

С.Н.Авдеев, В.Б.Белобородов, Б.З.Белоцерковский, Г.М.Галстян, Б.Р.Гельфанд, А.В.Дехнич, Н.Н.Климко, Р.С.Козлов, А.Л.Левит, О.Д.Мишинев, Ю.С.Полушин, Д.Н.Проценко, Г.К.Решедько, В.А.Руднов, С.В.Сидоренко, А.И.Синопальников, А.Г.Чучалин, А.И.Щёголев, С.В.Яковлев, А.И.Ярошецкий

Нозокомиальная пневмония у взрослых: национальные рекомендации

Подготовлены Российским респираторным обществом, Общероссийской общественной организацией «Федерация анестезиологов и реаниматологов», Российской ассоциацией специалистов по хирургическим инфекциям, Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Альянсом клинических химиотерапевтов и микробиологов, Российским обществом патологоанатомов

Ответственные секретари: проф. С.Н.Авдеев, доцент Д.Н.Проценко

Ответственные редакторы: акад. РАМН, проф. А.Г.Чучалин, член-корр. РАМН, проф. Б.Р.Гельфанд

S.N.Avdeev, V.B.Beloborodov, B.Z.Belotserkovsky, G.M.Galstyan, B.R.Gelfand, A.V.Dekhnich, N.N.Klimko, R.S.Kozlov, A.L.Levit, O.D.Mishnev, Yu.S.Polushin, D.N.Protsenko, G.K.Reshedko, V.A.Rudnov, S.V.Sidorenko, A.I.Sinopalnikov, A.G.Chuchalin, A.I.Shchegolev, S.V.Yakovlev, A.I.Yaroshetsky

Nosocomial pneumonia in adults

National guidelines of Russian Respiratory Society, all-Russian public organization "Federation of anesthesiologists and resuscitators", Russian Association of Surgical Infection Specialists, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, Russian Society of Pathology

Executive secretaries: Prof. S.N.Avdeev, assistant Prof. D.N.Protsenko

Executive editors: Academician of Russian Academy of Medical Sciences Prof. A.G.Chuchalin, corresponding member of Russian Academy of Medical Sciences Prof. B.R.Gelfand

Нозокомиальная пневмония (НП) является одним из наиболее часто встречающихся 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 г. в России было зарегистрировано 25 852 случаев НП, показатель заболеваемости составил 0,8 на 1 000 больных. В США в этот же период было зарегистрировано 2 млн больных НП, из которых 88 тыс. умерли. В целом в РФ 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 преобладаю-

щих 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 2 документа: рекомендации по диагностике, лечению и профилактике НП, принятые в 2005 г. Российским респираторным обществом (РРО), Межрегиональной ассоциацией 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 г. [2]. В подготовке данного документа 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

Таблица 1
GRADE – система градации и оценки качества рекомендаций

Уровень рекомендаций по шкале GRADE	Определение	Исследования	Уровень рекомендаций
Высокий	Последующие исследования не повлияют на доверие к полученным результатам	Рандомизированные исследования и / или их метаанализ	A
Средний	Последующие исследования вероятно повлияют на 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

возникновения новых методов диагностики, профилактики и лечения, а также изменения естественно-го течения НП.

Определение

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

НП, 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 зависимость между сроком развития НП, предшествующей антибактериальной терапией (АБТ), фоновым состоянием пациента, этиологической структурой возбудителей и их устойчивостью 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-го 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 учета 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 АБП 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 фенотип резистентности

бактерий – возбудителей ранней НП_{ИВЛ} – оказываются близки к поздней форме [10]. Определенные затруднения вызывает и отсутствие единого подхода к временному разграничению. Срок, отделяющий раннюю пневмонию от поздней, находится 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. Существуют следующие факторы риска выделения возбудителей НП с множественной устойчивостью к АБП [5, 6, 9–14]:

- АБТ в предшествующие 90 дней;
- НП, развившаяся через ≥ 5 сут. от момента госпитализации;
- высокая распространенность антимикробной резистентности у основных возбудителей в конкретных отделениях стационаров;
- ОРДС;
- госпитализация в течение ≥ 2 дней в предшествующие 90 дней;
- пребывание в учреждениях 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 связи с этим оправдано подразделение ранней пневмонии на 2 группы: НП у лиц без факторов риска ПРВ и НП у лиц с наличием факторов риска ПРВ.

Эпидемиология НП_{ИВЛ}

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

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

- смертность от НИ выходит в стационарах на 1-е место;
- 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 достаточной эффективности воздействия [15].

Распространенности НИ в ОРИТ способствуют тяжесть состояния больных, возраст и наличие сопутствующих заболеваний, агрессивность и технологичность интенсивной терапии (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 ИТ. Риск развития инфекционных осложнений повышается до 60 % при длительности госпитализации > 5 дней [20, 22, 23]. Эпидемиология НИ в ОРИТ была изучена в мультицентровых исследованиях: EPIC study [24], *Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an IMCS / ICM* [17] и EPIC II study [25]. Среди факторов риска развития НП 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 (ОРДС), миоплегию, энтеральное питание и др. [26–30].

НП занимает 3-е место в структуре всех госпитальных инфекционных осложнений после инфекции мягких тканей и мочевыводящих путей и составляет 15–18 % случаев [2, 31]. Уже в 50-х гг. XX в. пневмония, вызванная грамотрицательными палочками, рассматривалась в качестве основной причины смерти в стационарах [20]. Этому способствовало расширение сферы использования ИВЛ и антибиотиков [29, 31]. Несмотря на развитие систем инфекционного контроля, НП и сейчас остается наиболее частой инфекцией в ОРИТ. В США НП стоит на 2-м

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 > 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 г., показало, что НП_{ИВЛ} являлось наиболее часто встречаемой НИ у больных, требующих ИВЛ [24]. Частота НП_{ИВЛ} варьировалась от 6 до 30 случаев на 100 больных, или 15 на 1 000 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 1 000 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., охватившее 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 > 2 сут. [37].

Доказательством важности проблемы НП_{ИВЛ} может служить тот факт, что за последние 8 лет было опубликовано ~ 300 обзоров по данной теме [26]. По объему исследований это сопоставимо с проблемой сепсиса и синдрома острого легочного повреждения [43]. Такое количество работ может быть 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 и 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 исход лечения. Летальность при этом заболевании в 1995 г. составляла 24–71 % [13, 33, 35]. Из 7 исследований в 5 было показано достоверное увеличение атрибутивной летальности при НП_{ИВЛ} [34, 44]. Улучшение диагностики и совершенствование АБТ не привели к существенному снижению летальности в настоящее время. Так, по данным руководства по лечению НП в Великобритании, опубликованного в 2008 г., летальность при НП_{ИВЛ} составляет 24–50 % и увеличивается при наличии полирезистентной флоры до 76 % [45].

Распространенность НП_{ИВЛ} в конкретном ОРИТ рассчитывается по формуле, предложенной Центром по контролю заболеваемости США: количество

Таблица 2

Наиболее значимые факторы риска развития НП

Фактор риска	ОШ (95%-ный ДИ)
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 > 48 ч	3,7 (1,98–11,04)
Оценка по шкале комы Глазго < 9 баллов	6,78 (2,12–10,68)
Аспирация	9,2 (2,28–12,44)
Оперативное вмешательство	4,2 (2,16–11,92)

Примечание: ОШ – отношение шансов (*odds ratio*), 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. 95%-ный ДИ – 95%-й доверительный интервал.

случаев НПИВЛ, умноженное на 1 000 и деленное на общее количество дней ИВЛ [46]. Распространенность НПИВЛ 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 недвусмысленными, воспроизводимыми и, соответственно, надежными [5, 15, 47]. Такой подход был использован немецкими исследователями, изучавшими НИ в 227 ОРИТ в течение 5 лет [19]. Унифицированные подходы к диагностике НПИВЛ были разработаны в Канаде [42]. Наиболее проверенными на практике являются определения, созданные в рамках Программы нозокомиальных инфекций (*Hospital Infections Program*) центров по контролю заболеваемости США (*Centers for Disease Control*) для Национальной программы эпидемиологического наблюдения за ВБИ (США) *National Nosocomial Infections Surveillance* (NNIS) [46].

Создание первого основанного на принципах доказательной медицины руководства по НПИВЛ (*Guidelines for management of hospital-acquired pneumonia in the UK*) было инициировано Департаментом здравоохранения Великобритании. В нем были задействованы данные из 10 руководств, подготовленных на основе мнения экспертов, использовались 6 592 цитаты и 743 статьи [45].

Очевидно, что необходимо адаптировать предложенные критерии регистрации НПИВЛ к условиям отечественных стационаров с учетом вида ЛПУ и ОРИТ, характера основного заболевания и тяжести состояния больных.

Факторы риска развития НП

Выделяют множество причин, определяющих высокую частоту развития НИ нижних дыхательных путей (НДП) [7, 9, 11, 13, 28, 29]:

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

Наиболее значимые факторы риска представлены в 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 > 3 сут. на фоне пневмонии, тяжелом состоянии во время начала ИВЛ (АРАСНЕ II > 19 баллов), сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы и легких, а также у лиц пожилого и старческого

возраста. Оценка тяжести состояния в день начала ИВЛ по АРАСНЕ II является информативной для определения риска развития НПИВЛ в дальнейшем.

Знание этих факторов позволяет своевременно повысить уровень динамического наблюдения с тем, чтобы применить адекватную программу профилактики и начать своевременное лечения развивающегося осложнения.

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

Патогенез и клинко-диагностические критерии

Патогенез НП

Возникновение инфекционного процесса в легких во время госпитализации в стационаре 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 2 источника инфицирования 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, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кожи, а также возбудители из альтернативных очагов инфекции. В связи с этим главными путями эндогенного проникновения инфекции в НДП являются:

- аспирация секрета ротоглотки, содержащего потенциальные возбудители НП;

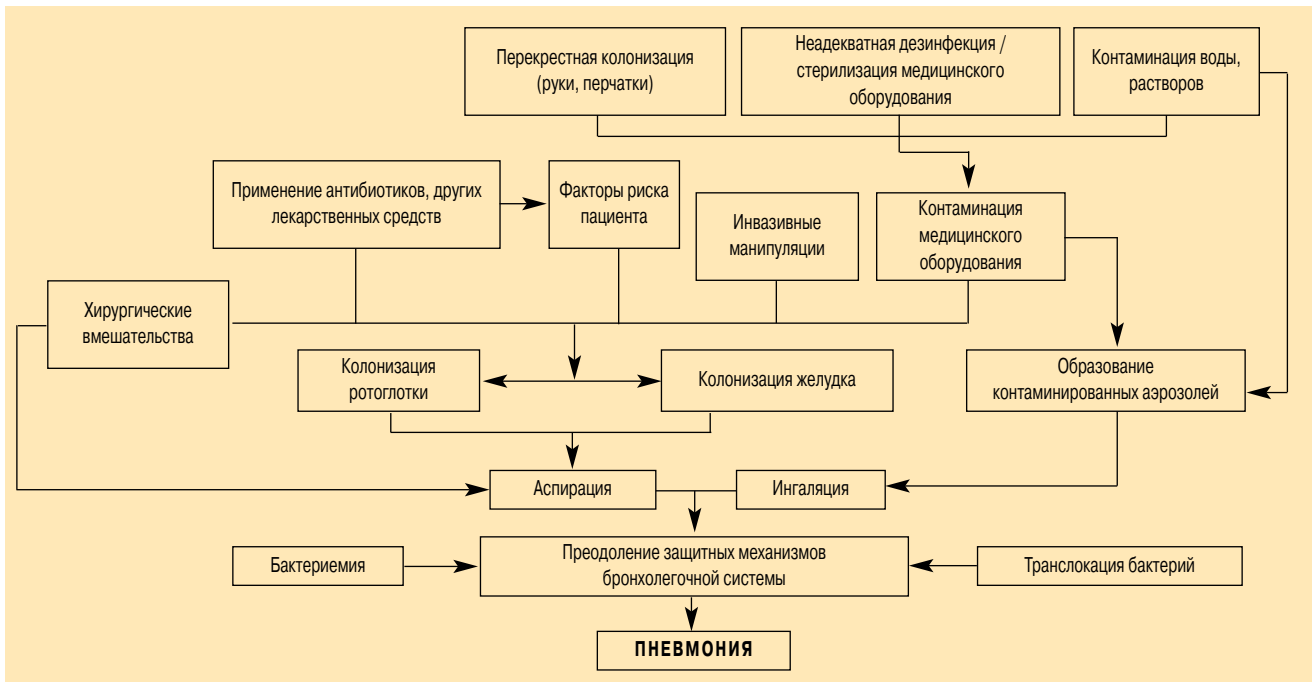


Рис. 1. Схема патогенеза НП

- 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 (ГОВ), прежде всего *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, в норме встречается крайне редко. Вероятность орофарингеальной колонизации *P. aeruginosa* и энтеробактериями возрастает с увеличением длительности пребывания в стационаре и (или) повышением степени тяжести заболевания. При этом риск развития НП у пациентов с колонизацией верхних дыхательных путей ГОВ возрастает почти в 10 раз по сравнению с лицами без заселения ротоглотки данными микроорганизмами [52–54].

Аспирация происходит гораздо чаще при нарушении сознания, расстройствах глотания, снижении рвотного рефлекса, замедлении 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 биопленок на поверхности ЭИТ. Образование биопленок характерно для бактерий, обладающих адгезинами, которые обеспечивают прикрепление к пластиковым поверхностям и белкам внеклеточного матрикса. В составе биопленок содержатся бактерии от действия факторов резистентности хозяина и АБП. Полагают, что в процессе ИВЛ под действием воздушного потока бактерии могут разноситься в интактные отделы легких [55].

