

Факторы риска и профилактика нозокомиальной пневмонии при политравме

Ю.Г.Шапкин, П.А.Селиверстов, Н.Ю.Стекольников

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 410012, Саратов, ул. Б. Казачья, 112

Информация об авторах

Шапкин Юрий Григорьевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 39-28-21; e-mail: shapkin Yuri@mail.ru

Селиверстов Павел Андреевич — к. м. н., ассистент кафедры общей хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 39-28-21; e-mail: seliverstov.pl@yandex.ru

Стекольников Николай Юрьевич — к. м. н., доцент кафедры общей хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И.Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (8452) 39-28-21; e-mail: nimph2008@yandex.ru

Резюме

Нозокомиальная пневмония (НКП) относится к наиболее частым осложнениям политравмы (ПТ), приводящим к смерти. Между тем рекомендации по профилактике НКП при ПТ к настоящему времени не конкретизированы. Во многом это связано с недостаточной изученностью патофизиологии тяжелой сочетанной травмы. В обзоре представлены результаты современных экспериментальных и клинических исследований влияния шока, иммунного дистресс-синдрома, посттравматической иммуносупрессии, феномена взаимного отягощения повреждений, возраста, пола, сопутствующей патологии на риск развития НКП при ПТ. Определена роль ятрогенных факторов риска НКП при ПТ — интубации трахеи и искусственная вентиляция легких (ИВЛ), массивные гемотрансфузии, иммобилизации, феномен «второго удара» после множественных операций. Наиболее эффективными мерами профилактики НКП являются сокращение продолжительности ИВЛ, предупреждение колонизации ротоглотки и аспирации при ИВЛ, применение ингаляционных антибактериальных препаратов, противошоковые мероприятия, ранняя мобилизация пациента, максимально ранний стабильно-функциональный остеосинтез малотравматичными методами. Данные об эффективности селективной деконтаминации кишечника, пробиотиков и глюкокортикостероидов для профилактики НКП при ПТ противоречивы. Перспективным направлением профилактики НКП может быть разработка средств, при помощи которых регулируются сложные механизмы иммунного ответа на ПТ и предупреждающих вторичное острое повреждение легких и посттравматическую иммуносупрессию.

Ключевые слова: политравма, нозокомиальная пневмония, вентилятор-ассоциированная пневмония, воспалительный ответ, иммуносупрессия, острое повреждение легких, факторы риска, профилактика пневмонии.

Для цитирования: Шапкин Ю.Г., Селиверстов П.А., Стекольников Н.Ю. Факторы риска и профилактика нозокомиальной пневмонии при политравме. *Пульмонология*. 2020; 30 (4): 493–503. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-493-503

Risk factors and prevention of nosocomial pneumonia in polytrauma

Yuriy G. Shapkin, Pavel A. Seliverstov, Nikolay Yu. Stekol'nikov

V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Bol. Kazach'ya 112, Saratov, 410012, Russia

Author information

Yuriy G. Shapkin, Doctor of Medicine, Professor, chief of chair of general surgery V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8452) 39-28-21; e-mail: shapkin Yuri@mail.ru

Pavel A. Seliverstov, Candidate of Medicine, Assistant Lecturer of general surgery chair, V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8452) 39-28-21; e-mail: seliverstov.pl@yandex.ru

Nikolay Yu. Stekol'nikov, Candidate of Medicine, Associate Professor of chair of general surgery, V.I.Razumovskiy Saratov State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (8452) 39-28-21; e-mail: nimph2008@yandex.ru

Abstract

Nosocomial pneumonia (NK) is one of the most frequent complications of polytrauma leading to death. Meanwhile, the recommendations on prevention of NK in case of polytrauma have not been specified so far. This is due in large part to the lack of study of the pathophysiology of severe combined trauma. The review presents the results of modern experimental and clinical studies of the effect of shock, immune distress syndrome, post-traumatic immunosuppression, the phenomenon of mutual aggravation of lesions, age, sex, concomitant pathology on the risk of NK in polytrauma. The role of iatrogenic risk factors for NK in polytrauma — intubation of trachea and artificial lung ventilation (AVL), massive hemotransfusions, immobilization, the phenomenon of “second strike” after multiple surgeries has been determined. The most effective measures of NK prevention are reduction of the duration of AVL, prevention of oropharyngeal colonization and aspiration in case of AVL, use of inhalation antibacterial drugs, anti-shock measures, early mobilization of the patient, the earliest possible stable functional osteosynthesis by minimally traumatic methods. The data on the effectiveness of selective decontamination of intestines, probiotics and glucocorticosteroids for the prevention of NK in polytrauma are inconsistent. A promising area of NK prophylaxis may be the development of agents that regulate the complex mechanisms of immune response to polytrauma and prevent secondary acute lung injury and post-traumatic immunosuppression.

Key words: polytrauma, nosocomial pneumonia, ventilator-associated pneumonia, inflammatory response, immunosuppression, acute lung damage, risk factors, pneumonia prophylaxis.

For citation: Shapkin Yu.G., Seliverstov P.A., Stekol'nikov N.Yu. Risk factors and prevention of nosocomial pneumonia in polytrauma. *Pul'monologiya*. 2020; 30 (4): 493–503 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-493-503

Лечение политравмы (ПТ), под которой в настоящее время понимается тяжелая сочетанная травма с оценкой повреждений по шкале *Injury Severity Scale* (ISS) ≥ 16 баллов, составляет одну из важнейших проблем мировой медицины [1]. Благодаря совершенствованию противошоковых мероприятий отмечается тенденция к снижению летальности в раннюю фазу ПТ до 15–24 %, но до 50 % увеличивается относительное число смертей от осложнений в поздние сроки [2]. Наиболее частым инфекционным осложнением ПТ является нозокомиальная пневмония (НКП), которая развивается у 30–32 % пациентов, составляя ≤ 94 % гнойно-септических осложнений [3]. НКП становится основной причиной смерти 21–63 % пострадавших, умерших позднее 3 суток после получения ПТ, конкурируя только с полиорганной недостаточностью [2].

Изучение факторов риска (ФР) и прогнозирования НКП при тяжелой сочетанной травме актуально для разработки стандартов ее профилактики и улучшения результатов лечения ПТ.

Факторы риска нозокомиальной пневмонии при политравме

Интубация трахеи и аспирация

До 50–86 % случаев НКП у травмированных приходятся на вентилятор-ассоциированную пневмонию (ВАП), которая развивается не ранее чем через 48 ч после интубации трахеи и начала искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [4]. ВАП при ПТ встречается в 2–3 раза чаще, чем у других пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и выявляется у 18–46 % всех интубированных [5–7]. В связи с высокой частотой ВАП при ПТ в литературе предложен термин «травма-ассоциированная пневмония» [8].

Наличие эндотрахеальной трубки является одним из ведущих ФР возникновения НКП. Колонизация бактериями нижних дыхательных путей происходит посредством микроаспирации, возникающей во время самой интубации и при стекании содержащего условно-патогенные бактерии секрета ротоглотки вокруг манжеты трубки в условиях нарушения акта глотания, кашлевого рефлекса и экспекторации мокроты. Риск развития пневмонии значительно увеличивается в случае интубации или попытки ее выполнения на догоспитальном этапе [5, 8], в особенности при тяжелой травме груди [3].

Продолжительность ИВЛ и длительность лечения в ОРИТ являются независимыми предикторами НКП у тяжелотравмированных больных [5, 6, 9]. С увеличением срока пребывания в ОРИТ происходит колонизация ротоглотки и дыхательных путей полирезистентными к антибактериальным препаратам (АБП) грамотрицательными бактериями (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, представителями семейства *Enterobacteriaceae*); в эндотрахеальной трубке и на слизистых дыхательных путей образуются биопленки, содержащие бактерии с повышенной способностью к адгезии (*Staphylococcus aureus*,

Klebsiella pneumoniae). Частота НКП повышается в отсутствие должного эпидемиологического контроля и стратегии профилактических мероприятий в ОРИТ, а также вследствие недостаточной организации лечебного процесса [4].

