E. Bernard G.R. Radiographic issues in adult respiratory distress syndrome. *New Horiz* 1993; 1(4): 471-7.
83. Malbouisson L.M., et al. Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. CT Scan ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(6): 2005-12.
84. Malbouisson L.M., et al. Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(6): 1444-50.
85. Mancebo J. Permissive hypercapnia in ARDS. *Intensive Care Med* 1998; 24(12): 1339-40.
86. Lodato R.F. Oxygen toxicity. *Crit Care Clin* 1990; 6(3): 749-65.
87. Amato M.B., et al. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995. 152(6 Pt 1): 1835-46.
88. Mancebo J., et al. Comparison of the effects of pressure support ventilation delivered by three different ventilators during weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 1995; 21(11): 913-9.
89. Brochard L., et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trail Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(6): 1831-8.
90. Ranieri V.M., et al. Cardiorespiratory effects of positive end-expiratory pressure during progressive tidal volume reduction (permissive hypercapnia) in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995; 83(4): 710-20.
91. Eichacker P.Q., et al. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(11): 1510-4.
92. Jonson B., et al. Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury: evidence of recruitment above the lower inflection point. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(4 Pt 1): 1172-8.
93. Lu, Q., et al., Assessment of PEEP-induced reopening of collapsed lung regions in acute lung injury: are one or three CT sections representative of the entire lung? *Intensive Care Med*, 2001. 27(9): p. 1504-10.
94. Dreyfuss D., Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(1): 294-323.
95. Протокол ведения больных, диагностика и интенсивная терапия СОПЛ и ОРДС. Методические рекомендации Федерации анестезиологов-реаниматологов РФ. 2006.
96. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342(18): 1301-8.
97. Bone R.C. The ARDS lung. New insights from computed tomography. *JAMA* 1993; 269(16): 2134-5.
98. Ward N.S. Effects of prone position ventilation in ARDS. An evidence-based review of the literature. *Crit Care Clin* 2002; 18(1): 35-44.
99. Stiller K. Physiotherapy in intensive care: towards an evidence-based practice. *Chest* 2000; 118(6): 1801-13.
100. Graham W.G., Bradley D.A. Efficacy of chest physiotherapy and intermittent positive-pressure breathing in the resolution of pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 299(12): 624-7.
101. Kirilloff L.H., et al. Does chest physical therapy work? *Chest* 1985; 88(3): 436-44.
102. Hess D.R. The evidence for secretion clearance techniques. *Respir Care* 2001; 46(11): 1276-93.
103. Choe K.H., et al. Closing volume influences the postural effect on oxygenation in unilateral lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(6): 1957-62.
104. Clini E.M., et al. Intrapulmonary percussive ventilation

- in tracheostomized patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2006; 32(12): 1994-2001.
105. Rosenthal V.D., Guzman S., Safdar N. Reduction in nosocomial infection with improved hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in Argentina. *Am J Infect Control* 2005; 33(7): 392-7.
106. Мишнёв О.Д. Патологическая анатомия ОРДС. Острый респираторный дистресс-синдром, 2007, Москва: Литтерра. 237 с.
107. Тимофеев И.В. Патология лечения. 1999, Санкт-Петербург: Северо-Запад.
108. Torres A., et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(3): 523-8.
109. Гульдяев В.Г., Структурные изменения легких и некоторые вопросы патогенеза легочных осложнений при искусственной вентиляции в послеоперационном периоде. Автореф. дисс ... канд. мед. наук. 1977, Москва.
110. Santos C.C., Slutsky A.S. Mechanotransduction, ventilator-induced lung injury and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2000; 26(5): 638-42.
111. Escande B., et al. [Secondary surfactant deficiencies.]. *Arch Pediatr* 2004; 11(11): 1351-9.
112. Пермяков Н.К. Патология реанимации и интенсивной терапии. 1985, М.: Медицина.
113. Голубев А.М., Лысенко Д.В. и др. ИВЛ-индуцированное острое повреждение легких (экспериментальное, морфологическое исследование) *Общая реаниматология* 2006; 4: 8-11.
114. Fabregas N., et al. Histopathologic and microbiologic aspects of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 1996; 84(4): 760-71.
115. Rouby J.J. Histology and microbiology of ventilator-associated pneumonias. *Semin Respir Infect* 1996; 11(1): 54-61.
116. Kuhn Ch., Craighead J.E., et al., *Infections of the lung*. 10th ed. Anderson's Pathology. 1996, St. Louis: Mosby Inc. 1488-98.
117. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 2004, Ph. L: Elsevier.
118. Britigan B.E., et al. Interaction of the *Pseudomonas aeruginosa* secretory products pyocyanin and pyochelin generates hydroxyl radical and causes synergistic damage to endothelial cells. Implications for *Pseudomonas*-associated tissue injury. *J Clin Invest* 1992; 90(6): 2187-96.
119. Zurn L., Schafnitzl I. [The possibility of artificial pneumococcal infection in intratracheal anesthesia.]. *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir* 1952; 271(6): 540-6.
120. Matsubara O., et al. Pathological changes of the lungs after prolonged inhalation of high concentrations of oxygen. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1986. 408(5):461-74.
121. Papazian L., et al. Open-lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1998; 88(4):935-44.