Важную роль в патогенезе НП играет транслокация условно патогенных бактерий из ЖКТ. Значительное количество бактерий, обитающих в ЖКТ здорового человека, — как анаэробных, так и аэробных — поддерживают его моторную, секреторную и метаболическую функции. Именно анаэробная часть кишечной микрофлоры обеспечивает колонизационную резистентность и подавляет рост потенциально патогенной аэробной бактериальной микрофлоры. Однако при многих тяжелых хронических заболеваниях и критических состояниях развивается ишемия кишечной стенки и нарушаются 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. Его колонизация кишечной флорой может быть обусловлена исходной ахлоргидрией / гипохлоргидрией, неадекватной энтеральной нутритивной поддержкой (или полным ее отсутствием), наличием назоинтестинального дренирования, назначением

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 НП

Клиническая картина НП характеризуется появлением "свежих" очагово-инфильтративных изменений на рентгенограмме грудной клетки в сочетании с такими признаками инфекционного заболевания, как лихорадка, выделение гнойной мокроты и (или) лейкоцитоз. К числу формализованных диагностических критериев НП следует отнести:

- появление на рентгенограмме "свежих" очагово-инфильтративных изменений в легких;
- 2 из приведенных ниже признаков:
 - $t^{\circ} > 38,3^{\circ}C$;
 - бронхиальная гиперсекреция;
 - соотношение парциального напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом воздухе, или респираторный индекс (PaO_2 / FiO_2), < 240 ;
- 2 из приведенных ниже признаков:
 - кашель, тахипноэ, локально выслушиваемые инспираторная крепитация, влажные хрипы, бронхиальное дыхание;
 - лейкопения ($< 4,0 \times 10^9/л$) или лейкоцитоз ($> 12,0 \times 10^9/л$), 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, реакция на лекарственные средства, легочная геморрагия, ОРДС и др. Клинический диагноз НП в 10–29 % случаев не подтверждается при аутопсии; с другой стороны, обнаруживаемая при аутопсии НП оказывается не распознанной по данным прижизненного клинко-рентгенологического обследования в 20–40 % случаев.

При подозрении на НП все пациенты должны пройти клиническое обследование, которое включает в себя изучение истории заболевания, учет специфических клинических ситуаций, предполагающих

большую вероятность конкретных возбудителей заболевания (см. раздел "Этиология"), физическое обследование.

Лучевая диагностика НП

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 определения изменений в легких, их характеристики (очаговые, инфильтративные), 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 НП патологические изменения на рентгенограммах грудной клетки не обнаруживаются, а у больных с иммунодефицитом различного генеза этот процент может достигать 20–30 %.

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

- для исключения предрасполагающих заболеваний (ХОБЛ, опухолей, тромбоэмболии легочной артерии, инфарктов легких, отека легких, ОРДС, 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 (БАЛ).
- С целью диагностики пневмонии КТ органов грудной клетки в настоящее время показана:
- больным с высоким клиническим подозрением легочной инфекции при отсутствии изменений на рентгенограмме, особенно при иммунодефиците (ВИЧ-инфицированные и онкологические больные, получающие иммуносупрессивную и цитостатическую терапию; пациенты со сниженным гуморальным иммунитетом — миеломой, хроническим лимфолейкозом, болезнью "трансплантат против хозяина" и т. д.; пациенты с сахарным диабетом, алкоголики);
 - больным, находящимся на ИВЛ (поскольку диагностическая информация на рентгенограмме в передне-задней проекции оказывается недостаточной для выявления изменений в нижних отделах легких).

Стандартная КТ проводится в режиме легочного сканирования с толщиной среза 10 мм и дополняется КТ высокого разрешения, которая осуществляется в режиме высокого пространственного разрешения (костный алгоритм), при коллимации 2 мм с шагом томографа 10–20 мм и с ограничением поля

зрения (FOV) на высоте максимально глубокого вдоха пациента.

Рентгенологическая картина НП достаточно разнообразна. В большинстве случаев НИ вызывает появление фокусов бронхопневмонической инфильтрации — пятнистых очагов уплотнения легочной ткани. С учетом этого факта альтернативным диагнозом может быть аспирационная пневмония, особенно если она 2-сторонняя и локализуется в задних отделах легких. Кроме того, может обнаруживаться долевая или сегментарная инфильтрация (плевропневмонический тип) с видимыми на этом фоне просветами бронхов, отграниченная междолевой плеврой. Подобная рентгенологическая картина характерна также для внебольничной пневмонии, в частности вызванной *S. pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*.

Установление этиологии НП по сканической картине в большинстве случаев невозможно, однако некоторые особенности рентгеносемиотики при различных видах внутрибольничной пневмонии известны. Клебсиеллезная инфекция чаще всего вызывает верхнедольную (лобарную) плевропневмонию, резко отграниченную междолевой плеврой и развивающуюся часто с увеличением объема доли вследствие отека, которая имеет характерное прогрессирующее течение с развитием некрозов и полостей распада. Пневмония, вызванная стафилококками,

обычно представлена 2-сторонними, случайно распределенными округлыми фокусами уплотнения, с быстрым прогрессированием, появлением полосатей распада с формированием кольцевидных структур (септическая эмболия). При пневмонии, обусловленной синегнойной и кишечной палочками, поражаются преимущественно нижние доли легких. При этом просматриваются пятнистые участки бронхопневмонической инфильтрации либо множественные узелки с наличием в них полостей.

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 заболевания и недостаточной эффективности проводимой АБТ. Напротив, уже в ранние сроки лечения обособление фокусов инфильтрации, их подчеркнутые контуры даже при сохранении 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 флоры, и не должно расцениваться как проявление прогрессирования

Таблица 3
Расчет баллов по клинической шкале оценки
инфекции легких (CPIS, или шкала Pugin) [58]

Показатель	Число баллов
Т°	
≥ 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 мм³)	
≥ 4 000 или ≤ 11 000	0
< 4 000 или > 11 000	1 + 1 (при наличии юных форм ≥ 50 %)
Трахеальный секрет	
Отсутствие трахеального секрета	0
Наличие негнойного трахеального секрета	1
Наличие гнойного трахеального секрета	2
Оксигенация (PaO₂ / FiO₂, мм рт. ст.)	
> 240 или наличие ОРДС (диагноз ОРДС ставится при соотношении PaO ₂ / FiO ₂ ≤ 200 или при давлении заклинивания в легочной артерии ≤ 18 мм рт. ст. и наличии острых 2-сторонних очагов инфильтрации)	0
≤ 240 и отсутствие ОРДС	2
Рентгенография органов грудной клетки	
Отсутствие инфильтратов	0
Диффузный инфильтрат	1
Отграниченный инфильтрат	2
Прогрессирование инфильтратов в легких	
Отсутствие рентгенографического прогрессирования	0
Рентгенографическое прогрессирование (после исключения ОРДС и застойной сердечной недостаточности)	2
Культуральное исследование трахеального аспирата	
Малое количество патогенных (преобладающих) бактерий или отсутствие роста	0
Умеренное или значительное количество патогенных (преобладающих) бактерий	1 + 1 (при наличии аналогичных бактерий при окраске по Граму)

заболевания. При массивной долевого плевропневмонии восстановление воздушности легочной ткани может имитировать на рентгенограммах появление полостей распада, что легко разграничивается при проведении КТ.

На поздней стадии течения НП длительное сохранение имеющихся изменений, увеличение размеров фокусов инфильтрации, их нечеткие наружные контуры, 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 терапии.

Благодаря высокому разрешению контраста и отсутствию проекционных наложений КТ является наиболее чувствительным методом оценки легочной паренхимы. Стандартом для исследования легких является спиральная КТ. Она позволяет обнаружить и количественно оценить воспалительные, в т. ч. скрытые, легочные поражения, полостные изменения, бронхоэктазы, уточнить локализацию поражений перед выполнением БАЛ, биопсией легкого, дифференцировать легочные изменения от плевральных.

У всех пациентов необходимо определять газовый состав артериальной крови и / или проводить пульсоксиметрию с оценкой сатурации кислорода (SaO_2).

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.

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%-ным этиловым спиртом, а затем 1–2%-ным раствором йода.

Пункцию вены проводят 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, т. к. это позволяет существенно повысить частоту положительных результатов. К сожалению, чувствительность данного 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 обнаруживаются и при исследовании образцов из нижнего отдела дыхательных путей (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) – микроскопии окрашенных по Граму мазков, культурального исследования – у пациентов без ИВЛ ограничена, данный вид биологического материала является основным в микробиологических лабораториях.

Обязательной является оценка пригодности образца мокроты до проведения культурального исследования. Качество мокроты считается удовлетворительным, если при микроскопии окрашенного по Граму мазка с увеличением $\times 100$ обнаруживаются > 25 нейтрофилов и < 10 эпителиальных клеток в поле зрения.

Культуральное исследование мокроты также позволяет выявить резистентные штаммы 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, т. к. образцы мокроты часто контаминированы микрофлорой, колонизирующей ротоглотку и верхние дыхательные пути у госпитализированных пациентов.

Трахеальный аспират (ТА) также обладает недостатками, аналогичными свободно откашливаемой мокроте. 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 частоты неадекватной 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 связи с этим основное значение микробиологического исследования эндотрахеальных аспиратов 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 являются титры микробных тел 10^5 КОЕ/мл.

Роль инвазивных диагностических методов при обследовании пациентов с подозрением на НП оста-

ется противоречивой. При исследовании образца, полученного при проведении 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 [5].

Определенной популярностью пользуется метод взятия материала из бронхов с помощью "защитенной" щетки (ЗЩ), которая предотвращает контаминацию микрофлорой верхних дыхательных путей. Данный метод заключается в использовании "защитенного" 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 она втягивается во внутреннюю канюлю, та — в наружную, и катетер извлекается из внутреннего канала бронхоскопа. После очистки канюли 70%-ным раствором 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 выбор неинвазивных (мокрота, ЭТА) и инвазивных (ЗЩ, БАЛ) диагностических методов должен определяться клинической целесообразностью их применения и доступностью. "Конечной точкой", определяющей диагностическую ценность неинвазивных и инвазивных методов, сравнительная характеристика которых представлена в табл. 4, являются результаты лечения. В настоящее время только в 1 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 (РКИ) с участием 628 пациентов, в которых оценивалась ценность инвазивных методов диагностики НПИВЛ, показал, что их использова-

ние не влияло 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 > 10 мм или при тяжелом состоянии пациента, прежде всего, для дифференциальной диагностики эмпиемы плевры и парапневмонического выпота. Изучение плевральной жидкости должно включать в себя определение содержания белка, глюкозы, активности лактатдегидрогеназы, pH, подсчет форменных элементов крови, окраску по Граму, анализ кислотоустойчивости, микроскопию мазков с последующим культуральным исследованием.

Ценность серологических исследований ограничена, и, как правило, при обследовании пациентов с подозрением на НП они 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 СОМ или ТА может использоваться для выбора эмпирической АБТ и повышения диагностической ценности шкалы CPIS (*уровень рекомендаций В*).
2. Наличие нового и прогрессирующего инфильтрата на рентгенограмме органов грудной клетки в сочетании с двумя из 3 клинических признаков ($t^{\circ} > 38^{\circ} \text{C}$, лейкоцитоза / лейкопении, гнойного отделяемого из дыхательных путей) является наиболее точным клиническим критерием для начала эмпирической АБТ (*уровень рекомендаций В*).
3. Повторный анализ 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) (*уровень рекомендаций В*).
4. Оценка по модифицированной шкале CPIS ≤ 6 является объективным критерием для отбора группы пациентов с низким риском наличия бактериальной НПИ, однако требует дополнительного подтверждения для пациентов с НПИВЛ (*уровень рекомендаций В*).

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

"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
СОМ	Обязательно проведение оценки качества мокроты	БАЛ	Диагностически значимый титр микробных тел $> 10^4$ КОЕ/мл
ТА	Достоверность результатов повышается при совместной оценке данных микроскопии и культурального исследования	ЗЩ	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		

5. Количественное культуральное исследование следует проводить при исследовании образцов, полученных посредством ЭТА, БАЛ или ЗЩ, причем каждый из этих методов имеет свой диагностический порог, преимущества и недостатки. Выбор конкретного метода зависит от доступности, стоимости метода и локальной экспертизы (уровень рекомендаций В).

Этиология и чувствительность возбудителей НП

НП может вызываться различными возбудителями (табл. 5, 6) и иметь полимикробный характер. НП и НП_{ивл} наиболее часто вызываются аэробными грамположительными микроорганизмами, такими как *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter spp.* Достаточно часто при НП выделяются грамположительные бактерии, включая метициллинорезистентные *Staphylococcus aureus* (MRSA).

В некоторых ситуациях возрастает значение других микроорганизмов (табл. 5). Частота полирезистентных возбудителей НП, таких как *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia*, варьируется в зависимости от стационара, популяции пациентов, типа ОРИТ, что еще раз указывает на необходимость локального эпидемиологического надзора за этиологией и антимикробной 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.

Legionella pneumophila как возбудитель НП наиболее часто встречается у пациентов с иммунодефицитными состояниями, в частности после трансплантации органов.

Частота НП, обусловленной вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса, очень низка. У больных без иммунодефицита НП, вызванная грибами, практически не встречается.

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

Выводы

1. Чаще всего НП имеет полимикробную этиологию и вызывается бактериями (уровень рекомендаций А).