Иммунные реакции на политравму и прогнозирование нозокомиальной пневмонии. Множественные повреждения тканей и шок индуцируют развитие иммунного дистресс-синдрома с дисбалансом системного воспалительного ответа (*Systemic Inflammatory Response Syndrome* – SIRS) и компенсаторного противовоспалительного ответа (*Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome* – CARS). Чрезмерный системный воспалительный ответ вызывает вторичное повреждение внутренних органов за пределами первичных травматических очагов. За формирование синдрома посттравматической иммуносупрессии несет ответственность избыточный противовоспалительный ответ (*Persistent Inflammation-immunosuppressive Catabolism Syndrome* – PICS). Гипоперфузия тканей, нарушение гистогематических барьеров и иммунодепрессия способствуют инвазии микроорганизмов и развитию инфекционных осложнений [10].

При ПТ легкие представляет собой наиболее уязвимую мишень для вторичного повреждения. Воспалительная реакция в легких в раннюю фазу ПТ вызывает острое повреждение легких (ОПЛ) и / или острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), при которых увеличивается риск развития НКП. Так, ОРДС развивается в 32–35 % случаев ПТ, в 66–86 % из них он трансформируется в пневмонию [3].

Одним из основных механизмов, инициирующих ОПЛ при ПТ, является поступление в системный кровоток из травмированных тканей молекулярных структур, ассоциированных с повреждениями (DAMPs): митохондриальной ДНКП (мтДНКП), амфотерина HMGB1, белков теплового шока и других. Компоненты DAMPs через *Toll*-подобные рецепторы (TLR), рецепторы RAGE и NLR в легких индуцируют аутокаталитическую активацию каспазы-1 и экспрессию внутриклеточных мультипротеиновых комплексов – инфламмасом. Инфламмасомальная активация в иммунных клетках (нейтрофилах, моноцитах), эндотелиоцитах легких, альвеолярных макрофагах и тромбоцитах инициирует продукцию широкого спектра цитокинов (интерлейкинов (IL)-1 α , -1 β , -6, -8, -10, фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерферона (IFN)- γ), фактора активации тромбоцитов, образование активных форм кислорода и нейтрофильных внеклеточных «ловушек», активацию комплемента и факторов коагуляции. Развиваются иммунная и эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, окислительный стресс, что приводит к нарушению альвеолярно-капиллярного барьера, пироптозу и апоптозу альвеолярных и эндотелиальных клеток, иммуносупрессии. В результате создаются оптимальные условия для присоединения и прогрессирования нозокомиальной легочной инфекции [10, 11].

При поступлении травмированных с шоком в стационар предиктором НКП определена артериальная

гипотония [5]. По данным экспериментальных исследований установлено, что в случае развития шока при ПТ значительно усиливаются местная легочная и системная воспалительные реакции, оказывающие иммуносупрессивное действие, при этом риск развития пневмонии повышается посредством следующих механизмов:

- апоптоз альвеолоцитов II типа и снижение продукции ими сурфактантного белка SP-D, ответственного за фагоцитоз бактерий нейтрофилами, мигрирующими в легкие [12];
- активация в легких сигнального пути митоген-активированной протеинкиназы p38 (p38 MAPK), которая ослабляет антибактериальную фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов [13];
- повышение продукции естественными клетками-киллерами (NK) селезенки IL-10, который индуцирует лизис дендритных клеток, обеспечивающих противоифекционные иммунные реакции [14];
- нарушения барьерной функции энтероцитов приводит к транслокации токсинов и медиаторов воспаления в лимфатическую систему, портальный и системный кровотоки бактерий [15].

Некоторые показатели иммунного ответа, отражающие выраженность воспалительной реакции и формирование иммуносупрессии при тяжелой травме, могут служить ранними независимыми маркерами высокого риска НКП.

По результатам эксперимента на мышцах с моделью ПТ, включавшей геморрагический шок, травму мягких тканей и псевдоперелом, у пациентов с ПТ установлено повышение в крови с первых часов после травмы уровня растворимого рецептора стимулирующего фактора роста sST2 и его лиганда IL-33. Цитокин IL-33 активировал в легком врожденные лимфоидные клетки IL-C2, которые, в свою очередь, посредством IL-5 активировали инфильтрирующие легкие нейтрофилы, что приводило к ОПЛ. При ПТ и развитии ОРДС или пневмонии обнаружена достоверно более высокая концентрация sST2 сыворотки крови на 2-е сутки после травмы, независимо от показателя ISS и наличия повреждений груди [16].

Повышение в крови фрагментов цитокератина-19 (CYFRA 21-1) отражает повреждение альвеолоцитов II типа и нарушение альвеолярно-капиллярной проницаемости. Белок булавчатых клеток CC16 обладает антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, подавляя в легких провоспалительные цитокины (IFN- γ , IL-1, -6, TNF- α). Развитие пневмонии прогнозировалось при ПТ с тяжелой травмой груди и увеличением в сыворотке крови в течение первых 2 суток концентрации CYFRA-21-1 > 2,49 нг / мл или CC16 > 30,51 нг / мл [3].

У пациентов с ПТ, осложненной пневмонией, при поступлении в ОРИТ и до выявления пневмонии отмечались значимо более высокие уровни миграционной способности нейтрофилов, экспрессии L-селектина (CD62L) и окислительного взрыва нейтрофилов [17], а также снижение экспрессии мембранного рецептора CD11b. Прогностическое значе-

ние в отношении НКП имеет повышение с 1-х суток после получения ПТ нейтрофильно-лимфоцитарного индекса и показателя ширины распределения эритроцитов (RDW), выраженность гипергликемии и гипонатриемии [18], увеличение концентрации прокальцитонина > 1,79 нг / мл [19]. Уровень холестерина в крови \geq 90 мг / дл у пострадавших с тяжестью ПТ по шкале ISS \geq 20 баллов определен независимым ФР поздней ВАП и летального исхода [20].

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF) является мощным стимулятором пролиферации и дифференцировки гематопоэтических клеток. При тяжелой травме повышение уровня G-CSF в крови коррелировало с выраженностью постгеморрагической анемии, увеличением частоты НКП и бактериемии независимо от возраста, пола и тяжести повреждений по шкале ISS [21].

Коагулопатия, гипотермия и ацидоз составляют «летальную триаду», при которой существенно увеличивается вероятность осложнений и летальность в случае ПТ.

Одним из признаков коагулопатии при тяжелой травме является чрезмерная активация протеина С, инактивирующего V и VIII факторы свертывания крови. Повышение уровня активированного протеина С в плазме крови в течение 1-х суток после травмы и его раннее истощение коррелировало с увеличением длительности ИВЛ, частоты ВАП и летальности [22].

Активированный тромбином ингибитор фибринолиза, прокальцитонина, регулирует процессы коагуляции и воспаления, обладает широкими противовоспалительными свойствами. При ПТ концентрация прокальцитонина в плазме крови в течение первых 4 дней обратно коррелировала с показателями воспалительной реакции – уровнем IL-6, прокальцитонина, С-реактивного белка, лейкоцитов крови, при этом отмечено значительное ее снижение у пациентов, у которых развилась пневмония [23].

Проводятся попытки создания профиля экспрессии генов, который позволил бы прогнозировать пневмонию. Так, 5 генов – PIK3R3, ATR2A1, PI3, ADAM8 и HCN4 – имеют наибольшую информативность для идентификации тяжелотравмированных пациентов с высокой вероятностью развития ВАП [24].

Феномен взаимного отягощения повреждений. ПТ отличается феноменом взаимного отягощения повреждений, проявляющимся более тяжелым течением каждого отдельного повреждения, с большим риском развития осложнений и летального исхода, чем при изолированной травме. Механизмами увеличения частоты НКП при данном феномене являются повышение шокогенности травмы и кровопотери, развитие более выраженной местной легочной и системной воспалительной реакций, коагулопатии и иммуносупрессии.

Феноменом взаимного отягощения повреждений можно объяснить возрастание частоты пневмонии с увеличением тяжести повреждений по шкале

ISS [5, 25]. Показатель ISS является независимым предиктором развития ОРДС и НКП [9, 26]. При тяжести повреждений по шкале ISS ≥ 30 баллов или острой кровопотере объемом $\geq 2\ 000$ мл частота НКП повышается до 66–70 % [27]. Связь показателя ISS с частотой НКП свидетельствует о доминирующем влиянии на ее развитие наиболее тяжелых повреждений.

Частота ВАП коррелирует с тяжестью травмы головы по шкалам *Abbreviated Injury Scale* (AIS) и *Glasgow Coma Scale* (GCS) [5, 25]. При черепно-мозговой травме (ЧМТ) увеличивается риск НКП за счет угнетения сознания, рефлексов глотания и кашля, необходимости эндотрахеальной интубации и проведения ИВЛ. Однако по данным экспериментальных и клинических исследований показано, что ЧМТ предрасполагает к развитию пневмонии также посредством индукции механизмов ОПЛ и иммуносупрессии.

При ЧМТ из поврежденных нейронов, астроцитов и микроглии через нарушенный гематоэнцефалический барьер и глимфатическую систему высвобождаются в системный кровотока DAMPs, тканевый фактор и тканевый активатор плазминогена. Данные факторы активируют лейкоциты и тромбоциты, вызывают гиперкоагуляцию или коагулопатию потребления и существенно влияют на развитие ОПЛ [10, 28].

Формирование системной иммуносупрессии при ЧМТ связывают с ингибированием фагоцитарной способности нейтрофилов, нарушением функции В-клеток, снижением количества НК-клеток и Т-хелперов, стимуляцией адренергической и холинергической реакций, подавляющих высвобождение провоспалительных цитокинов [28]. Уровень IL-6 у пациентов с ПТ и травмой головы по шкале AIS ≥ 3 баллов являлся предиктором септических осложнений и был в 1,6 раза ниже, чем у пациентов с ПТ без наличия тяжелой травмы головы, что объясняется иммунодепрессивным эффектом ЧМТ [29].

При множественных скелетных повреждениях, в особенности переломах костей таза, бедренной кости, позвоночника, снижается мобильность больного, что служит ФР гипостатической пневмонии. Но роль скелетных повреждений в развитии пневмонии при ПТ этим не ограничивается. По данным экспериментальных исследований показано, что переломы костей и повреждения мягких тканей при ПТ оказывают существенное влияние на формирование системной воспалительной реакции, оксидативного стресса и ОПЛ [30, 31]. Митохондриальные DAMPs (mtDAMPs), высвобождающиеся из поврежденных костей, подавляют через рецепторы формил-пептида-1 и -2 миграцию нейтрофилов в легкие и снижают их бактерицидные способности, угнетая активность нейтрофильных внесклеточных «ловушек». Кроме того, mtDAMPs привлекают нейтрофилы в места переломов костей, оставляя легкое уязвимым для бактерий [32].

Сочетание ЧМТ и скелетной травмы наиболее распространено при ПТ, встречается в 70 % случаев,

при этом существенно увеличивается риск развития ОПЛ и пневмонии. Так, в эксперименте с крысами с комбинацией ЧМТ и перелома бедренной кости через 24 ч развивалась значимо более выраженная вторичная легочная воспалительная реакция с более тяжелыми ультраструктурными повреждениями альвеолоцитов II типа, чем у животных с изолированными травмами [33].

Повреждения груди отмечаются примерно у 10 % пострадавших с ПТ, при этом значимо увеличивается частота развития ОРДС и пневмонии [5]. Множественные переломы ребер, ушиб легкого определены предикторами пневмонии у пациентов с ПТ [8]. Тяжесть травмы груди по шкале AIS при ПТ не коррелировала с продолжительностью ИВЛ и сроком пребывания в ОРИТ, частотой развития пневмонии, ОРДС и летальностью [34]. Но данные показатели были значимо выше у пациентов с ушибом ≥ 20 % от общего объема легких по результатам компьютерной томографии [35].

Комплемент C5a, активированный тромбином, играет важную роль в иммунном ответе и развитии пневмонии при ушибе легких. Уровень C5a в бронхоальвеолярной лаважной жидкости значимо повышался через 24–72 ч после ушиба легких, коррелировал с выраженностью системной воспалительной реакции и гистопатологических изменений легких в эксперименте у мышей, а также был значимо выше у пациентов, у которых легочная контузия осложнилась в дальнейшем пневмонией [36].

При сочетании тяжелой травмы груди с тяжелой ЧМТ частота НКП увеличивается до 75 %, а летальность – до 43 % [2]. Повреждения груди вызывают периферические нарушения биомеханики дыхания, ЧМТ приводит к гиповентиляции легких центрального генеза. В результате усугубляется дыхательная недостаточность и чаще возникает необходимость в ИВЛ. Травма груди определена независимым ФР развития ранней ВАП у пациентов с ЧМТ [25].

По результатам экспериментальных исследований установлено, что сочетание ушиба легких с ЧМТ и / или переломом бедренной кости приводит к следующим патофизиологическим эффектам, повышающим риск пневмонии:

- развитию более выраженной ранней и длительной местной легочной и системной воспалительной реакции с более высоким уровнем продукции клетками Купфера и альвеолярных макрофагов IL-6, TNF- α , хемокинов CCL2, CCL3, CCL4, CCL5 и CCL7 [37], более высокой активностью в легких миелопероксидазы и апоптоза альвеолоцитов [38];
- значимому возрастанию в крови и одновременно снижению в легочной ткани уровня узловых молекул адгезии-1 (JAM-1), что свидетельствует о дисфункции альвеолярно-капиллярного барьера [39];
- увеличению частоты ранней транслокации бактерий из кишечника в брыжеечные лимфатические узлы, печень и селезенку [40].

Согласно экспериментальным данным, ведущая роль в развитии ОПЛ при ПТ все же принадлежит ушибу легких, а не шоку, ЧМТ или скелетным повреждениям [38].

Пол, возраст и сопутствующая патология. Мужской пол пациентов является независимым предиктором ОРДС и НКП при ПТ, однако среди женщин наблюдается более высокая летальность от ВАП [9, 26].

Возраст является ФР развития пневмонии у пациентов с ПТ [5], в особенности поздней ВАП [25]. Влияние возраста на восприимчивость к пневмонии исследовали в эксперименте на модели ПТ, включавшей геморрагический шок, псевдоперелом кости, повреждение печени и мышц бедра. У 6–7-месячных мышей (что соответствуют 40-летнему возрасту человека) по сравнению с 8–10-недельными животными отмечена сниженная способность легких очищаться от инокулированных в трахею бактерий, большая частота и степень бактериемии на фоне повышенного уровня цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10) плазмы крови, что свидетельствует о неэффективности иммунного ответа организма контролировать инфекционный процесс [41]. Большая подверженность пожилых пациентов посттравматической инфекции может быть связана со сниженной способностью образования у них в ответ на травму нейтрофильных внеклеточных ловушек, несмотря на более высокий уровень в крови индуктора их продукции мтДНКП [42].

ФР развития НКП у травмированных являются хроническая обструктивная болезнь легких [9], хронический алкоголизм и наркомания [4, 43], ожирение [44]. Частота пневмонии при ПТ коррелирует с показателем индекса массы тела [44]. В эксперименте у крыс с ожирением множественная скелетная травма сопровождалась более значимым увеличением коэффициента легочной капиллярной фильтрации, повышением активности NADPH-оксидазы и миелопероксидазы в легких, что свидетельствовало о более выраженном окислительном стрессе и воспалительной реакции в легких [30]. У пациентов с сочетанной ЧМТ и скелетной травмой с хроническим алкоголизмом в анамнезе обнаружен более высокий уровень апоптоза лимфоцитов, что может predispose к присоединению нозокомиальной инфекции [43].

Профилактика нозокомиальной пневмонии при политравме

Основными руководствами, регламентирующими профилактику НКП, считаются Российские национальные рекомендации [4], рекомендации Американского торакального общества, Американского общества инфекционных болезней [45]. Однако в данных руководствах отсутствует акцент на ПТ.