Таблица 5
Этиология НП

Основные возбудители НП	Частота встречаемости / вид НП	Частота встречаемости при НП _{ивл}	Полирезистентные штаммы
Грамотрицательные возбудители			
<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	Часто	Часто
<i>K. pneumoniae</i>	Часто / ранняя, поздняя	Варируется	Часто
<i>Enterobacter spp.</i>	Часто	Часто	Часто
<i>S. marcescens</i>	Ранняя, поздняя	Часто	Часто
<i>Acinetobacter spp.</i>	Варируется / поздняя	Варируется	Часто
<i>S. maltophilia</i>	Редко / поздняя	Редко	Часто
<i>B. cepacia</i>	Редко / поздняя	Редко	Часто
<i>H. influenzae</i>	Варируется / ранняя	Варируется	Нет
<i>L. pneumophila</i>	Варируется / поздняя	Варируется	Нет
Грамположительные микроорганизмы			
Метициллинчувствительные <i>S. aureus</i> (MSSA)	Часто / ранняя, поздняя	Часто	Нет
Метициллинорезистентные <i>S. aureus</i> (MRSA)	Часто / поздняя	Часто	Часто
<i>S. pneumoniae</i>	Варируется / ранняя	Варируется	Варируется
Анаэробы	Редко / ранняя	Редко	Нет
Грибы			
<i>Candida spp.</i>	Редко / поздняя	Редко	Варируется
<i>A. 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

Таблица 6
Факторы риска некоторых возбудителей НП

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

Примечания: БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра.

- В большинстве случаев НП вызывается аэробными грамотрицательными бактериями (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*) и грамположительными кокками (*S. aureus*) (уровень рекомендаций А).
- Анаэробы, легионеллы, вирусы и грибы являются редкими возбудителями НП (уровень рекомендаций В).
- S. viridans*, *Enterococcus spp.*, коагулазонегативные стафилококки, *Neisseria spp.* не имеют этиологической значимости при НП у пациентов без иммунодефицитных состояний (уровень рекомендаций С).
- Распространенность полирезистентных возбудителей варьируется в зависимости от популяции пациентов, стационара, типа ОРИТ, что обуславливает необходимость проведения локального эпидемиологического мониторинга (уровень рекомендаций В).
- Полирезистентные возбудители чаще выделяются у пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями, факторами риска развития пневмонии и поздней НП (уровень рекомендаций 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, т. к. резистентность к АМП может изменяться со временем в зависимости от структуры и частоты их использования. Из-за значительных вариаций в профилях резистентности, которые могут встречаться не только в регионе, но и в пределах одного города, опираться на данные многоцентровых исследований резистентности основных возбудителей НП представляется нецелесообразным.

Enterobacteriaceae

Наличие или отсутствие выработки БЛРС этими микроорганизмами, без сомнения, является наибо-

лее значимым для адекватного выбора АМП. Практически все представители семейства *Enterobacteriaceae* способны вырабатывать БЛРС, но чаще всего – *E. coli* и *K. pneumoniae*, являющиеся одними из основных возбудителей НП.

У представителей семейства *Enterobacteriaceae* следует учитывать наличие резистентности к следующим АМП:

- ингибитор-защищенным пенициллинам (например, амоксициллину / клавуланату);
- цефалоспорином III–IV поколения (качественный тест на продукцию БЛРС);
- карбапенемам (например, меропенему);
- фторхинолонам (например, ципрофлоксацину);
- аминогликозидам (гентамицину и амикацину).

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

P. aeruginosa

Данный микроорганизм способен вырабатывать резистентность ко всем имеющимся в клинической практике АМП, причем у 30–50 % пациентов она развивается при проведении монотерапии. Вследствие этого для проведения адекватной эмпирической терапии НП, вызванной *P. aeruginosa*, следует знать о резистентности к следующим АМП:

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

Acinetobacter spp.

Acinetobacter spp. также обладает природной резистентностью ко многим АМП. Традиционно надежная активность в отношении *Acinetobacter spp.* свойственна карбапенемам (имипенему, меропенему), сульбактам-содержащим препаратам (цефоперазону / сульбактаму, ампициллину / сульбактаму) и полимиксину.

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

- к цефалоспорином III–IV поколения (цефтриаксону, или цефотаксиму, или цефтазидиму, или цефепиму);
- сульбактам-содержащим β-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 фактически активны только 2 АМП — ко-тримоксазол и тикарциллин / клавуланат.

S. aureus

Наиболее значимой проблемой является резистентность *S. aureus* к метициллину, обуславливающая также устойчивость ко всем β -лактамам. В отношении подобных штаммов гарантированной активностью обладают ванкомицин и линезолид, причем до сих пор в России нет сообщений о выделении ванкомицино- или линезолидорезистентных штаммов.

АБТ при НИ

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 АМП.

Исследования, выполненные в последние годы, позволили выработать 2 важнейших правила, которые следует соблюдать при лечении пациентов с НП:

- 1) обеспечение адекватной антимикробной терапии;

- 2) сокращение нерационального и избыточного применения АМП у данной категории пациентов.

Для выполнения 1-го правила необходимо своевременно выявлять НП и незамедлительно назначать им эмпирическую АБТ, которая в данной клинической ситуации предположительно должна быть эффективной — 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 своевременное назначение адекватной эмпирической АБТ. Результаты многочисленных клинических исследований достоверно свидетельствуют, что при неадекватном выборе стартового режима АБТ его коррекция в процессе лечения уже не может благоприятно повлиять на показатели летальности при НП.

Для реализации 2-го правила в последние годы был предложен целый ряд различных подходов, таких как:

- улучшение качества диагностики НП, отказ от проведения АБТ при сомнительном диагнозе НП, отказ от необоснованной антибиотикопрофилактики НП у больных, получающих ИВЛ;
- административные ограничения на назначения антибиотиков (позволяют сократить неоправданно частое применение некоторых высокоэффективных препаратов);

- тактика деэскалации (смена режима АБТ широкого спектра на более узкий по результатам бактериологического исследования);
- сокращение общей длительности курса АБТ на основании регулярного контроля за состоянием пациента и результатов микробиологического исследования.

Основными условиями выбора адекватной эмпирической терапии являются:

- 1) широкий спектр активности в отношении наиболее актуальных возбудителей с учетом данных исследования чувствительности локальной флоры;
- 2) длительность госпитализации до момента возникновения НП (ранняя и поздняя);
- 3) наличие факторов риска полирезистентных возбудителей. Например, при наличии факторов риска синегнойной инфекции режимы АБТ должны включать в себя препараты с антисинегнойной активностью с учетом локальных особенностей чувствительности *P. aeruginosa* к антибиотикам (цефтазидим, цефепим, цефоперазон / сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем, пиперациллин / тазобактам, цiproфлоксацин, левофлоксацин). При наличии факторов риска инфекции, вызванной стафилококками, особенно MRSA, необходимо к режиму терапии присоединять препараты, активные в отношении резистентных грамположительных возбудителей (линезолид, ванкомицин); при этом альтернативные препараты (рифампицин, цiproфлоксацин, левофлоксацин) следует использовать только при документированной к ним чувствительности по данным локального мониторинга, предпочтительно комбинированное их применение.

Эмпирическая терапия

Адекватная эмпирическая АБТ является необходимым условием снижения летальности, сокращения продолжительности лечения в ОРИТ и ЛПУ и затрат, связанных с лечением. Она 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, и ее планирование должно основываться в первую очередь на локальных данных об этиологической структуре заболевания и частоте распространения антибиотикорезистентности среди основных возбудителей. Однако некоторые тенденции можно проследить.

При ранней НП у пациентов, не получавших антибактериальную терапию / профилактику и не имеющих факторов риска резистентных возбудителей, этиологическая структура заболевания близка к внебольничной пневмонии, при этом полирезистентные возбудители маловероятны. В таком случае оправдано назначение антибактериальных препаратов без антисинегнойной активности или анти-MRSA активности: антистрептококковых цефалоспоринов III поколения (цефотаксима, цефтриаксона) или фтор-

хинолонов (офлоксацина, моксифлоксацина, левофлоксацина). В качестве альтернативы могут использоваться пиперацillin / тазобактам или карбапенем без антисинегнойной 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 антисинегнойной и антистафилококковой активностью, а также действовать на штаммы энтеробактерий, продуцирующих β -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 (меропенема, дорипенема или имипенема) в сочетании с препаратами, активными против MRSA (линезолидом, ванкомицином), оправдано в особо тяжелых случаях НП_{ИВЛ} у больных, находящихся в критическом состоянии в результате развития полиорганной недостаточности или септического шока. Кроме того, назначение карбапенемов с линезолидом / ванкомицином или без 2-го препарата 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 АМТ при НП были получены при исследовании оригинальных препаратов. До настоящего времени число публикаций результатов адекватно спланированных и качественно проведенных исследований, подтверждающих сопоставимую клиническую и микробиологическую эффективность оригинальных и генерических препаратов, невелико. В связи с этим при выборе β -лактамов у пациентов с жизнеугрожающими инфекциями, в т. ч. НП, следует применять оригинальные препараты. В случае получения качественных данных о сопоставимой эффективности генерических препаратов с оригинальными необходимо 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 комбинированной терапии при НП. Нет ни одного метаанализа либо систематичес-

кого обзора, посвященного непосредственно этому вопросу. С одной стороны, появление препаратов "ультраширокого" спектра (например, карбапенемов), обладающих природной активностью в отношении большинства возбудителей НП, а также клинические данные об отсутствии повышения эффективности терапии при использовании комбинации антибактериальных средств, 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 антибактериальной терапии, а также теоретическая возможность синергизма между некоторыми антибиотиками (например, β -лактамами

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

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<i>S. pneumoniae</i>	Цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим), или фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин), или пиперацillin / тазобактам, или карбапенем без антисинегнойной активности (эртапенем)
<i>H. influenzae</i>	
<i>S. aureus</i> *	
<i>Enterobacteriaceae</i>	
<i>E. coli</i>	
<i>K. pneumoniae</i>	
<i>Enterobacter spp.</i>	
<i>Proteus spp.</i>	
<i>Serratia marcescens</i>	

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

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

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Карбапенем с антисинегнойной активностью (меропенем, имипенем, дорипенем), или ингибиторозащищенный β -лактам с антисинегнойной активностью (цефоперазон / сульбактам, пиперацillin / тазобактам), или цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью (цефепим, цефтазидим) ⁴ плюс (при наличии факторов риска MRSA) линезолид или ванкомицин
<i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС+) ²	
<i>Acinetobacter spp.</i> ³	
MRSA ⁵	

Примечание: ¹ – при необходимости к любому из режимов терапии может быть присоединен фторхинолон с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин) или амикацин с учетом локальных данных 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.

и аминогликозидами), указывают на потенциальные преимущества использования комбинаций.

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

Таким образом, доказательных данных о преимуществе комбинированной АБТ по сравнению с монотерапией не получено. Следовательно, рутинное использование комбинированных режимов АБТ при НП не оправданно. Комбинацию препаратов следует использовать в тех ситуациях, когда один из вероятных возбудителей определенно не будет чувствителен к рекомендованному режиму терапии (например, при MRSA к β -лактамам и фторхинолонам целесообразно добавление линезолида или ванкомицина). Комбинации антибиотиков также будут обоснованы в случае выделения панрезистентных штаммов грамотрицательных бактерий (например, *P. aeruginosa* или *Acinetobacter spp.*). При иммунологических нарушениях необходимо обсудить вопрос о комбинированной терапии 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, вызывается *Aspergillus spp.*, другие микромицеты (*Mucor spp.*, *Rhizopus spp.*, *Fusarium spp.*, *Pneumocystis jirovecii* и пр.) встречаются значительно реже. *Candida spp.* становятся причиной НП крайне редко, поражение 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 нед.) использование системных глюкокортикостероидов (сГКС, например преднизолона $> 0,3$ мг/кг в сутки) в предыдущие 60 дней;
- использование иммуносупрессоров (циклоспорина, антифактора некроза опухоли, алемтузумаба 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 — 0,33–5,80 %.

Вспышки грибковых инфекций легких могут быть связаны с высокой концентрацией спор *Aspergillus spp.* в воздухе при поражении этими грибами системы 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 крови, а также при определении в сыворотке крови и БАЛ антигена *Aspergillus* (галактоманна).

Появление *Candida spp.* в образцах, полученных из трахеи и бронхов на фоне антибактериальной терапии, 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 их применение ограничено в связи с отсутствием формы для внутривенного введения. Позаконазол является препаратом "глубокого резерва" и применяется только при неэффективности / непереносимости начального лечения. Применение итраконазола ограничено вариабельной биодоступностью препарата в капсулах и высокой частотой гастроинтестинальной токсичности раствора для приема внутрь.

Флуконазол неактивен против большинства возбудителей, в т. ч. *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 АМП внутривенно. В дальнейшем у паци-

ентов с клинической эффективностью терапии (при достижении стабильного состояния) и без нарушения функции ЖКТ возможно продолжение лечения пероральными лекарственными формами препаратов, обладающих хорошей биодоступностью (например, фторхинолонов и линезолида), — т. н. "ступенчатая" терапия.

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

Следует также помнить, что эффективность некоторых антибактериальных препаратов (например, β -лактамов) зависит от длительности поддержания их концентрации в очаге инфекции выше минимальной подавляющей концентрации возбудителя, что требует частого их введения. Перспективным подходом также является назначение β -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 их концентрации в очаге инфекции, т. е. назначение этих препаратов в высоких дозах приводит к повышению эффективности терапии. Кроме того, было показано, что при 1-кратном введении правильно рассчитанной суточной дозы аминогликозидов (с учетом 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.

В последние годы также появляются данные об аэрозольном пути введения некоторых препаратов, в частности аминогликозидов и полимиксина Б. Несмотря на теоретические преимущества подобного подхода (более высокие концентрации в легочной ткани и пр.) и отдельные сообщения об эффективности в отношении полирезистентных *P. aeruginosa* (для полимиксина), требуются более достоверные доказательства, чтобы определить возможности широкого клинического применения данного пути введения.