Наиболее высокая степень обоснованности и доказательности в отношении профилактики ВАП при ПТ отмечена при проведении следующих мероприятий:

- строгое соблюдение правил асептики медперсоналом ОРИТ с целью предупреждения экзогенного инфицирования;

- сокращение продолжительности ИВЛ и восстановление спонтанного дыхания, чему способствует ежедневный перерыв седативной терапии для оценки уровня сознания и готовности к экстубации, отказ от применения миорелаксантов;
- приподнимание головного конца кровати под углом 30–45°, изменение положения тела каждые 2–3 ч или применение непрерывной латеральной ротационной терапии при отсутствии противопоказаний;
- регулярная аспирация секрета из надманжеточного пространства;
- поддержание оптимального давления (25–30 см вод. ст.) в манжете эндотрахеальной трубки и применение эндотрахеальных трубок с усовершенствованными манжетами (полиуретановых, конических);
- обработка ротоглотки 0,12–2%-ным раствором хлоргексидина [4, 45].

При ранней трахеостомии (в течение 1-й недели) у пациентов с ПТ, нуждающихся в длительной ИВЛ, снижался риск ВАП, но не уменьшилась летальность [46].

По результатам метаанализа [47] не доказана эффективность системной терапии АБП для профилактики ВАП при ПТ без ЧМТ. Системное введение АБП перед интубацией пациентов с ЧМТ в коме [48] и применение ингаляционных АБП ассоциировалось с уменьшением частоты ранней ВАП, снижением длительности пребывания в ОРИТ, но не оказывало влияния на летальность и продолжительность ИВЛ у травмированных [49].

При приеме пробиотиков и селективной деконтаминации кишечника понижился уровень колонизации кишечника условно-патогенными микроорганизмами, однако данные об эффективности их использования для профилактики ВАП противоречивы [50]. Селективная деконтаминация кишечника обоснована при абдоминальном сепсисе и синдроме кишечной недостаточности [4]. У пациентов с множественной травмой при деконтаминации кишечника с применением полимиксина Е, ванкомицина и амфотерицина В частота ВАП не снижалась [6].

Ранний перевод на энтеральное питание препятствует транслокации бактерий и их токсинов, но длительное зондовое кормление увеличивает риск НКП [4, 45].

В случае ПТ при интраоперационном применении режима ИВЛ с положительным давлением конца выдоха ≥ 8 мбар снижалась частота пневмонии за счет улучшения оксигенации [51].

Профилактическое значение в отношении НКП при ПТ имеют противошоковые мероприятия, восстановление объема циркулирующей крови, скорейшая мобилизация пациента. Однако массивная гемотрансфузия может способствовать развитию ОПЛ, иммуносупрессии и повышению риска инфекционных легочных осложнений [10].

Постельный режим и иммобилизация, наряду с аспирацией, относятся к основным ФР развития

НКП [4]. При скелетном вытяжении существенно ограничивается мобильность пациентов, но не обеспечивается стабильность отломков костей. Подвижность отломков приводит к прогрессированию местных и системных воспалительных реакций. При раннем (в первые 24–48 ч после получения травмы) окончательном стабильно-функциональном остеосинтезе длинных трубчатых и тазовых костей, позвоночника, множественных переломов ребер в соответствии с концепцией «немедленной тотальной помощи» (*Early Total Care*) наблюдается противошоковый эффект, сокращается продолжительность ИВЛ и длительность пребывания в ОРИТ, что позволяет в короткие сроки активизировать пострадавших, уменьшить частоту пневмонии и летальность при ПТ [52, 53].

Однако травматичная и продолжительная операция окончательного внутреннего остеосинтеза, являясь операционной травмой, может вызвать эффект «второго удара» (*second hit*) и тем самым повысить риск развития пневмонии, сведя на нет преимущества раннего остеосинтеза [54]. Феномен «второго удара» при ПТ реализуется посредством прогрессирования местной легочной и системной воспалительной реакции, коагулопатии, усиления посттравматической иммуносупрессии [1]. Наибольший риск развития феномена «второго удара» и легочных осложнений возникает при выполнении операций остеосинтеза на 3–5-е сутки после травмы, на которые приходится пик системной воспалительной реакции и гиперкоагуляции [54].

При программированном этапном хирургическом лечении переломов длинных трубчатых костей, костей таза и позвоночника при ПТ в соответствии с концепцией «контроля повреждений» (*Damage Control Orthopedics* (DCO) и *Spine Damage Control* (SDC)) значительно снижается риск послеоперационных осложнений, в т. ч. ОРДС и пневмонии [55], однако повторные операции и наркозы при этапном лечении сами становятся ФР развития НКП.

Максимально извлечь преимущества концепций DCO и ETC и избежать проявления феномена «второго удара» позволяет стратегия «безопасной окончательной операции» (*Safe Definitive Surgery*), основанная на динамической оценке тяжести состояния пациента по показателям ацидоза, коагулопатии, гипотермии, шока и тяжести повреждений (груди, живота, таза, покровных тканей). При стабильном состоянии следует придерживаться тактики ETC. Пограничным и нестабильным пациентам проводится интенсивная терапия и если их состояние стабилизируется через 1 ч, то допускается окончательный внутренний остеосинтез малотравматичными методами. В противном случае применяется тактика DCO. Пациентам в критическом состоянии операции выполняются только по жизненным показаниям [1].

Современные перспективные методы профилактики НКП при тяжелой травме направлены на коррекцию SIRS и CARS, предотвращение ОПЛ и посттравматической иммуносупрессии. Для этого предложены различные иммуномодулирующие

средства, такие как гидрокортизон, IFN- γ , простагландин E1, иммуноглобулины [10]. По данным эксперимента [14], гидрокортизон подавлял продукцию IL-10 NK-клетками путем индукции экспрессии глюкокортикоид-индуцированного рецептора-лиганда TNF- α на дендритной клетке, при этом отмечено снижение частоты НКП при ПТ, однако по результатам исследования [7] при назначении гидрокортизона пациентам с ПТ профилактического эффекта в отношении ВАП не отмечено.

В экспериментах на моделях множественной травмы и геморрагического шока подавление вторичных воспалительных реакций в легких достигалось применением при реанимации следующих иммуномодуляторов:

- анти-IL-17 моноклональных антител, которые ингибировали провоспалительный цитокин IL-17 [31];
- транексамовой кислоты, снижающей активность в легких плазмينا, миелопероксидазы, нейтрофильной эластазы, уменьшающей содержание в легких C5a и тромбоцитов [56];
- рекомбинантного мозгового натрийуретического пептида (rhBNP), подавляющего оксидативный стресс и активацию транскрипционного ядерного фактора каппа-би (NF- κ B) [57];
- мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, при трансфузии которых подавлялась экспрессия TLR2 и TLR4, снижались активность NF- κ B и уровень провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6 и IL-1 β , повышался в крови уровень противовоспалительного IL-10 [58];
- цитокина IL-6, который при внутриартериальном введении восстанавливал нарушенную шоком активность UPR-ассоциированных генов, что предотвращало апоптоз альвеолоцитов II типа и связанный с этим дефицит сурфактантного белка SP-D, в результате уменьшалась бактериальная нагрузка на легкие [12].

Согласно результатам эксперимента [11], при интратрахеальном введении крысам ДНКПазы уменьшалось накопление в легких мтДНКП, тем самым предотвращая ОПЛ, индуцированное бактериальной инфекцией. Введение моноклональных антител анти-НМGB1 мышам с повреждением мягких тканей и множественными переломами костей предупреждало НМGB1-опосредованное подавление Т-клеточного ответа и накопление иммуносупрессорных миелоидных клеток CD11b (+) Gr-1 (+) в селезенке [59]. При интратрахеальной инстиляции мышам донорских нейтрофилов из костного мозга восстанавливалась способность легких очищаться от бактерий, предварительно нарушенная внутрибрюшинным введением mtDAMPs, которые подавляли миграцию нейтрофилов в легкие [60].

Заключение

Таким образом, показано, что у лиц с ПТ степень риска возникновения НКП весьма высока; ФР ее развития при ПТ являются множественные повреж-

дения тканей, шок и острая массивная кровопотеря, а также вызванные ими феномен взаимного отягощения повреждений, иммунный дистресс-синдром и коагулопатия, вторичное ОПЛ и ОРДС, посттравматическая иммуносупрессия, транслокация бактерий из кишечника. В случае тяжелой ЧМТ и травмы груди, множественных скелетных повреждений, в особенности при переломах костей таза, бедренной кости и позвоночника, риск развития НКП значимо увеличивается. К ФР развития НКП относятся также возраст, мужской пол, наличие хронической обструктивной болезни легких, ожирения, алкоголизма. Ятрогенными ФР развития НКП становится интубация трахеи и ИВЛ, массивные гемотрансфузии, множественные операции, иммобилизация.

Показатели воспалительного ответа и коагулопатии, активность иммунных клеток и экспрессии генов могут быть прогностическими маркерами риска развития пневмонии при ПТ.

К настоящему времени рекомендации по профилактике НКП при ПТ не конкретизированы, что во многом связано с недостаточной изученностью патофизиологии тяжелой сочетанной травмы.

Наиболее эффективными мерами профилактики НКП является строгое соблюдение медицинским персоналом ОРИТ правил асептики, сокращение продолжительности ИВЛ, предупреждение колонизации ротоглотки и аспирации при ИВЛ, применение ингаляционных АБП, противошоковые мероприятия, ранняя мобилизация пациента.

Данные об эффективности селективной деконтаминации кишечника, пробиотиков и глюкокортикоидов для профилактики НКП при ПТ противоречивы. При ПТ со скелетными повреждениями и риске развития пневмонии снижается максимально ранний стабильно-функциональный остеосинтез длинных трубчатых и тазовых костей, позвоночника малотравматичными методами, а при использовании стратегии безопасной окончательной операции уменьшается риск возникновения феномена «второго удара».

Таким образом, продемонстрировано, что поиск средств, регулирующих сложные механизмы иммунного ответа на тяжелую сочетанную травму и предупреждающих развитие вторичного ОПЛ и посттравматической иммуносупрессии, является перспективным направлением профилактики НКП.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Литература

- Pfeifer R., Pape H.C. [Diagnostics and treatment strategies for multiple trauma patients]. *Chirurg.* 2016; 87 (2): 165–175. DOI: 10.1007/s00104-015-0139-0 (in German).
- Агаджанян В.В., Кравцов С.А., Шаталин А.В., Левченко Т.В. Госпитальная летальность при политравме и основные направления ее снижения. *Политравма.* 2015; (1): 6–15.
- Negrin L.L., Halat G., Kettner S. et al. Club cell protein 16 and cytokeratin fragment 21-1 as early predictors of pulmonary complications in polytraumatized patients with severe chest trauma. *PLoS One.* 2017; 12 (4): e0175303. DOI: 10.1371/journal.pone.0175303.
- Гельфанд Б.П., ред. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. М.: Медицинское информационное агентство; 2016.
- Arumugam S.K., Mudali I., Strandvik G. et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in trauma patients: a descriptive analysis. *World J. Emerg. Med.* 2018; 9 (3): 203–210. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2018.03.007.
- Chaari A., Zribi E., Dammak H. et al. Does selective digestive decontamination prevent ventilator-associated pneumonia in trauma patients? *Am. J. Ther.* 2014; 21 (6): 470–476. DOI: 10.1097/MJT.0b013e31825e7a8f.
- Chaari A., El Habib M., Ghdhoun H. et al. Does low-dose hydrocortisone therapy prevent ventilator-associated pneumonia in trauma patients? *Am. J. Ther.* 2015; 22 (1): 22–28. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3182691af0.
- Mangram A.J., Sohn J., Zhou N. et al. Trauma-associated pneumonia: time to redefine ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Am. J. Surg.* 2015; 210 (6): 1056–1062. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.06.029.
- Hamill M.E., Reed C.R., Fogel S.L. et al. Contact isolation precautions in trauma patients: an analysis of infectious complications. *Surg. Infect. (Larchmt).* 2017; 18 (3): 273–281. DOI: 10.1089/sur.2015.094.
- Huber-Lang M., Lambris J.D., Ward P.A. Innate immune responses to trauma. *Nat. Immunol.* 2018; 19 (4): 327–341. DOI: 10.1038/s41590-018-0064-8.
- Simmons J.D., Freno D.R., Muscat C.A. et al. Mitochondrial DNA damage associated molecular patterns in ventilator-associated pneumonia: Prevention and reversal by intratracheal DNase. *I. J. Trauma Acute Care Surg.* 2017; 82 (1): 120–125. DOI: 10.1097/TA.0000000000001269.
- Thacker S., Moran A., Lionakis M. et al. Restoration of lung surfactant protein D by IL-6 protects against secondary pneumonia following hemorrhagic shock. *J. Infect.* 2014; 68 (3): 231–241. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.11.010.
- Ding N., Dahlke K., Janze A.K. et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in posttraumatic immunosuppression in mice. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012; 73 (4): 861–868. DOI: 10.1097/TA.0b013e31825ab11f.
- Roquilly A., Broquet A., Jacqueline C. et al. Hydrocortisone prevents immunosuppression by interleukin-10⁺ natural killer cells after trauma-hemorrhage. *Crit. Care Med.* 2014; 42 (12): e752–761. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000658.
- Kojima M., Gimenes-Junior J.A., Chan T.W. et al. Exosomes in postshock mesenteric lymph are key mediators of acute lung injury triggering the macrophage activation via Toll-like receptor 4. *FASEB J.* 2018; 32 (1): 97–110. DOI: 10.1096/fj.201700488R.
- Xu J., Guardado J., Hoffman R. et al. IL33-mediated ILC2 activation and neutrophil IL5 production in the lung response after severe trauma: A reverse translation study from a human cohort to a mouse trauma model. *PLoS Med.* 2017; 14 (7): e1002365. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002365.
- Relja B., Taraki R., Teuben M.P. et al. Sera from severe trauma patients with pneumonia and without infectious complications have differential effects on neutrophil biology. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 171. DOI: 10.1186/s12890-016-0329-7.