Длительность терапии

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

В исследовании, проведенном с использованием оценки состояния больных НП_{ИВЛ} по шкале CPIS в динамике, при назначении адекватной терапии заметное улучшение наблюдалось к 3–5-му дню терапии, что было подтверждено соответствующими изменениями показателя PaO₂ / FiO₂, достоверно

Таблица 9
Дозы АМП 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 ¹
Цефтриаксон	2 г 1–2 раза в сутки ¹
Цефалоспорины с антисинегнойной активностью	
Цефепим	2 г 2–3 раза в сутки ²
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) ³
Имипенем	0,5–1 г 4 раза в сутки или 1 г 3–4 раза в сутки ⁴
Меропенем	0,5 г 3–4 раза в сутки или 1 г 3 раза в сутки (3-часовая инфузия) ^{4,5}
Эртапенем	1 г 1 раз в сутки
Ингибиторозащищенные β -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 ⁶
Гентамицин	5–7 мг/кг 1 раз в сутки ⁶
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 ⁷
Антифолаты	
Ко-тримоксазол	960–1 920 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 ⁸
Противогрибковые препараты	
Вориконазол	Начинают с внутривенного введения по 6 мг/кг 2 раза в 1-е сут., затем по 4 мг/кг 2 раза в сутки. После стабилизации состояния пациента возможен переход на пероральный прием: насыщающая доза при массе тела < 40 кг – 0,2 г 2 раза в сутки, а при массе > 40 кг – 0,4 г 2 раза в сутки, поддерживающая доза при массе тела < 40 кг – 0,1 г 2 раза в сутки, а при массе > 40 кг – 0,2 г 2 раза в сутки.
Каспофунгин	В 1-е сут. – 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: ¹ – при выделении *S. aureus* (MSSA) требуются максимальные дозы; ² – на основании фармакодинамического моделирования наиболее надежный эффект прогнозируется при суточной дозе 6 г; ³ – максимально разрешенная доза, может быть недостаточна при выделении слабочувствительных возбудителей (МПК > 4 мг/мл); ⁴ – в случае *Enterobacteriaceae* эффективен в дозе 1,5–2 г в сутки, в случае неферментирующих микроорганизмов доза должна быть выше (3–4 г в сутки); ⁵ – в случае штаммов *P. aeruginosa* с низкой чувствительностью суточная доза может быть увеличена до 6 г; ⁶ – остаточные концентрации гентамицина и амикацина должны быть соответственно < 1 мг/мл и < 4–5 мг/мл; ⁷ – при выделении *P. aeruginosa* суточная доза должна быть 1 г; ⁸ – остаточные концентрации ванкомицина должны быть 15–20 мг/мл.

лучшими, чем в группе пациентов с неэффективной терапией [59].

Возможность сокращения длительности терапии НП подтверждается и результатами многоцентрового двойного слепого РКИ, в котором адекватная эмпирическая терапия в течение 8 и 15 дней у пациентов с НП_{ивл} имела одинаковую клиническую эффективность [60]. Наряду с этим установлено, что частота повторных эпизодов НП была больше у пациентов с инфекцией, вызванной *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, которые получали короткий курс терапии, 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 сут. без снижения клинической эффективности, за исключением случаев НП_{ивл}, вызванных неферментирующими микроорганизмами (*P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*), или при выявлении гнойных осложнений (эмпиема плевры, абсцедирование) — в этом случае следует обсуждать более длительные курсы АБТ.

Оценка эффективности терапии

Клиническая оценка эффективности 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 сут. оценку динамики инфекционного процесса проводят по суррогатным показателям: восстановлению дыхательного коэффициента (PaO_2 / 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 времени 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), как показано в табл. 9.

Микроскопия мокроты или содержимого бронхов / трахеи с окраской по Граму должна быть произведена сразу после назначения эмпирической АБТ. Выявление в респираторном секрете грамположи-

тельных кокков является важным аргументом в пользу добавления в схему лечения препарата против MRSA — линезолида или ванкомицина (если он не был назначен ранее).

Отрицательный результат микробиологического исследования биоматериала к 3–5-м сут. лечения, полученного с помощью бронхоскопических методов, при условии клинического улучшения состояния пациента является важным аргументом в пользу прекращения АБТ.

Окончательную оценку эффективности АБТ проводят на основании анализа динамики 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 анализе динамики тяжелой НП, т. к. часто выявляется 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) рентгенологичес-

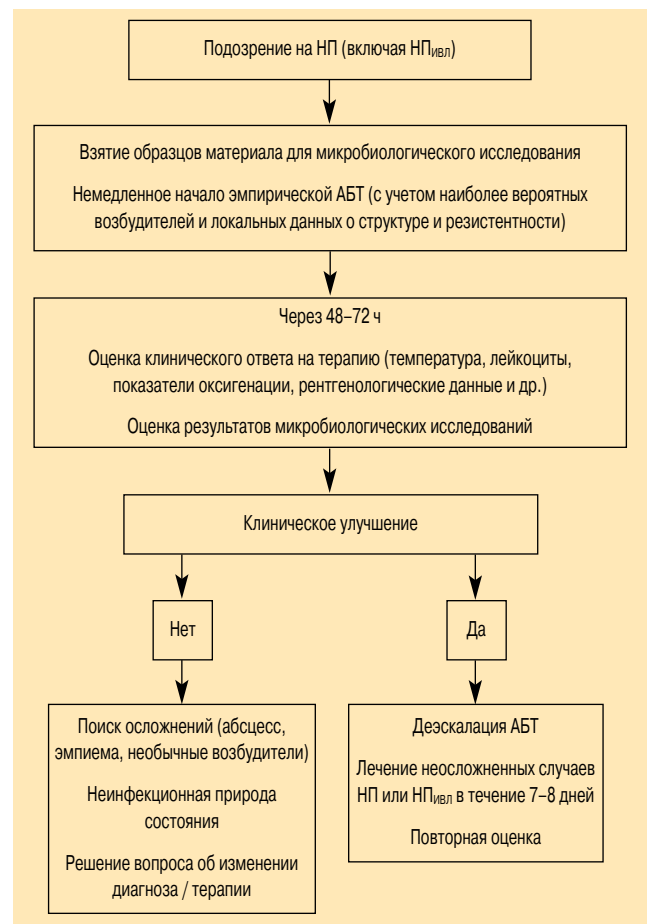


Рис. 2. Тактика ведения пациента с подозрением на НП (включая НП_{ивл})

Примечание: используются такие категории оценки, как эрадикация, суперинфекция.

кое 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 рис. 2.

Коррекция АБТ

При клинической неэффективности лечения НП или после получения результатов микробиологического исследования может потребоваться коррекция эмпирической АБТ. Препараты и их комбинации, рекомендуемые для лечения больных 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.

Деэскалация терапии

Используемые препараты можно заменить антибиотиками более узкого спектра, если не выделены возбудители, против которых была направлена эмпирическая терапия (например, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), или в том случае, если выделенный возбудитель чувствителен к лекарственным средствам с более узким спектром активности (например, выде-

лена *E. coli*, чувствительная к цефалоспорином III поколения, при эмпирическом назначении карбапенема). Подобная тактика, получившая название деэскалации терапии, в настоящее время является общепризнанной при лечении различного рода инфекций, в т. ч. 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.).

Деэскалация терапии во многом определяется структурой возбудителей НП и их резистентностью. Так, деэскалацию удалось провести только в 2,7 % случаев при выделении из респираторных образцов грамотрицательных неферментирующих бактерий (таких как *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*) и в 49,3 % — при обнаружении других возбудителей.

Другим вариантом деэскалации терапии является назначение пациентам с поздней НП, с факторами риска наличия полирезистентных возбудителей и с НП_{ивл} стартовой комбинированной терапии, включающей в себя 3 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 больных НП_{ивл} удалось в течение первых 48 ч терапии провести отмену 1 препарата у 36,5 % и 2 — у 61,5 % пациентов. При этом такая высокая частота деэскалации АБТ была достигнута, несмотря на то, что в 25 % случаев были выделены штаммы *P. aeruginosa* и в 15,4 % — MRSA, и не привела к ухудшению результатов лечения (в сравнении с историческим контролем). В данном

Таблица 10
Выбор АБП для лечения НП установленной этиологии

Микроорганизмы	Препараты выбора ¹	Альтернативные средства ¹
Грамотрицательные		
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> (БЛРС–)	Цефалоспорины III–IV поколения (пиперацillin / тазобактам, цефоперазон / сульбактам, фторхинолоны)	Карбапенемы
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> (БЛРС+)	Карбапенемы	Цефоперазон / сульбактам
<i>Enterobacter spp.</i> , <i>Morganella spp.</i> , <i>Serratia spp.</i>	Карбапенемы	Цефоперазон / сульбактам + амикацин, цефепим + амикацин, фторхинолоны + амикацин
<i>P. aeruginosa</i>	Карбапенемы (меропенем, дорипенем, имипенем), или ципрофлоксацин, или левофлоксацин	Пиперацillin / тазобактам, цефоперазон / сульбактам, цефепим, цефтазидим ²
<i>Acinetobacter spp.</i>	Цефоперазон / сульбактам	Карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем), или фторхинолоны ± аминогликозиды (нетилмицин или амикацин), или ампициллин / сульбактам
<i>S. maltophilia</i>	Ко-тримоксазол	Пиперацillin / тазобактам, тикарциллин / клавуланат
Грамположительные		
MSSA	Оксацillin ³ или цефазолин ⁴	Амоксициллин / клавуланат, клиндамицин
MRSA	Линезолид	Ванкомицин или ко-тримоксазол ± рифампицин ^{1,5}
<i>S. pneumoniae</i>	Цефотаксим, или цефтриаксон, или цефепим, или амоксициллин / клавуланат	Левофлоксацин или моксифлоксацин
Атипичные микроорганизмы		
<i>Legionella spp.</i>	Левофлоксацин, или моксифлоксацин, или гемифлоксацин	Эритромицин ± рифампицин

Примечание: ¹ – при условии чувствительности к препарату выделенного возбудителя; ² – при необходимости к любому из перечисленных препаратов может быть добавлен амикацин; ³ – режим дозирования оксациллина – внутривенно 2 г 4–6 раз в сутки; ⁴ – режим дозирования цефазолина – внутривенно 2 г 3–4 раза в сутки; ⁵ – только при невозможности применения линезолида и ванкомицина.

исследовании также удалось добиться сокращения длительности терапии до 8,6 дня (в контрольной группе — 14,8 дня).

Однако предварительный анализ данных исследования ALARM, в котором отслеживались все случаи изменения АБТ при лечении пациентов с НП_{ИВЛ}, привел к менее оптимистичным результатам. Оказалось, что в целом деэскалация терапии проводилась нечасто — в < 20 % случаев. 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*, и это стало основной причиной эскалации режима терапии. Следует отметить, что в группе больных, которым потребовалась эскалация режима терапии, летальность составила ~50 %, в сравнении с 16 % среди пациентов, у которых была проведена деэскалация ($p = 0,001$). Это является еще одним косвенным подтверждением несомненной необходимости начинать эмпирическую терапию НП_{ИВЛ} с режима, перекрывающего широкий спектр наиболее вероятных возбудителей.

Проблемой проведения деэскалации в России являются сложности с достоверным определением чувствительности к АМП в микробиологических лабораториях и выявлением некоторых механизмов устойчивости к антибиотикам. Возможность использования этого метода оптимизации АБТ зависит от наличия в структуре лечебного учреждения лаборатории, регулярно проводящей внутренний контроль и участвующей в программах внешней оценки качества.

Наиболее реальным примером проведения деэскалации на практике является назначение при поздней НП_{ИВЛ} в эмпирическом режиме карбапенема или цефоперазона / сульбактама и линезолида и коррекция лечения на следующий день по результатам микроскопии материала нижних дыхательных путей или выделенных микроорганизмов. При отсутствии грамположительных кокков возможна отмена линезолида, при отсутствии грамотрицательных бактерий — карбапенема или цефоперазона / сульбактама.

Таким образом, при всех положительных моментах проведения деэскалации эмпирической АБТ (клинических, микробиологических, экономических), ее реализация на практике определяется соблюдением всех необходимых условий: наличием качественной микробиологической лаборатории и адекватного материала для исследования, полученного с помощью инвазивных методов, постоянным проведением микробиологического мониторинга в отделении.

Исходы НП

Исход терапии НП может определяться по клиническим и микробиологическим критериям. С клинической точки зрения, могут 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), рецидив (эрадикация с последующим появлением прежнего возбудителя).

Выводы

1. При подозрении на НП следует немедленно начать адекватную эмпирическую АБТ, т. к. отсрочка в назначении адекватного лечения сопровождается ухудшением прогноза (*уровень рекомендаций А*).
2. Для обеспечения максимальной эффективности эмпирической терапии пациентов с тяжелой НП критически важным является использование АМП в адекватных дозах (*уровень рекомендаций А*).
3. Для эмпирической терапии НП следует назначать АМП внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клиническим улучшением и нормальной функцией ЖКТ возможен переход на пероральную терапию с использованием антибиотиков с хорошей биодоступностью (*уровень рекомендаций В*).
4. Аэрозольно введение препаратов не повышает эффективности терапии НП_{ИВЛ}, однако может применяться в качестве дополнительного метода у пациентов с НП, вызванной полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами, и неэффективностью системной АБТ (*уровень рекомендаций В*).
5. Возможно использование комбинированной терапии у пациентов с высокой вероятностью НП, вызванной полирезистентными возбудителями. Однако недостаточно данных, свидетельствующих о преимуществе данного подхода перед монотерапией (за исключением повышения вероятности адекватности эмпирической терапии) (*уровень рекомендаций В*).
6. При возможности следует применять монотерапию (*уровень рекомендаций А*) за исключением случаев, когда комбинированная терапия требуется для расширения спектра активности, например при добавлении линезолида или ванкомицина к β -лактаму при высоком риске инфицирования MRSA (*уровень рекомендаций С*).
7. Учитывая отсутствие адекватных данных по эффективности и безопасности воспроизведенных копий антимикробных лекарственных средств при выборе β -лактамов антибиотиков следует отдавать предпочтение оригинальным препаратам (*уровень рекомендаций С*).
8. При эффективной эмпирической АБТ, ее длительность может быть сокращена до 7–8 дней (*уровень рекомендаций В*).
9. Препаратом выбора для лечения аспергиллеза легких является вориконазол (*уровень рекомендаций А*). При неэффективности вориконазола пре-

паратом 2-го ряда является каспофунгин (*уровень рекомендаций В*). При невозможности применения возиконазола и каспофунгина допустимо использование обычной или липидной формы амфотерицина В (*уровень рекомендаций А*).