18. Прохоров А.В., Прохорова Н.Д., Халимов Ю.Ш. и др. Роль биомаркеров в диагностике нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме. *Современные проблемы науки и образования*. 2018; (3): 20.
19. Шабанов А.К., Хубутия М.Ш., Булава Г.В. и др. Динамика уровня прокальцитонина при развитии нозокомиальной пневмонии у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой в отделении реанимации. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (5): 11–17.
20. Dunham C.M., Chirichella T.J. Attenuated hypocholesterolemia following severe trauma signals risk for late ventilator-associated pneumonia, ventilator dependency, and death: a retrospective study of consecutive patients. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 42. DOI: 10.1186/1476-511X-10-42.
21. Cook K.M., Sifri Z.C., Baranski G.M. et al. The role of plasma granulocyte colony stimulating factor and bone marrow dysfunction after severe trauma. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 216 (1): 57–64. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.08.028.
22. Cohen M., Call M., Nelson M. et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Ann. Surg.* 2012; 255 (2): 379–385. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318235d9e6.
23. Relja B., Lustenberger T., Puttkammer B. et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) is enhanced in major trauma patients without infectious complications. *Immunobiology*. 2013; 218 (4): 470–476. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.06.002.
24. Swanson J.M., Wood G.C., Xu L. et al. Developing a gene expression model for predicting ventilator-associated pneumonia in trauma patients: a pilot study. *PLoS One*. 2012; 7(8): e42065. DOI: 10.1371/journal.pone.0042065.
25. Jovanovic B., Milan Z., Markovic-Denic L. et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in patients with severe traumatic brain injury in a Serbian trauma centre. *Int. J. Infect. Dis.* 2015; 38: 46–51. DOI: 10.1016/j.ijid.2015.07.005.
26. Weinberg D.S., Narayanan A.S., Moore T.A., Vallier H.A. Assessment of resuscitation as measured by markers of metabolic acidosis and features of injury. *Bone Joint J.* 2017; 99-B (1): 122–127. DOI: 10.1302/0301-620X.99B1.BJJ-2016-0418.R2.
27. Шабанов А.К., Булава Г.В., Кислухина Е.В., Хубутия М.Ш. Критерии высокого риска развития инфекционных легочных осложнений при тяжелой сочетанной травме. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60 (2): 16–20.
28. Hu P.J., Pittet J.F., Kerby J.D. et al. Acute brain trauma, lung injury, and pneumonia: more than just altered mental status and decreased airway protection. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2017; 313 (1): L1–L15. DOI: 10.1152/ajplung.00485.2016.
29. Lustenberger T., Kern M., Relja B. et al. The effect of brain injury on the inflammatory response following severe trauma. *Immunobiology*. 2016; 221 (3): 427–431. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.11.011.
30. Xiang L., Lu S., Mittwede P.N. et al. Inhibition of NADPH oxidase prevents acute lung injury in obese rats following severe trauma. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2014; 306 (5): H684–689. DOI: 10.1152/ajpheart.00868.2013.
31. Dai H., Xu L., Tang Y. et al. Treatment with a neutralising anti-rat interleukin-17 antibody after multiple-trauma reduces lung inflammation. *Injury*. 2015; 46 (8): 1465–1470. DOI: 10.1016/j.injury.2015.05.016.
32. Li H., Itagaki K., Sandler N. et al. Mitochondrial damage-associated molecular patterns from fractures suppress pulmonary immune responses via formyl peptide receptors 1 and 2. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2015; 78 (2): 272–281. DOI: 10.1097/TA.0000000000000509.
33. Chen X., Song Y., Liu Z. et al. Ultrastructural lung pathology following brain injury combined with femur shaft fracture in a rat model. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2015; 78 (3): 558–564. DOI: 10.1097/TA.0000000000000538.
34. Chrysou K., Halat G., Hokschi B. et al. Lessons from a large trauma center: impact of blunt chest trauma in polytrauma patients—still a relevant problem? *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2017; 25 (1): 42. DOI: 10.1186/s13049-017-0384-y.
35. Strumwasser A., Chu E., Yeung L. et al. A novel CT volume index score correlates with outcomes in polytrauma patients with pulmonary contusion. *J. Surg. Res.* 2011; 170 (2): 280–285. DOI: 10.1016/j.jss.2011.03.022.
36. Hoth J.J., Wells J.D., Jones S.E. et al. Complement mediates a primed inflammatory response after traumatic lung injury. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2014; 76 (3): 601–608. DOI: 10.1097/TA.0000000000000129.
37. Neunaber C., Oestern S., Andruszkow H. et al. Cytokine productive capacity of alveolar macrophages and Kupffer cells after femoral fracture and blunt chest trauma in a murine trauma model. *Immunol. Lett.* 2013; 152 (2): 159–166. DOI: 10.1016/j.imlet.2013.05.012.
38. Weckbach S., Hohmann C., Braumueller S. et al. Inflammatory and apoptotic alterations in serum and injured tissue after experimental polytrauma in mice: distinct early response compared with single trauma or “double-hit” injury. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013; 74 (2): 489–498. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827d5f1b.
39. Denk S., Wiegner R., Hönes F.M. et al. Early detection of junctional adhesion molecule-1 (JAM-1) in the circulation after experimental and clinical polytrauma. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 463950. DOI: 10.1155/2015/463950.
40. Ayan E., Koksel O., Polat A. et al. The role of thoracic trauma in inflammatory responses, apoptosis and bacterial translocation following multiple traumas. *Ulus. Travma Acil. Cerr. Derg.* 2013; 19 (6): 491–499. DOI: 10.5505/tjtes.2013.29660.
41. Turnbull I.R., Ghosh S., Fuchs A. et al. Polytrauma increases susceptibility to *Pseudomonas pneumonia* in mature mice. *Shock*. 2016; 45 (5): 555–563. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000538.
42. Itagaki K., Kaczmarek E., Lee Y.T. et al. Mitochondrial DNA released by trauma induces neutrophil extracellular traps. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0120549. DOI: 10.1371/journal.pone.0120549.
43. Фирсов С.А., Матвеев П.П., Синкевич Д.И., Верещагин Н.А. Проявления апоптоза у пострадавших с сочетанной черепно-мозговой и скелетной травмой при наличии алкогольных проблем в анамнезе. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; (2): 93.
44. Mica L., Keller C., Vomela J. et al. Obesity and overweight as a risk factor for pneumonia in polytrauma patients: a retrospective cohort study. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013; 75 (4): 693–698. DOI: 10.1097/TA.0b013e31829a0bdd.
45. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. 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. DOI: 10.1164/rccm.200405-644ST.
46. Chaari A., Kssibi H., Zribi W. et al. Ventilator-associated pneumonia in trauma patients with open tracheotomy: Predictive factors and prognosis impact. *J. Emerg. Trauma*

- Shock*. 2013; 6 (4): 246–251. DOI: 10.4103/0974-2700.120364.
47. Poole D., Chiericato A., Langer M. et al. Systematic review of the literature and evidence-based recommendations for antibiotic prophylaxis in trauma: results from an Italian consensus of experts. *PLoS One*. 2014; 9 (11): e113676. DOI: 10.1371/journal.pone.0113676.
 48. Righy C., do Brasil P.E.A., Vallés J. et al. Systemic antibiotics for preventing ventilator-associated pneumonia in comatose patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intensive Care*. 2017; 7 (1): 67. DOI: 10.1186/s13613-017-0291-4.
 49. Póvoa F.C.C., Cardinal-Fernandez P., Maia I.S. et al. Effect of antibiotics administered via the respiratory tract in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J. Crit. Care*. 2018; 43: 240–245. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.09.019.
 50. Vitko H.A., Sekula L.K., Schreiber M.A. Probiotics for trauma patients: should we be taking a precautionary approach? *J. Trauma Nurs*. 2017; 24 (1): 46–52. DOI: 10.1097/JTN.0000000000000263.
 51. Stueber T., Karsten J., Voigt N., Wilhelmi M. Influence of intraoperative positive end-expiratory pressure level on pulmonary complications in emergency major trauma surgery. *Arch. Med. Sci*. 2017; 13 (2): 396–403. DOI: 10.5114/aoms.2016.59868.
 52. Iqbal H.J., Alsousou J., Shah S. et al. Early surgical stabilization of complex chest wall injuries improves short-term patient outcomes. *J. Bone Joint. Surg*. 2018; 100 (15): 1298–1308. DOI: 10.2106/JBJS.17.01215.
 53. Šir M., Pleva L., Procházka V. [Multiple trauma – treatment of skeletal injuries with damage control orthopaedics]. *Rozhl. Chir*. 2014; 93 (5): 287–291 (in Czech).
 54. Sangkomkham T., Thinkhamrop W., Thinkhamrop B., Laohasiriwong W. Incidence and risk factors for complications after definitive skeletal fixation of lower extremity in multiple injury patients: a retrospective chart review. *F1000Res*. 2018; 7: 612. DOI: 10.12688/f1000research.14825.1.
 55. Zhu T.F., Zhao W.G., Zheng H.L., Wu J.X. [Application of damage control orthopedics for the treatment of severe multiple fractures]. *Zhongguo Gu Shang*. 2018; 31 (2): 145–149. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2018.02.010 (in Chinese).
 56. Wu X., Dubick M.A., Schwacha M.G. et al. Tranexamic acid attenuates the loss of lung barrier function in a rat model of polytrauma and hemorrhage with resuscitation. *Shock*. 2017; 47 (4): 500–505. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000758.
 57. Song Z., Zhao X., Liu M. et al. Recombinant human brain natriuretic peptide attenuates trauma-/haemorrhagic shock-induced acute lung injury through inhibiting oxidative stress and the NF- κ B-dependent inflammatory/MMP-9 pathway. *Int. J. Exp. Pathol*. 2015; 96 (6): 406–413. DOI: 10.1111/iep.12160.
 58. Li D., Pan X., Zhao J. et al. Bone marrow mesenchymal stem cells suppress acute lung injury induced by lipopolysaccharide through inhibiting the TLR2, 4/NF- κ B pathway in rats with multiple trauma. *Shock*. 2016; 45 (6): 641–646. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000548.
 59. Ruan X., Darwiche S.S., Cai C. et al. Anti-HMGB1 monoclonal antibody ameliorates immunosuppression after peripheral tissue trauma: attenuated T-lymphocyte response and increased splenic CD11b (+) Gr-1 (+) myeloid-derived suppressor cells require HMGB1. *Mediators Inflamm*. 2015; 2015: 458626. DOI: 10.1155/2015/458626.
 60. Itagaki K., Riça I., Zhang J. et al. Intratracheal instillation of neutrophils rescues bacterial overgrowth initiated by trauma damage-associated molecular patterns. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2017; 82 (5): 853–860. DOI: 10.1097/TA.0000000000001413.