10. При клинической эффективности лечения и получении адекватных микробиологических данных об этиологии НП и чувствительности выделенных возбудителей возможна деэскалация антибактериальной терапии (*уровень рекомендаций 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*). Больным с противопоказаниями к терапии гепаринами рекомендованы механические средства профилактики, например компрессионные чулки [66, 67] (*уровень рекомендаций А*). Пациенты с высоким риском венозных тромбозов (тромбозы в анамнезе, травма, ортопедическая операция) должны использовать фармакологические и механические средства профилактики (*уровень рекомендаций С*).

Профилактика стрессовых повреждений желудка

Доказана эффективность профилактики развития стрессовых язв и желудочного кровотечения у госпитализированных в ОРИТ больных, особенно с такими состояниями, как коагулопатия, гипотензия, сепсис, и нуждающихся в ИВЛ [68]. Для предотвращения развития стрессовых язв и желудочного кровотечения пациентам 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 боль-

ных. Следует взвесить преимущество профилактики стрессовых язв и потенциальное влияние препаратов на pH желудка, предрасполагающее 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 при тяжелом сепсисе и септическом шоке (среди этих пациентов были и больные с НП) [72–74]. Следует обратить внимание, что лучший эффект внутривенного иммуноглобулина показан при дозах препарата > 1 г/кг, длительности терапии не менее 2 сут. и обогащении препарата иммуноглобулинами IgM и IgA [72, 74]. Таким образом, применение иммуноглобулина внутривенно может быть рекомендовано больным НП с тяжелым сепсисом и септическим шоком (*уровень рекомендаций А*).

ГКС

Внутривенное назначение гидрокортизона показано больным с септическим шоком, которые не отвечают на инфузионную терапию и терапию вазопрессорами (*уровень рекомендаций В*) [75]. Данных о роли ГКС у больных НП практически нет. Лишь в 1 когортном исследовании у пациентов с НП, вызванной *B. catarrhalis*, проведена оценка эффективности этих препаратов, 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 (ОДН; выраженная одышка в покое и частота дыхательных движений > 30 мин⁻¹) может быть предпринята попытка проведения неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) (при условии, что не требуется немедленная интубация трахеи) [77, 78]. НВЛ позволяет избежать развития многих механических осложнений, обеспечивая эффективное восстановление газообмена и разгрузки дыхательной мускулатуры у больных с ОДН. Возможность использования НВЛ при тяжелой пневмонии 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 сокращению длительности пребывания больных в ОРИТ [79]. Очень важным

является быстрое определение неэффективности НВЛ: в нескольких исследованиях показано, что задержка своевременной интубации трахеи и инициации инвазивной респираторной поддержки ухудшает прогноз [77, 81]. Больным с выраженной гипоксемией ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 150$ мм рт. ст.) НВЛ не подходит [81].

Таким образом, применение НВЛ может быть рекомендовано неинтубированным пациентам с НП и гипоксемией, особенно с фоновой ХОБЛ, при условии хорошего дренирования дыхательных путей и на ранних этапах развития ОДН (*уровень рекомендаций В*).

ИВЛ

Особенности биомеханики легких в большинстве случаев не позволяют добиться при НП 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 ОРДС, т. к. в этом случае поражение легких носит более гомогенный характер, существуют зоны коллабированных альвеол, которые могут быть вовлечены в газообмен.

Чувствительность рентгенографии грудной клетки при ОРДС при наличии билатеральных инфильтратов составляет ~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 КТ легких [83].

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

- 2-сторонние гомогенные инфильтраты на рентгенограмме;
- типичную КТ-картину "мокрой губки";
- наличие нижней точки перегиба на статической кривой давление—объем.

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

Показания для ИВЛ:

- 1) отсутствие самостоятельного дыхания (апноэ), гиповентиляция;
- 2) остановка кровообращения и сердечно-легочная реанимация;

- 3) патологические типы дыхания (нейрогенное гиперпноэ, гипопноэ, апнейзис, дыхание Куссмауля, гапсинг);
- 4) кома;
- 5) гипоксемия, резистентная к ингаляции кислорода;
- 6) увеличенная работа дыхания (тахипноэ > 40 мин⁻¹, диспноэ, участие в дыхании вспомогательных мышц, стойкая тахикардия);
- 7) нарастание гипоксемии и гипоксии в динамике;
- 8) респираторный ацидоз, нарастание гиперкапнии в динамике;
- 9) высокий риск аспирации желудочного содержимого;
- 10) уменьшение $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$ мм рт. ст.

Задачами респираторной поддержки при пневмонии являются:

- 1) оптимизация газообмена;
- 2) уменьшение работы дыхания и снижение потребления O_2 дыхательными мышцами;
- 3) предотвращение волюмотравмы — минимизация перераздувания альвеол;
- 4) предотвращение ателектатического повреждения — циклического открытия—закрытия альвеол;
- 5) предотвращение органной легочной воспалительной реакции — биотравмы.

Оптимизация газообмена

Обеспечение альвеолярной вентиляции (артериального paCO_2 и pH)

Осуществляется подбором величины минутной вентиляции легких до достижения нормокапнии (нормовентиляции), т. е. парциального давления углекислого газа (paCO_2) 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 применение умеренной ("допустимой") гиперкапнии до величины paCO_2 80—100 мм рт. ст., однако показания к применению этой методики должны быть строго ограничены; по возможности необходимо уменьшать сроки гиперкапнии и следует осуществлять тщательное мониторирование неврологического статуса и проводить глубокую медикаментозную седацию [85]. У пациентов с уже существующей хронической дыхательной недостаточностью (например, при ХОБЛ) величина paCO_2 определяется индивидуально. Допускается применение гипоксии (гипервентиляции) при повышенном внутричерепном давлении в соответствии с протоколами лечения соответствующих заболеваний.

Обеспечение артериальной оксигенации (т. е. артериального paO_2)

Целевым значением парциального давления кислорода (PaO_2) при проведении респираторной поддержки считается величина 55—85 мм рт. ст. Не следует повышать $\text{PaO}_2 > 100$ мм рт. ст., т. к. используемые при этом высокие инспираторные фракции кисло-

рода повреждают легочную ткань за счет развития резорбционных ателектазов и повреждения сурфактанта [86]. Не следует использовать маневры открытия альвеол для улучшения оксигенации при пневмонии, не сопровождаемой внелегочным ОРДС.

Уменьшение работы дыхания и снижение потребления кислорода дыхательными мышцами

Цель — снижение повышенной работы дыхания вследствие уменьшения податливости легочной ткани или увеличения сопротивления дыхательных путей, при которой значительно возрастают 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 повышается 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 удастся быстро устранить гипоксемию, имеются тяжелые нарушения центральной регуляции дыхания или используются т. н. 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 вспомогательной вентиляции легких, 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 PaO_2 / FiO_2 , предотвратить развитие дистрофических изменений в дыхательных мышцах [87–89].

Предотвращение динамического перераздувания альвеол – волюмотравмы

Использование при респираторной поддержке у пациентов с синдромом острого повреждения легких (ОПЛ) и ОРДС высоких дыхательных объемов приводит к перераздуванию альвеол. Повреждается паренхима легких, увеличивается проницаемость легочных капилляров, повреждаются эндотелий капилляров легких и активируются медиаторы воспаления. В связи с активностью последних развивается легочная и прогрессирует системная воспалительная реакция, сдавливаются легочные капилляры (нарушаются микроциркуляция легких и вентиляционно-перфузионные соотношения и формируется легочная гипертензия), повышается нагрузка 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].

Необходимо подбирать параметры респираторной поддержки так, 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 < 30 см вод. ст. можно применять дыхательные объемы, не превышающие 10 мл на 1 кг массы тела. При уменьшении дыхательного объема для поддержания $PaCO_2$ на прежнем уровне необходимо увеличить частоту дыхания, принимая во внимание возникающее при этом ауто-РЕЕР (РЕЕР – положительное давление конца выдоха).

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

Ателектатическая травма возникает при циклическом открытии альвеол и мелких дыхательных путей на вдохе и коллабировании их на выдохе в результате истощения запасов сурфактанта и увеличении 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 (ателектазирование). Цель предотвращения ателектатической травмы состоит в увеличении функциональной остаточной емкости легких (больше объема закрытия легких) и перемещения точки начала вдоха по петле давление–объем выше нижней точки перегиба. Для увеличения функциональной остаточной емкости легких используют положительное давление конца выдоха, оптимальные значения которого при пневмонии находятся в пределах 5–10 см вод. ст.

Предотвращение баротравмы

К баротравмам относятся 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 > 30 см вод. ст.

Предотвращение прогрессирования органической легочной и системной воспалительных реакций – биотравмы

Предотвращение биотравмы базируется на предотвращении ее компонентов: баротравмы, волюмотравмы, ателектатической травмы. Каждый из них ведет к локальному высвобождению медиаторов воспаления (фактора некроза опухоли- α , интерлейкинов, лейкотриенов, вазоактивных веществ, прокоагулянтов, интерферона- γ и т. д.) 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-ассоциированного повреждения легких [94].

Концепция безопасной ИВЛ и "малых" дыхательных объемов

Стратегия респираторной терапии, позволяющая минимизировать отрицательные эффекты ИВЛ, была названа безопасной ("протективной"; табл. 11). Основная задача безопасной ИВЛ – снижение давления плато и транспульмонального давления за счет уменьшения дыхательного объема [95].

Под "малым" дыхательным объемом подразумевают V_t 6 мл на 1 кг идеальной массы тел. Большой V_t – это 12 мл/кг ИМТ. Расчет ИМТ производят с помощью специальных формул:

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

При проведении респираторной терапии у больных с пневмонией большее внимание 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 составляет > 30 см вод. ст., целесообразно снижать V_t на 1 мл/кг ИМТ до достижения давления плато < 30 см вод. ст. (*уровень рекомендаций В*).

Маневр открытия альвеол

Маневр открытия альвеол (в англоязычной литературе – *recruitment*) – это кратковременное повышение

давления и / или объема в респираторной системе с целью открытия альвеол, коллабированных вследствие интерстициального отека, и увеличения конечно-экспираторного объема легких.

В настоящее время доказано, что проведение этого маневра улучшает оксигенацию и уменьшает количество коллабированных альвеол [87]. Его эффективность выше у пациентов с внелегочным ОРДС на ранней стадии (отек и ателектазирование). При НП с отсутствием признаков внелегочного ОРДС маневры открытия альвеол неэффективны и приводят к выраженному угнетению центральной гемодинамики (*уровень рекомендаций С*).

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

Патофизиологическим обоснованием этого метода ИВЛ является концепция "мокрой губки" (*sponge lung*), предложенная в 1993 г. [97]. Она заключается в том, что коллабирование альвеол, отек и ателектазирование участков легких происходят 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 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 должна составлять не менее 12 ч в сутки [98].

Показания к проведению ВПЖ

- Индекс оксигенации < 200 – 250 мм рт. ст. при проведении ИВЛ в оптимальном режиме (PaCO_2 – 35 – 45 мм рт. ст., $V_t < 10$ мл/кг, давление плато < 35 см вод. ст., оптимальное значение РЕЕР).
- 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

Таблица 11
Основные положения концепции безопасной ИВЛ

Параметры	Результат увеличения параметров
$\text{PIP} \leq 35$ см вод. ст.	Баротравма
$V_t - 7-9$ мл/кг ИМТ	Волюмотравма
$\text{P}_{\text{plat}} \leq 30$ см вод. ст.	Баро- и волюмотравма
$\text{FiO}_2 < 60\%$	Повреждение сурфактанта и ателектазирование
$\text{I} / \text{E} - \leq 1,5 : 1$	Увеличение ауто-РЕЕР

Примечание: PIP – пиковое давление вдоха; V_t – дыхательный объем; ИМТ – индекс массы тела; P_{plat} – давление инспираторной паузы; I / E – соотношение вдоха и выдоха.

с высоким давлением ликвора и нарушения ритма, которые могут привести к выраженной нестабильности гемодинамики и потребовать дефибрилляции или массажа сердца.

ВПЖ является эффективным и безопасным способом улучшения газообмена у пациентов с пневмонией. Этот метод ИВЛ практически не оказывает влияния на гемодинамику и не ухудшает перфузии жизненно важных органов, что принципиально при лечении больных с полиорганной недостаточностью. Единственным существенным недостатком этого метода является длительный период времени, необходимый для получения максимального эффекта (*уровень рекомендаций С*).

Настройка РЕЕР у больных с пневмонией и ОРДС

Цель применения 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.

Показания для настройки

- Соответствие диагностическим критериям ОПЛ / ОРДС.
- Ранняя (экссудативная) стадия внелегочного ОРДС (~ 1–7-й дни).
- Диффузное (гомогенное) поражение легких, по данным рентгенографии легких и / или КТ 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, отсутствии фибропролиферации и фиброза. Этим пациентам достаточно эмпирического пошагового применения минимального установочного РЕЕР 5–8–10 см вод. ст. (*уровень рекомендаций С*).

Противопоказания

При обсуждении противопоказаний к применению РЕЕР при ОРДС следует учесть, что большинство из них относительны, т. к. в большинстве ситуаций польза применения данного метода превышает вред. К абсолютным противопоказаниям можно отнести следующие состояния:

- пневмоторакс;
- буллезную эмфизему;
- бронхоплевральную фистулу;
- трахеопищеводный свищ;
- нестабильную гемодинамику;
- рефрактерную артериальную гипотензию или снижение артериального давления при применении РЕЕР на ≥ 20 мм рт. ст.;
- жизнеугрожающую аритмию;
- гиповолемию.

Оценка эффекта РЕЕР

Эффективность применения РЕЕР следует оценивать по следующим критериям:

- изменение SaO_2 ;
- изменение $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$;
- изменение формы статической кривой давление—объем (наличие нижней точки перегиба);
- изменение рентгенографической или томографической картины легких;
- изменение аускультативной картины легких.

Физиотерапия

В некоторых центрах больным с НП рутинно назначается физиотерапия (кинезитерапия) [99]. В 1 РКИ проводилась оценка влияния физиотерапии на исходы больных с клиническим диагнозом пневмония [100]. Не было отмечено достоверных различий исследуемых показателей (длительности лихорадки, продолжительности госпитализации и летальности больных).

Таким образом, в целом значение физиотерапии (кинезитерапии) в лечении больных с пневмонией не доказано (в т. ч. с НП) [101, 102]. При 1-стороннем поражении легких положение на здоровом боку (*decubitus lateralis*) может способствовать улучшению показателей оксигенации [103]. Физиологические параметры могут улучшаться у пациентов с обильной продукцией мокроты (*уровень рекомендаций С*). В 1 РКИ проведение кинизитерапии с помощью внутрилегочной перкуссионной вентиляции у трахеомизированных больных привело к достоверному снижению риска развития НП [104].

Таким образом, физиотерапия может быть рекомендована при высоком риске развития НП (*уровень рекомендаций В*). Схема ее проведения представлена в табл. 12.

Санационная бронхоскопия

Применение санационной бронхоскопии при пневмонии оправдано в случае обструкции дыхательных

Таблица 12
Схема кинетической терапии

Варианты	Этапы положения пациента				
	1	2	3	4	5
1: время, ч	Спина: 3	Правый бок: 1	Живот: 3	Левый бок: 1	Спина: 3
2: время, ч	Спина: 3	Живот: 3	Правый бок: 1	Левый бок: 1	Спина: 1

путей густым секретом и для диагностики нарушений, связанных с нарушением их проходимости. Ее рутинное применение при пневмонии у пациентов на ИВЛ приводит к повторному коллапсу альвеол, ухудшению оксигенации и не может быть рекомендовано (*уровень рекомендаций D*).

Профилактика развития НП

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

Программа профилактики НП основана на понимании факторов риска и включает в себя комплекс взаимосвязанных организационных, технических и медицинских мероприятий, усиливающих антиинфекционную защиту самого пациента и снижающих вероятность контаминации и инфицирования. Относительно простые подходы и действия способны существенно уменьшить риск развития НП. Об этом красноречиво свидетельствуют результаты работы тех учреждений, где распространенность НП удалось сократить до 5 случаев на 1 000 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

- Эпидемиологический надзор: определение частоты развития НП и распространенности НП (число случаев на 1 000 дней ИВЛ или на 100 койко-дней).
- Локальный микробиологический мониторинг с оценкой распространенности полирезистентных возбудителей; своевременное информирование клиницистов о полученных данных.
- Сокращение предоперационного периода.
- Адекватная санация экстрапульмональных очагов инфекции.
- Своевременное удаление всех инвазивных устройств (*уровень рекомендаций B*).
- Тщательная обработка рук (жидкое мыло, локтевые краны, одноразовые салфетки и полотенца, антисептики с доказанной эффективностью, достаточная частота обработки).
- Достаточная комплектация ОИТ квалифицированным персоналом; снижение соотношения больной / сестра максимум до 2 : 1.
- Обучение персонала: гигиена рук, обработка кожного покрова и ротоглотки пациентов, прави-

ла ухода за больными с нарушенным сознанием и бульбарными расстройствами, получающим респираторную поддержку и небулайзерную терапию, искусственное энтеральное питание.

- Изоляция больных с инфекционными осложнениями и носителей полирезистентной госпитальной микрофлоры.
- Контроль за проведением АБТ, направленный на уменьшение селективного давления АМП, снижение риска колонизации и инфекции полирезистентными микроорганизмами (формулярная система, учет локальных микробиологических данных, деэскалация, сокращение продолжительности лечения, по показаниям – комбинированная терапия).

Профилактика орофарингеальной колонизации и аспирации

- Следует избегать спонтанной экстубации и реинтубации (*уровень рекомендаций B*).
- Предпочтительна оротрахеальная интубация, в отличие от назотрахеальной (*уровень рекомендаций B*), т. к. есть риск синусита.
- Ограничение применения миорелаксантов и седативных препаратов (*уровень рекомендаций A*).
- При отсутствии противопоказаний пациент должен находиться в положении с приподнятой под углом 30–45° верхней частью туловища (*уровень рекомендаций B*), особенно при проведении энтерального питания (*уровень рекомендаций B*).
- Адекватный туалет ротоглотки: аспирация слизи специальным катетером, полоскание рта, чистка зубов, обработка ротоглотки 0,12%-ным хлоргексидином (*уровень рекомендаций B*).
- Постоянная аспирация секрета из надманжеточного пространства (*уровень рекомендаций C*).
- Применение эндотрахеальных трубок с манжетой совершенной конструкции (*уровень рекомендаций C*).
- 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 рекомендаций A*).
- При решении вопроса о профилактике стресс-язв необходимо строго оценивать соотношение риск / польза.
- Определение строгих показаний для неинвазивной вентиляции легких (НВЛ) (*уровень рекомендаций A*). НВЛ может с успехом использоваться у пациентов с тяжелой пневмонией, ХОБЛ и заболеваниями соединительной ткани, однако при ОРДС на фоне абдоминального сепсиса НВЛ неэффективна и опасна для жизни.
- Ранний перевод на энтеральное питание (*уровень рекомендаций B*): 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 мыть водой с мылом в течение 10 с. В остальных случаях следует использовать спиртовой антисептик (*уровень рекомендаций А*).
- Необходимо проводить гигиеническую антисептику рук, даже если они визуально не загрязнены (*уровень рекомендаций А*).
- Следует проводить гигиеническую антисептику рук: перед непосредственным контактом с пациентом; перед надеванием стерильных перчаток при установке центрального внутрисосудистого катетера; перед установкой 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 рекомендаций 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 больного (*уровень рекомендаций В*).
- Следует надевать перчатки перед контактом с пациентом и снимать их после завершения процедуры. Перчатки необходимо менять при переходе к другому больному и в промежутках между процедурами у одного и того же пациента.
- Не следует применять для антисептики рук салфетки или шарики, пропитанные антисептиком (*уровень рекомендаций В*).
- Мероприятия по совершенствованию гигиены рук должны быть неотъемлемой частью программы инфекционного контроля в лечебно-профилактическом учреждении и иметь приоритетное финансирование (*уровень рекомендаций В*).

Рекомендации по интубации трахеи и проведению ИВЛ

- Соблюдение правил асептики при интубации трахеи (*уровень рекомендаций А*).
- Применение эндотрахеальных трубок с антимикробным и препятствующим формированию биопленки покрытием (*уровень рекомендаций В*).
- Применение протоколов перевода на спонтанное дыхание и протоколов седации для сокращения продолжительности ИВЛ (*уровень рекомендаций А*).

Рекомендации по санации трахеобронхиального дерева

- Перед санацией трахеобронхиального дерева необходимо надевать стерильные или чистые одноразовые перчатки (*уровень рекомендаций А*).

- Применение закрытых аспирационных систем; максимальная длительность использования у одного и того же пациента не установлена (*уровень рекомендаций В*).
- Для разжижения секрета используются стерильные растворы (*уровень рекомендаций А*).
- Следует ежедневно проводить термическую дезинфекцию трубок от системы для санации и резервуара для сбора секрета (*уровень рекомендаций В*).
- Необходимо использовать только индивидуальные трубки от системы для санации и резервуар для сбора секрета (*уровень рекомендаций А*).

Рекомендации по трахеостомии и уходу за пациентами с трахеостомой

- Больным, нуждающимся в длительной ИВЛ, показана трахеостомия.
- Трахеостомию следует выполнять в стерильных условиях (*уровень рекомендаций А*).
- Замену трахеостомической трубки следует выполнять в стерильных условиях (*уровень рекомендаций В*).
- Многоцветные трахеостомические трубки необходимо подвергать стерилизации или дезинфекции высокого уровня (*уровень рекомендаций 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 рекомендаций А*); частота замены контура — раз в 7 дней (*уровень рекомендаций А*).
- Своевременное удаление конденсата из контура (*уровень рекомендаций А*).
- Для заполнения увлажнителей следует использовать стерильную или пастеризованную воду (*уровень рекомендаций В*).
- Применение тепловлагообменников предпочтительнее, чем использование тепловых увлажнителей (*уровень рекомендаций А*). Для пациентов с высоким риском обструкции дыхательных путей они неприемлемы.
- Для защиты дыхательного контура от контаминации рекомендуется использование бактериальных фильтров. Применение бактериальных фильтров не способствует снижению частоты развития НП (*уровень рекомендаций С*).
- Для проведения ИВЛ и ухода за дыхательными путями должны использоваться преимущественно одноразовые материалы (*уровень рекомендаций А*).
- Оборудование для респираторной терапии и бронхоскопов необходимо надлежащим образом дезинфицировать и стерилизовать.
- Предпочтение следует отдавать термическим методам дезинфекции (*уровень рекомендаций А*).
- Ингалятор после использования необходимо подвергать термической или химической дезинфекции (*уровень рекомендаций А*).

- Все части дыхательной аппаратуры перед дезинфекцией должны быть тщательно очищены (*уровень рекомендаций А*).

Лекарственные средства для профилактики НП

- Селективная деконтаминация кишечника показана определенным группам больных (пациентам с политравмой, изолированной черепно-мозговой травмой, абдоминальным сепсисом, онкологическими заболеваниями, перенесшим трансплантацию печени, с оценкой по APACHE II 20–29 баллов) (*уровень рекомендаций В*).
- Ротовую полость следует обрабатывать антисептиками (*уровень рекомендаций В*).

Профилактика пневмонии у больных без ИВЛ

- Ранняя мобилизация, побудительная спирометрия, глубокое дыхание, стимуляция откашливания.

Патологическая анатомия НП у взрослых

Патологическая анатомия НП включает в себя различные воспалительные изменения в легких, развившиеся при наличии четко оговариваемых условий (см. главу "Определение и классификация"). В морфологическом плане различные НП объединяет главным образом острое очаговое экссудативное воспаление. Это послужило поводом для широко распространенного и в то же время неправомерного мнения об унифицированной патологоанатомической картине очаговой пневмонии, а также о морфологическом сходстве НП и внебольничной пневмонии.

Разнообразие клинико-анатомической картины НП обусловлено:

- различной этиологией, в т. ч. полимикробной, с учетом 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 т. ч. ИВЛ;
- иммунным статусом организма;
- фоновыми хроническими заболеваниями, сопровождающимися морфологическими изменениями в легких (ХОБЛ, ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения);
- перенесенными в недалеком прошлом заболеваниями, а также рядом других обстоятельств.

К основным факторам, предрасполагающим к развитию НП и особенно НП_{ИВЛ} / ВАП (вентилятор-ассоциированной пневмонии), относятся ОРДС и 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 легких при НП_{ИВЛ} / ВАП необходимо учитывать, что при длительной ИВЛ нарушается дренажная функция дыхательных путей, истощается система сурфактанта, изменяются вентилиционно-перфузионные и фильтрационно-абсорбционных соотношения. В результате образуются ателектазы и снижается растяжимость легких. Применение ИВЛ может привести к развитию баротравмы, волюмотравмы, ателектотравмы, биотравмы, острого повреждения легких, и в последующем, при наличии соответствующей микрофлоры, — к развитию НП_{ИВЛ}.

Неправильный выбор объема вентиляции и десинхронизация ИВЛ со спонтанным дыханием больного могут приводить к тяжелой баротравме из-за резкого повышения внутрилегочного давления. ИВЛ с положительным давлением на выдохе может вызывать перерастяжение альвеол, их разрыв, буллезную и интерстициальную эмфизему, а также очаговые кровоизлияния в паренхиме легких. Подобные повреждения ткани легких 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 сливание альвеолоцитов I типа после длительной ИВЛ [109].

Повреждение легких при ИВЛ связано с 3 основными факторами. Во-первых, длительная экспозиция высокого давления в дыхательных путях ведет к возрастанию транспульмонального давления и избыточному растяжению альвеол [110]. Во-вторых, циклическое и многократно повторяющееся раскрытие и спадение альвеол приводит к т. н. напряжению сдвига (*shear-stress*). Чрезмерное растяжение, перерастяжение 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) обуславливают повышение сосудистой проницаемости, избыточное поступление медиаторов воспаления в общий кровоток и развитие синдрома системного воспалительного ответа [109, 110]. В-третьих, важной составляющей патогенеза легочных повреждений при ИВЛ является деструкция сурфактанта и развитие резорбционных ателектазов [111].

Еще одно звено патогенеза НП_{ИВЛ} — нарушение дренажной функции бронхов вследствие подавления секреции бронхиальных желез и развития некротически-язвенного бронхита. Кроме того, десквамации бронхиального эпителия может способствовать длительное воздействие недостаточно увлажненной газовой смеси, применяемой при ИВЛ.

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

выявляется у 35–40 % пациентов с ИВЛ. Примечательно, что частота их развития значительно выше среди больных, находящихся в коме. Более чем у 1/2 пациентов трахеобронхит выявляется через 2–3 дня применения ИВЛ.

Воспалительные изменения трахеобронхиального дерева и легких считаются наиболее частым и грозным осложнением ИВЛ. Большинство из них имеет полимикробную этиологию и вызывается бактериями. При этом в качестве этиологических факторов чаще всего выступают *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*. Легионеллы, анаэробы, вирусы и грибы к редко вызывают НП_{ИВЛ}.