Поступила 19.02.19

References

1. Pfeifer R., Pape H.C. [Diagnostics and treatment strategies for multiple trauma patients]. *Chirurg*. 2016; 87 (2): 165–175. DOI: 10.1007/s00104-015-0139-0 (in German).
2. Agadzhanian V.V., Kravtsov S.A., Shatalin A.V., Levchenko T.V. [Hospital mortality in polytrauma and main directions for its decrease]. *Politравма*. 2015; (1): 6–15 (in Russian).
3. Negrin L.L., Halat G., Kettner S. et al. Club cell protein 16 and cytokeratin fragment 21-1 as early predictors of pulmonary complications in polytraumatized patients with severe chest trauma. *PLoS One*. 2017; 12 (4): e0175303. DOI: 10.1371/journal.pone.0175303.
4. Gel'fand B.R., ed. [Nosocomial Pneumonia in Adult: Russian National Guidelines]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2016 (in Russian).
5. Arumugam S.K., Mudali I., Strandvik G. et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in trauma patients: a descriptive analysis. *World J. Emerg. Med*. 2018; 9 (3): 203–210. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2018.03.007.
6. Chaari A., Zribi E., Dammak H. et al. Does selective digestive decontamination prevent ventilator-associated pneumonia in trauma patients? *Am. J. Ther*. 2014; 21 (6): 470–476. DOI: 10.1097/MJT.0b013e31825e7a8f.
7. Chaari A., El Habib M., Ghdhoun H. et al. Does low-dose hydrocortisone therapy prevent ventilator-associated pneumonia in trauma patients? *Am. J. Ther*. 2015; 22 (1): 22–28. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3182691af0.
8. Mangram A.J., Sohn J., Zhou N. et al. Trauma-associated pneumonia: time to redefine ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Am. J. Surg*. 2015; 210 (6): 1056–1062. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.06.029.
9. Hamill M.E., Reed C.R., Fogel S.L. et al. Contact isolation precautions in trauma patients: an analysis of infectious complications. *Surg. Infect. (Larchmt)*. 2017; 18 (3): 273–281. DOI: 10.1089/sur.2015.094.
10. Huber-Lang M., Lambris J.D., Ward P.A. Innate immune responses to trauma. *Nat. Immunol*. 2018; 19 (4): 327–341. DOI: 10.1038/s41590-018-0064-8.
11. Simmons J.D., Freno D.R., Muscat C.A. et al. Mitochondrial DNA damage associated molecular patterns in ventilator-associated pneumonia: Prevention and reversal by intratracheal DNase I. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2017; 82 (1): 120–125. DOI: 10.1097/TA.0000000000001269.
12. Thacker S., Moran A., Lionakis M. et al. Restoration of lung surfactant protein D by IL-6 protects against secondary pneumonia following hemorrhagic shock. *J. Infect*. 2014; 68 (3): 231–241. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.11.010.
13. Ding N., Dahlke K., Janze A.K. et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in posttraumatic immunosuppression in mice. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2012; 73 (4): 861–868. DOI: 10.1097/TA.0b013e31825ab11f.
14. Roquilly A., Broquet A., Jacqueline C. et al. Hydrocortisone prevents immunosuppression by interleukin-10⁺ natural killer cells after trauma-hemorrhage. *Crit. Care Med*. 2014; 42 (12): e752–761. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000658.
15. Kojima M., Gimenes-Junior J.A., Chan T.W. et al. Exosomes in postshock mesenteric lymph are key mediators

- of acute lung injury triggering the macrophage activation via Toll-like receptor 4. *FASEB J.* 2018; 32 (1): 97–110. DOI: 10.1096/fj.201700488R.
16. Xu J., Guardado J., Hoffman R. et al. IL33-mediated ILC2 activation and neutrophil IL5 production in the lung response after severe trauma: A reverse translation study from a human cohort to a mouse trauma model. *PLoS Med.* 2017; 14 (7): e1002365. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002365.
 17. Relja B., Taraki R., Teuben M.P. et al. Sera from severe trauma patients with pneumonia and without infectious complications have differential effects on neutrophil biology. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16 (1): 171. DOI: 10.1186/s12890-016-0329-7.
 18. Prokhorov A.V., Prokhorova N.D., Khalimov Yu.Sh. et al. [The role of biomarkers in nosocomial pneumonia diagnostics in polytraumatized patients]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2018; (3): 20 (in Russian).
 19. Shabanov A.K., Khubutiya M.Sh., Bulava G.V. et al. [Time course of changes in the level of procalcitonin in the development of nosocomial pneumonia in victims with severe concomitant injury in an intensive care unit]. *Obshchaya reanimatologiya.* 2013; 9 (5): 11–17 (in Russian).
 20. Dunham C.M., Chirichella T.J. Attenuated hypocholesterolemia following severe trauma signals risk for late ventilator-associated pneumonia, ventilator dependency, and death: a retrospective study of consecutive patients. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 42. DOI: 10.1186/1476-511X-10-42.
 21. Cook K.M., Sifri Z.C., Baranski G.M. et al. The role of plasma granulocyte colony stimulating factor and bone marrow dysfunction after severe trauma. *J. Am. Coll. Surg.* 2013; 216 (1): 57–64. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.08.028.
 22. Cohen M., Call M., Nelson M. et al. Critical role of activated protein C in early coagulopathy and later organ failure, infection and death in trauma patients. *Ann. Surg.* 2012; 255 (2): 379–385. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318235d9e6.
 23. Relja B., Lustenberger T., Puttkammer B. et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) is enhanced in major trauma patients without infectious complications. *Immunobiology.* 2013; 218 (4): 470–476. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.06.002.
 24. Swanson J.M., Wood G.C., Xu L. et al. Developing a gene expression model for predicting ventilator-associated pneumonia in trauma patients: a pilot study. *PLoS One.* 2012; 7(8): e42065. DOI: 10.1371/journal.pone.0042065.
 25. Jovanovic B., Milan Z., Markovic-Denic L. et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in patients with severe traumatic brain injury in a Serbian trauma centre. *Int. J. Infect. Dis.* 2015; 38: 46–51. DOI: 10.1016/j.ijid.2015.07.005.
 26. Weinberg D.S., Narayanan A.S., Moore T.A., Vallier H.A. Assessment of resuscitation as measured by markers of metabolic acidosis and features of injury. *Bone Joint J.* 2017; 99-B (1): 122–127. DOI: 10.1302/0301-620X.99B1.BJJ-2016-0418.R2.
 27. Shabanov A.K., Bulava G.V., Kislukhina E.V., Khubutiya M.Sh. [Criteria of high risk infection pulmonary complications in severe polytrauma patients]. *Anesteziologya i reanimatologiya.* 2015; 60 (2): 16–20 (in Russian).
 28. Hu P.J., Pittet J.F., Kerby J.D. et al. Acute brain trauma, lung injury, and pneumonia: more than just altered mental status and decreased airway protection. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2017; 313 (1): L1–L15. DOI: 10.1152/ajplung.00485.2016.
 29. Lustenberger T., Kern M., Relja B. et al. The effect of brain injury on the inflammatory response following severe trauma. *Immunobiology.* 2016; 221 (3): 427–431. DOI: 10.1016/j.imbio.2015.11.011.
 30. Xiang L., Lu S., Mittwede P.N. et al. Inhibition of NADPH oxidase prevents acute lung injury in obese rats following severe trauma. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2014; 306 (5): H684–689. DOI: 10.1152/ajpheart.00868.2013.
 31. Dai H., Xu L., Tang Y. et al. Treatment with a neutralising anti-rat interleukin-17 antibody after multiple-trauma reduces lung inflammation. *Injury.* 2015; 46 (8): 1465–1470. DOI: 10.1016/j.injury.2015.05.016.
 32. Li H., Itagaki K., Sandler N. et al. Mitochondrial damage-associated molecular patterns from fractures suppress pulmonary immune responses via formyl peptide receptors 1 and 2. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2015; 78 (2): 272–281. DOI: 10.1097/TA.0000000000000538.
 33. Chen X., Song Y., Liu Z. et al. Ultrastructural lung pathology following brain injury combined with femur shaft fracture in a rat model. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2015; 78 (3): 558–564. DOI: 10.1097/TA.0000000000000538.
 34. Chrysou K., Halat G., Hokschi B. et al. Lessons from a large trauma center: impact of blunt chest trauma in polytrauma patients—still a relevant problem? *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2017; 25 (1): 42. DOI: 10.1186/s13049-017-0384-y.
 35. Strumwasser A., Chu E., Yeung L. et al. A novel CT volume index score correlates with outcomes in polytrauma patients with pulmonary contusion. *J. Surg. Res.* 2011; 170 (2): 280–285. DOI: 10.1016/j.jss.2011.03.022.
 36. Hoth J.J., Wells J.D., Jones S.E. et al. Complement mediates a primed inflammatory response after traumatic lung injury. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2014; 76 (3): 601–608. DOI: 10.1097/TA.0000000000000129.
 37. Neunaber C., Oestern S., Andruszkow H. et al. Cytokine productive capacity of alveolar macrophages and Kupffer cells after femoral fracture and blunt chest trauma in a murine trauma model. *Immunol. Lett.* 2013; 152 (2): 159–166. DOI: 10.1016/j.imlet.2013.05.012.
 38. Weckbach S., Hohmann C., Braumueller S. et al. Inflammatory and apoptotic alterations in serum and injured tissue after experimental polytrauma in mice: distinct early response compared with single trauma or “double-hit” injury. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013; 74 (2): 489–498. DOI: 10.1097/TA.0b013e31827d5f1b.
 39. Denk S., Wiegner R., Hönes F.M. et al. Early detection of junctional adhesion molecule-1 (JAM-1) in the circulation after experimental and clinical polytrauma. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 463950. DOI: 10.1155/2015/463950.
 40. Ayan E., Koksel O., Polat A. et al. The role of thoracic trauma in inflammatory responses, apoptosis and bacterial translocation following multiple traumas. *Ulus. Travma Acil. Cerr. Derg.* 2013; 19 (6): 491–499. DOI: 10.5505/tjtes.2013.29660.
 41. Turnbull I.R., Ghosh S., Fuchs A. et al. Polytrauma increases susceptibility to *Pseudomonas pneumonia* in mature mice. *Shock.* 2016; 45 (5): 555–563. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000538.
 42. Itagaki K., Kaczmarek E., Lee Y.T. et al. Mitochondrial DNA released by trauma induces neutrophil extracellular traps. *PLoS One.* 2015; 10 (3): e0120549. DOI: 10.1371/journal.pone.0120549.
 43. Firsov S. A., Matveev R.P., Sinkevich D.I., Vereshchagin N.A. [Manifestations of apoptosis in patients with craniocerebral trauma if alcohol problems in history]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2016; (2): 93 (in Russian).