Основными патоморфологическими вариантами НП, отличающимися по пато- и морфогенезу, являются альвеолиты и бронхопневмонии. Выделяют 4 стадии развития альвеолита при НП:

1. Ранняя стадия характеризуется повышенным содержанием нейтрофильных гранулоцитов в капиллярах и фибринозным экссудатом в альвеолах.
2. На промежуточной стадии в альвеолах обнаруживаются нити фибрина, а также небольшое количество эритроцитов и несколько нейтрофилов.
3. На стадии выраженных изменений в большинстве альвеол имеются скопления нейтрофилов и единичные макрофаги.
4. На стадии разрешения происходит удаление экссудата макрофагами.

Полисегментарную пневмонию, при которой мелкие очаги рассеяны в легких, 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 отекают, полнокровны, эпителий при этом с признаками десквамации. При т. н. "центральной" пневмонии воспалительные изменения в легких развиваются уже через 1 сут. после черепно-мозговой травмы. После перенесенного критического или терминального состояния пневмония возникает обычно на 3–4-е сут.

У больных, погибших на 4–5-е сут. после обширных операций или травм, при микроскопическом изучении аутопсийного материала в легких 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 легких 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 выявляются слущивание эпителия, слизистый секрет и эритроциты. Наряду с этим обнаруживаются как расширенные, так и обычных размеров альвеолы, а также микроателектазы. Многие межальвеолярные перегородки значительно утолщены

за счет отека и инфильтрации нейтрофильными гранулоцитами, макрофагами и лимфоцитами. Периваскулярная ткань отечная, 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 отечную 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 возрастает степень повреждения бронхиол, альвеол и стенок сосудов [113].

Таким образом, уже при 2-часовой ИВЛ в легких выявляются: деформация бронхов со слущиванием их эпителия, интерстициальный и альвеолярный отек, 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 слизистого экссудата. Воспалительные поражения легких при НП_{ИВЛ} сначала имеют характер мелкоочаговой пневмонии, поражающей 1 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 ранней аутопсии при комплексном микробиологическом и морфологическом изучении легких умерших больных, находившихся на ИВЛ, установлено, что НП_{ИВЛ} в 92 % случаев развивается у больных, находившихся в критическом состоянии, характеризуется мультифокальностью и различными стадиями морфологических изменений. Частота развития НП_{ИВЛ} возрастает с длительностью применения ИВЛ (> 10 дней) [114].

Даже у пациентов, не применявших антибиотики, 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 (колоний микроорганизмов). Тем не менее четких корреляций между микробиологическими и гистологическими данными получено не было [114].

Все вышеперечисленные процессы способствуют формированию НП. Так, на материале раннего вскрытия 83 больных, находившихся на ИВЛ, бронхопневмония выявлена у 43 (52 %) [115]. При этом у большинства умерших пациентов она была выраженной: у 23 имелись сливные очаги, у 6 — абсцессы легкого. Пневмонические очаги располагались преимущественно в наиболее вентилируемых сегментах

легких. В $2/3$ наблюдений имелись положительные бактериологические пробы: в 53 % из них выявлены грамотрицательные бактерии, а в 28 % — полимикробные ассоциации.

Если посредством аутопсии обнаружены микроабсцессы легких при НП, следует исключить аспирацию в бронхи пищевых масс или их регургитацию, которые могли произойти еще до проведения ИВЛ.

Особенности патологоанатомических изменений легких при НП различной этиологии

Характер макро- и микроскопических изменений легких при НП обусловлен этиологическими факторами и особенностями патогенеза [116, 117]. Так, в зависимости от аэрогенного (аспирационного) или гематогенного путей попадания возбудителей в легкие выделяют 2 разновидности НП, вызванной *P. aeruginosa*. Первый вариант наблюдается у больных при критических состояниях. В условиях ИВЛ у таких пациентов вследствие аспирационного механизма развиваются бронхит, бронхолит и сливная бронхопневмония, 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 нейтрофильных гранулоцитов.

Гематогенный путь попадания *P. aeruginosa* в легкие наблюдается при НП у больных с ожоговой травмой, а также при различных иммунодефицитных состояниях, в т. ч. и у онкологических больных. Большинство пациентов с кистозным фиброзом погибают от легочной недостаточности, развивающейся вторично в связи с инфекцией *P. aeruginosa*. При этом важным фактором патогенеза синегнойной пневмонии является эндобронхиальная колонизация.

P. aeruginosa обладают 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. Кроме того, вырабатываются другие факторы вирулентности, которые определяют 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 было установлено, что *P. aeruginosa* является наиболее частым возбудителем пневмонии и сепсиса у больных, погибших от ожогов. При гематогенной диссеминации *P. aeruginosa* в респираторных отделах легких возникают мелкие очаги кровоизлияний и некроза. На секции очаги некротизирующего воспаления при

синегнойной пневмонии имеют нечеткие границы, различные размеры и форму. 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 темно-серыми или коричневыми участками некроза с приподнятыми краями и узким темно-красным ободком.

В процессе своей жизнедеятельности *P. aeruginosa* продуцируют различные пигменты (сине-зеленый, коричневый, красный, зеленовато-желтый), что придает своеобразие внешнему виду очагов воспаления на вскрытии. Кроме того, *P. aeruginosa* также синтезируют 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 небольшое вследствие ингибирующего влияния факторов вирулентности *P. aeruginosa* на процессы фагоцитоза. Вокруг участков некроза располагается 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 — легкая базофилия и своего рода "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 синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания в условиях эндотоксинемии.

Выраженность морфологических изменений напрямую зависит от вирулентности *P. aeruginosa*, обусловленной наличием III типа секреторной системы и другими молекулярно-генетическими характеристиками. Так, в 2004 г. в эксперименте *R.S. Smith et al.* было показано, что *P. aeruginosa* с мутацией аденилатциклазы *суаВ* вызывают меньшую степень воспалительных изменений по сравнению с бактериями, имеющими мутации *суаА*.

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 $1/2$ наблюдений НП, вызванной *P. aeruginosa*, на вскрытии обнаруживается серозный, серозно-геморрагический или фибринозный плеврит. Также могут выявляться изменения в других органах, связанные с септическими проявлениями. Особое внимание на секции следует уделить выявлению хронических воспалительных изменений в верхних дыхательных путях, придаточных полостях носа, среднем ухе, а также в мочевом тракте, что может быть полезным для понимания патогенеза НП, вызванной *P. aeruginosa*, и ее осложнений в каждом конкретном наблюдении.

При НП, обусловленной *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.

Клебсиеллез — группа заболеваний, вызываемых различными бактериями рода *Klebsiella*. НП, обусловленные различными штаммами *K. pneumoniae*, по-видимому, характеризуются относительно одинаковыми клинико-анатомическими проявлениями. Примечательно, что до широкого использования антибиотиков клебсиеллезная 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 становится причиной 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 (классической фридлендеровской пневмонией) и относится к очаговой форме. Внебольничная и нозокомиальная пневмония, обусловленные *K. pneumoniae*, часто развиваются у ослабленных больных, с нарушениями питания, а также у страдающих хроническим алкоголизмом. В группу риска такой НП входят также пациенты с ХОБЛ, сахарным диабетом, циррозом печени, а также получающие иммуносупрессивную терапию. Патогенез этого вида НП обычно связан с аспирацией.

При макроскопическом исследовании легких больных, погибших от клебсиеллезной НП, определяются крупные округлой формы очаги поражения, локализующиеся преимущественно в задних отделах. В других отделах обнаруживаются более мелкие участки поражения. Эти очаги имеют плотную на ощупь консистенцию, серый или серовато-розовый

цвет и слегка зернистый вид на разрезе. Достаточно характерным макроскопическим признаком НП, вызванной *K. pneumoniae*, является выделение с поверхности разреза очагов слизисто-гноевидной розоватой жидкости, имеющей запах пригорелого мяса. *K. pneumoniae* продуцируют капсулярные полисахариды, придающие слизистую, клеевидную консистенцию экссудату и вязкую, желатинозную — 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 т. ч. 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 пневмонии, обусловленной *H. influenzae*, связан исключительно с аэрогенным (аспирационным) путем распространения инфекции. Факторами риска являются ХОБЛ, вирусные инфекции и ВИЧ-инфекция. *H. influenzae* распространяется по внутренней поверхности верхних дыхательных путей, повреждает реснитчатый аппарат, блокирует 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 легких, бывают сероватого цвета на разрезе. На ранних стадиях процесса отмечается серозный, затем серозно-гнойный экссудат с большим количеством микроорганизмов. Последние представляют собой прямые палочки с закругленными концами, которые слабо окрашиваются анилиновыми красителями. На поздних стадиях центральные зоны пневмонических очагов представлены лейкоцитарным экссудатом без микроорганизмов. По периферии располагается зона серозного воспаления с большим количеством свободно лежащих бактерий.

К редким возбудителям НП относится и *L. pneumophila*. Легионеллы выявляются в 1–8 % наблюдений т. н. пневмонии неясной этиологии. Обычно поражаются несколько долей, развивается сначала мелкоочаговая, а затем сливная бронхопневмония. На разрезе очаги сероватые, серовато-красноватые, с ржавым оттенком. Нередко встречаются 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. *L. micdadei*, являющаяся возбудителем НП у больных с иммунодефицитными состояниями, обладает слабой кислотоустойчивостью, что требует применения специальных методов окраски. В большинстве бактерий имеются жировые вакуоли, обнаруживаемые при окраске суданом черным. По периферии очагов воспаления легионеллы встречаются гораздо реже.

Возбудители легионеллезной пневмонии могут выживать и размножаться в макрофагах и способны 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 2 разновидности с гематогенным и аэрогенным путем диссеминации возбудителя в легкие. 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 легких, 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 тромбоз эмбол. Кроме того, округлой формы очаги некротизирующей стафилококковой пневмонии, подвергающиеся гнойному расплавлению, могут быть рассеяны в легочной 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 легочной паренхимы, абсцедированием и бронхогенной диссеминацией процесса. Ми-

кроскопическая 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 буллезной эмфиземы. Интерстициальная эмфизема возникает в связи с поступлением воздуха в межтканевую ткань по типу клапанного механизма при деструкции бронха.

При НП, вызванной *S. pneumoniae*, в легких 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 четких 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 легких с признаками фибринозного воспаления, по периферии пневмонического очага располагается серозный и лейкоцитарный экссудат. В этих участках микроорганизмы не обнаруживаются.

Наряду с вышеописанными изменениями при стрептококковом поражении легких 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 серозный или фибринозный экссудат, но без признаков бактериального обсеменения. Встречаются также стрептококковые бронхопневмонии и бронхиты с минимально выраженными некротическими изменениями. В таких случаях пораженные 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 легких возбудителями *Candida* и *Aspergillus*. Такая пневмония является четким показателем тяжелого иммунодефицитного состояния, на фоне которого она развилась. Молодые формы грибов *Candida* размером 2–5 мкм имеют округлую или овальную форму, иногда встречается их почкование и образование нитей псевдомицелия. Они окрашиваются анилиновыми красителями, а зрелые и отмирающие формы являются грамтрицательными. Они также обнаруживаются 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. В последние годы встречался мукормикоз с поражением легких и средостения.

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

Исходы и осложнения НП существенно не отличаются от других форм пневмонии и складываются из легочных и внелегочных изменений. Определенная 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 легких.

После длительной ИВЛ с высокой концентрацией кислорода в ткани легких происходит утолщение межальвеолярных перегородок за счет 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 определенным микроорганизмом или несколькими возбудителями, и развивающихся на фоне повреждений, обусловленных ИВЛ.

Для получения полноценных данных о морфологическом субстрате НП, а также о ее 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 БАЛ или при помощи ЗЩ (см. раздел "Диагностика НП"). Открытая биопсия ткани легкого позволяет провести комплексное морфологическое и микробиологическое изучение имеющихся инфильтратов и провести дифференциальную диагностику ОРДС, повреждения легкого, обусловленного ИВЛ, или НП. Методика проведения открытой биопсии легкого является

ся вполне безопасной процедурой, в т. ч. 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 непораженной паренхимы легкого. При надавливании с поверхности разреза ткани легкого может выделяться мутное содержимое. Достаточно четким признаком 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 легкого. 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%-ным раствором метиленового синего, нанося несколько капель на мазок, предварительно фиксированный нагреванием или в метиловом спирте, а также в смеси Никифорова. Мазки, кроме того, окрашивают по Граму и по Романовскому–Гимзе. На готовых препаратах оценивают клеточный состав экссудата, устанавливают наличие или отсутствие грамположительной и грамтрицательной микрофлоры, а также фагоцитоз микроорганизмов.

Для проведения полноценных клинико-анатомических сопоставлений патологоанатом после установления основного, фоновых и сопутствующих заболеваний совместно с клиницистами выясняет особенности патогенеза НП, определяет ее 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 ее 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 % [44]. Логика клинико-патологоанатомических сопоставлений в большинстве наблюдений НП, очевидно, не позволяет определить ее как основное заболевание (первоначальную причину смерти), за крайне редким исключением не диагностированных при жизни случаев пневмонии, ставших основной причиной летального исхода.

Литература

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. 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 др. Нозокомиальная пневмония в хирургии. Методические рекомендации. Инфекции и антимикроб. 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): 1711–1725.
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., Corlev D.E., Winterbauer R.H. et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. Chest 1997; 112 (2): 445–457.
7. Fagon J.Y., Chastre J., Domart 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): 877–884.
8. Montravers P., Veber B., Aubover C. et al. Diagnostic and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients: results of the Eole study. Crit. Care Med. 2002; 30 (2): 368–375.
9. Rello J., Ausina V., Ricart M. et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1993; 104 (4): 1230–1235.
10. Trouillet J.L., Chastre J., Vuagnat A. et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157 (2): 531–539.
11. Celis R., Torres A., Gatell J.M. et al. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. Chest 1988; 93 (2): 318–324.
12. Kollef M.H., Silver P., Murphy D.M. et al. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. Chest 1995; 108 (6): 1655–1662.
13. Bregeon F., Ciais V., Carret V. et al. Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? Anesthesiology 2001; 94 (4): 554–560.
14. Rello J., Sa-Bores M., Correa H. 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): 608–613.
15. Зуева Л.П. Эпидемиологическое наблюдение: принципы организации и методы проведения: Метод. рекомендации. СПб.; 2004.
16. Белобородов В.Б. Современный взгляд на лечение и профилактику инфекций в ОРИТ. М.; 2005.
17. Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H. et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Med. 2002; 28 (2): 108–121.
18. Климова Г.М., Ключев В.М., Акимкин В.Г. и др. Эпидемиология и профилактика септических инфекционных осложнений у больных отделений реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля. Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. 2006; 3 (28): 33–37.
19. Gastmeier P., Geffers C., Sohr D. et al. Five years working with the German nosocomial infection surveillance system (Krankenhaus Infections Surveillance System). Am. J. Infect. Control 2003; 31 (5): 316–321.
20. Morehead R.S., Pinto S.J. Ventilator-associated pneumonia. Arch. Intern. Med. 2000; 160 (13): 1926–1936.
21. Ricard J., C.G., Boucherie M., Conti G. et al. VAPWAY project: A European audit of VAP prevention practices. Intens. Care Med. 2008; 34 (suppl. 1): S 36.
22. Dodek P., Keenan S., Cook D. et al. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. Ann. Intern. Med. 2004; 141 (4): 305–313.
23. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H. et al. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2000; 21 (8): 510–515.
24. Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M. 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. J. A. M. A. 1995; 274 (8): 639–644.
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): 343–349.
27. Craig C.P., Conelly S. Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality. Am. J. Infect. Control. 1984; 12 (4): 233–238.
28. Cunnion K.M., Weber D.J., Broadhead W.E. et al. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153 (1): 158–162.
29. Cook D.J., Kollef M.H. Risk factors for ICU-acquired pneumonia. J. A. M. A. 1998; 279 (20): 1605–1606.
30. Soo Hoo G.W., Wen E., Nguyen T.V. et al. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. Chest 2005; 128 (4): 2778–2787.
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., Bregeon F., Thirion X. et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 154 (1): 91–97.
34. Heyland D.K., Cook D.J., Griffith L. 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): 1249–1256.

35. *Bercault N., Boulain T.* 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): 2303–2309.
36. *Rello J., Lorente C., Bodi M. 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): 656–661.
37. Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких (НПивл), у хирургических больных. / Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Белоцерковский Б.З. и др. М.; 2000.
38. *Hunter J., Annadurai S., Rothwell M.* Diagnosis, management and prevention of ventilator-associated pneumonia in the UK. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2007; 24 (11): 971–977.
39. *Kollef M.H.* The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1999. 340 (8): 627–634.
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): 2619–2630.
43. *Chinsky K.D.* Ventilator-associated pneumonia: is there any gold in these standards? *Chest* 2002; 122 (6): 1883–1885.
44. *Fagon J.Y., Chastre J., Hance A.J. et al.* Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am. J. Med.* 1993; 94 (3): 281–288.
45. *Masterton R.G., Galloway A., French 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. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1992; 41 (42): 783–787.
47. *Torres A., Ewig S., Lode H. et al.* Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med.* 2009; 35 (1): 9–29.
48. *Sirvent J.M., Torres A., Vidour L. 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): 1369–1372.
49. *Drakulovic M.B., Torres A., Bauer T. et al.* Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354 (9193): 1851–1858.
50. *Ibrahim E.H., Mehninger L., Prentice D. et al.* Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2002; 26 (3): 174–181.
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., Kunches L.M., Kilinsky V. et al.* Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133 (5): 792–796.
53. *Winterbauer R.H., Durning R.B., Barron E. et al.* Aspirated nasogastric feeding solution detected by glucose strips. *Ann. Intern. Med.* 1981; 95 (1): 67–68.
54. *Holzappel L., Chervet S., Madinier G. 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): 1132–1138.
55. *Adair C.G., Gorman S.P., Feron B.M. et al.* Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 1999; 25 (10): 1072–1076.
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): 827–832.
57. *Torres A., Serra-Batllés J., Ros E. et al.* Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann. Intern. Med.* 1992; 116 (7): 540–543.
58. *Pugin J., Auckenthaler R., Mili N. 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): 1121–1129.
59. *Luna C.M., Balzaco D., Niederman M.S. 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): 676–682.
60. *Chastre J., Wolff M., Fagon J.Y. et al.* Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *J. A. M. A.* 2003; 290 (19): 2588–2598.
61. *Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y. 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., Rav J.G., Cook D.J. et al.* Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161 (10): 1268–1279.
64. *Colwell C.W. Jr.* 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., Jay R.M., Code K.I. et al.* A comparison of low-dose heparin with low-molecularweight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335 (10): 701–707.
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): 1050–1058.
67. *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., Witt L.G., Cook R.J. et al.* Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 1991; 91 (5): 519–527.
69. *Levy M.J., Seelig C.D., Robinson N.J. et al.* Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig. Dis. Sci.* 1997; 42 (6): 1255–1259.
70. *Conrad S.A., Gabrielli A., Margolis B. 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): 760–765.
71. Kahn J.M., Doctor J.N., Rubenfeld G.D. Stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: integrating evidence and judgment using a decision analysis. *Intensive Care Med.* 2006; 32 (8): 1151–1158.
 72. Turgeon A.F., Hutton B., Fergusson D.A. 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 D. 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; 35 (12): 2686–2692.
 74. Kreymann K.G., de Heer G., Nierhaus A. et al. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (12): 2677–2685.
 75. Colin G., Annane D. Corticosteroids and human recombinant activated protein C for septic shock. *Clin. Chest. Med.* 2008; 29 (4): 705–712.
 76. Patterson T.F., Patterson J.E., Masecar B.L. et al. A nosocomial outbreak of *Branhamella catarrhalis* confirmed by restriction endonuclease analysis. *J. Infect. Dis.* 1988; 157 (5): 996–1001.
 77. Brochard L., Mancebo J., Wysocki M. et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333 (13): 817–822.
 78. Ferrer M., Esquinas A., Leon M. et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (12): 1438–1444.
 79. Confalonieri M., Corini M., Ambrosino N. et al. Respiratory intensive care units in Italy: a national census and prospective cohort study. *Thorax* 2001; 56 (5): 373–378.
 80. Ferrer M., Esquinas A., Arancibia F. et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (1): 70–76.
 81. Antonelli M., Conti G., Moro M.L. et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (11): 1718–1728.
 82. Wheeler A.P., Carroll F.E., Bernard G.R. Radiographic issues in adult respiratory distress syndrome. *New Horiz.* 1993; 1 (4): 471–477.
 83. Malbouisson L.M., Busch C.J., Puybasset L. 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): 2005–2012.
 84. Malbouisson L.M., Muller J.C., Constantin J.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): 1444–1450.
 85. Mancebo J. Permissive hypercapnia in ARDS. *Intensive Care Med.* 1998; 24 (12): 1339–1340.
 86. Lodato R.F. Oxygen toxicity. *Crit. Care Clin.* 1990; 6 (3): 749–765.
 87. Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M. 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): 1835–1846.
 88. Mancebo J., Amaro P., Mollo J.L. 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): 913–919.
 89. Brochard L., Roudot-Thoraval F., Roupie E. et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (6): 1831–1838.
 90. Ranieri V.M., Mascia L., Fiore T. 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): 710–720.
 91. Eichacker P.Q., Gerstenberger E.P., Banks S.M. 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): 1510–1514.
 92. Jonson B., Richard J.C., Straus C. 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): 1172–1178.
 93. Lu Q., Malbouisson L.M., Mourgeon E. 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): 1504–1510.
 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. М.; 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): 1301–1308.
 97. Bone R.C. The ARDS lung. New insights from computed tomography. *J. A. M. A.* 1993; 269 (16): 2134–2135.
 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): 1801–1813.
 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): 624–627.
 101. Kirilloff L.H., Owens G.R., Rogers R.M. et al. Does chest physical therapy work? *Chest* 1985; 88 (3): 436–444.
 102. Hess D.R. The evidence for secretion clearance techniques. *Respir. Care* 2001; 46 (11): 1276–1293.
 103. Choe K.H., Kim Y.T., Shim T.S. et al. Closing volume influences the postural effect on oxygenation in unilateral lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161 (6): 1957–1962.
 104. Clini E.M., Antoni F.D., Vitacca 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): 392–397.

106. Мишнев О.Д., Шеголев А.И. Патологическая анатомия ОРДС. Острый респираторный дистресс-синдром / Под ред. Б.Р.Гельфанда. М.: Литтерра; 2007.
107. Тимофеев И.В. Патология лечения. СПб.: Северо-Запад; 1999.
108. Torres A., Aznar R., Gattell J.M. et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142 (3): 523–528.
109. Гульдяев В.Г. Структурные изменения легких и некоторые вопросы патогенеза легочных осложнений при искусственной вентиляции в послеоперационном периоде. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1977.
110. Dos Santos C.C., Slutsky A.S. Mechanotransduction, ventilator-induced lung injury and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med.* 2000; 26 (5): 638–642.
111. Escande B., Kuhn P., Rivera S. et al. Secondary surfactant deficiencies. *Arch. Pediatr.* 2004; 11 (11): 1351–1359.
112. Пермяков Н.К. Патология реанимации и интенсивной терапии. М.: Медицина; 1985.
113. Голубев А.М., Мороз В.В., Лысенко Д.В. и др. ИВЛ-индуцированное острое повреждение легких (экспериментальное, морфологическое исследование). *Общая реаниматология* 2006; 4: 8–11.
114. Fabregas N., Torres A., El-Ebiary M. 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. et al. Infections of the lung. In: *Anderson's Pathology*. 10th ed. St. Louis: Mosby Inc.; 1996. 1488–1498.
117. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Philadelphia; London: Elsevier; 2004.
118. Britigan B.E., Roeder T.L., Rasmussen G.T. 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): 2187–2196.
119. Zurn L., Schafnitsl I. The possibility of artificial pneumococcal infection in intratracheal anesthesia. *Langenbecks Arch. Klin.* 1952; 271 (6): 540–546.
120. Matsubara O., Takumara T., Nasu M. et al. Pathological changes of the lungs after prolonged inhalation of high concentrations of oxygen. *Virch. Arch. Abt. A: Pathol. Anat. Histopathol.* 1986; 408 (5): 461–474.
121. Papazian L., Thomas P., Bregeon F. et al. Open-lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1998; 88 (4): 935–944.

Авторский коллектив

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., проф., зав. клиническим отделом НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва
 Белобородов Владимир Борисович – д. м. н., проф. кафедры инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования, Москва
 Белоцерковский Борис Зиновьевич – к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета, зав. отделением анестезиологии и реанимации Главной клинической больницы Московского Патриархата, Москва

Галстян Геннадий Мартинович – д. м. н., в. н. с. отделения реанимации Гематологического научного центра РАМН, Москва
 Гельфанд Борис Романович – член-корр. РАМН, д. м. н., проф., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета, вице-президент Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям, Москва
 Дехнич Андрей Владимирович – к. м. н., зам. директора по науке НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск
 Клишко Николай Николаевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, член правления Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Санкт-Петербург
 Козлов Роман Сергеевич – д. м. н., проф., директор НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Смоленск
 Левит Александр Львович – д. м. н., проф. кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП Уральской государственной медицинской академии, зав. отделением анестезиологии и реанимации Свердловской областной клинической больницы № 1, главный анестезиолог-реаниматолог Свердловской обл., Екатеринбург
 Мишнев Олеко Дмитриевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой патологической анатомии Российского государственного медицинского университета, главный научный сотрудник отдела патологической анатомии Института хирургии им. А.В.Вишневского, главный патологоанатом Минздрава России, первый вице-президент Российского общества патологоанатомов, Москва
 Полушин Юрий Сергеевич – д. м. н., проф., начальник кафедры анестезиологии и реаниматологии Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, главный анестезиолог Минобороны РФ, президент общероссийской общественной организации "Федерация анестезиологов и реаниматологов", Санкт-Петербург
 Проценко Денис Николаевич – к. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета, зам. главного врача по анестезиологии и реаниматологии Городской клинической больницы № 7, Москва
 Решедько Галина Константиновна – д. м. н., проф., старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск
 Руднов Владимир Александрович – д. м. н., проф., зав. кафедрой анестезиологии и реанимации Уральской государственной медицинской академии, вице-президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, главный анестезиолог-реаниматолог Екатеринбург, Екатеринбург
 Сидоренко Сергей Владимирович – д. м. н., проф. кафедры микробиологии и клинической химиотерапии Российской академии последипломного образования, вице-президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, Москва
 Синопальников Александр Игоревич – д. м. н., проф., начальник кафедры пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей Минобороны РФ, вице-президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Москва
 Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор НИИ пульмонологии ФМБА России, зав. кафедрой госпитальной терапии Российского государственного медицинского университета, главный терапевт Минздрава России, президент Российского респираторного общества, Москва
 Щёголев Александр Иванович – д. м. н., проф., зав. отделом патологической анатомии Института хирургии им. А.В.Вишневского, проф. кафедры патологической анатомии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета, Москва
 Яковлев Сергей Владимирович – д. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, вице-президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, Москва
 Ярошецкий Андрей Игоревич – к. м. н., анестезиолог-реаниматолог Городской клинической больницы № 7, Москва

Поступила 15.10.09
 © Коллектив авторов, 2009
 УДК 616.24-002-036.21