44. Mica L., Keller C., Vomela J. et al. Obesity and overweight as a risk factor for pneumonia in polytrauma patients: a retrospective cohort study. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013; 75 (4): 693–698. DOI: 10.1097/TA.0b013e31829a0bdd.
45. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. 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. DOI: 10.1164/rccm.200405-644ST.
46. Chaari A., Kssibi H., Zribi W. et al. Ventilator-associated pneumonia in trauma patients with open tracheotomy: Predictive factors and prognosis impact. *J. Emerg. Trauma Shock.* 2013; 6 (4): 246–251. DOI: 10.4103/0974-2700.120364.
47. Poole D., Chierigato A., Langer M. et al. Systematic review of the literature and evidence-based recommendations for antibiotic prophylaxis in trauma: results from an Italian consensus of experts. *PLoS One.* 2014; 9 (11): e113676. DOI: 10.1371/journal.pone.0113676.
48. Righy C., do Brasil P.E.A., Vallés J. et al. Systemic antibiotics for preventing ventilator-associated pneumonia in comatose patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intensive Care.* 2017; 7 (1): 67. DOI: 10.1186/s13613-017-0291-4.
49. Póvoa F.C.C., Cardinal-Fernandez P., Maia I.S. et al. Effect of antibiotics administered via the respiratory tract in the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *J. Crit. Care.* 2018; 43: 240–245. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.09.019.
50. Vitko H.A., Sekula L.K., Schreiber M.A. Probiotics for trauma patients: should we be taking a precautionary approach? *J. Trauma Nurs.* 2017; 24 (1): 46–52. DOI: 10.1097/JTN.0000000000000263.
51. Stueber T., Karsten J., Voigt N., Wilhelmi M. Influence of intraoperative positive end-expiratory pressure level on pulmonary complications in emergency major trauma surgery. *Arch. Med. Sci.* 2017; 13 (2): 396–403. DOI: 10.5114/aoms.2016.59868.
52. Iqbal H.J., Alsousou J., Shah S. et al. Early surgical stabilization of complex chest wall injuries improves short-term patient outcomes. *J. Bone Joint. Surg.* 2018; 100 (15): 1298–1308. DOI: 10.2106/JBJS.17.01215.
53. Sír M., Pleva L., Procházka V. [Multiple trauma – treatment of skeletal injuries with damage control orthopaedics]. *Rozhl. Chir.* 2014; 93 (5): 287–291 (in Czech).
54. Sangkomkamhang T., Thinkhamrop W., Thinkhamrop B., Laohasirivong W. Incidence and risk factors for complications after definitive skeletal fixation of lower extremity in multiple injury patients: a retrospective chart review. *F1000Res.* 2018; 7: 612. DOI: 10.12688/f1000research.14825.1.
55. Zhu T.F., Zhao W.G., Zheng H.L., Wu J.X. [Application of damage control orthopedics for the treatment of severe multiple fractures]. *Zhongguo Gu Shang.* 2018; 31 (2): 145–149. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2018.02.010 (in Chinese).
56. Wu X., Dubick M.A., Schwacha M.G. et al. Tranexamic acid attenuates the loss of lung barrier function in a rat model of polytrauma and hemorrhage with resuscitation. *Shock.* 2017; 47 (4): 500–505. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000758.
57. Song Z., Zhao X., Liu M. et al. Recombinant human brain natriuretic peptide attenuates trauma-/haemorrhagic shock-induced acute lung injury through inhibiting oxidative stress and the NF- κ B-dependent inflammatory/MMP-9 pathway. *Int. J. Exp. Pathol.* 2015; 96 (6): 406–413. DOI: 10.1111/iep.12160.
58. Li D., Pan X., Zhao J. et al. Bone marrow mesenchymal stem cells suppress acute lung injury induced by lipopolysaccharide through inhibiting the TLR2, 4/NF- κ B pathway in rats with multiple trauma. *Shock.* 2016; 45 (6): 641–646. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000548.
59. Ruan X., Darwiche S.S., Cai C. et al. Anti-HMGB1 monoclonal antibody ameliorates immunosuppression after peripheral tissue trauma: attenuated T-lymphocyte response and increased splenic CD11b (+) Gr-1 (+) myeloid-derived suppressor cells require HMGB1. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 458626. DOI: 10.1155/2015/458626.
60. Itagaki K., Riça I., Zhang J. et al. Intratracheal instillation of neutrophils rescues bacterial overgrowth initiated by trauma damage-associated molecular patterns. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2017; 82 (5): 853–860. DOI: 10.1097/TA.0000000000001413.

Received February 19, 2019