Нозокомиальная пневмония в танатогенезе пациентов с тяжелой внелегочной патологией

1 – Дорожная клиническая больница ОАО РЖД: 195271, Санкт-Петербург, пр. Мечникова, 27;

2 – ГОУ ВПО "Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.Мечникова", кафедра внутренних болезней с курсом терапии и нефрологии ФПК: 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47;

3 – ГБУЗ Ленинградской обл. "Бюро судебно-медицинской экспертизы": 198095, Санкт-Петербург, ул. Шкапина, 36, 38, 40

I.I.Dantsig, I.M.Skipisky, N.F.Levin, A.P.Melnikova

Nosocomial pneumonia in the thanatogenesis of patients with severe non-pulmonary disease

Summary

A retrospective analysis of clinical, radiological, laboratory and postmortem findings of 74 cases of nosocomial pneumonia (13.8 % of 536 autopsies performed for 5 years) has been carried out. Seriously ill patients died of nosocomial pneumonia alone (28 cases, or 37.8 %) or of another primary disease (13 cases, or 17.6 %), or of their combination (33 cases, or 44.6 %) have been examined. Sixteen significant correlation links between clinical and laboratory parameters were found. This allowed evaluation of those parameters in term of therapeutic strategy and prognosis of nosocomial pneumonia. Bacterial colonization of pleural effusion and/or of pulmonary parenchyma was found in all the cases and was considered as a sign of immune suppression. This could provide rationale for development and implementation of preventive measures of nosocomial pneumonia in certain patients using vaccines or immune modulators.

Key words: seriously ill patients (critically ill patients), morphogenesis of nosocomial pneumonia, mortality predictors, correlation analysis.

Резюме

Проведен ретроспективный анализ клинико-рентгенологических, лабораторных и патологоанатомических характеристик 74 случаев нозокомиальной пневмонии – НП (13,8 % от 536 вскрытий, проведенных за 5-летний период) у пациентов с тяжелой соматической патологией, причиной смерти которых послужили либо сама НП (28 случаев, или 37,8 % от всех 74), либо основное заболевание (13 случаев, или 17,6 %), либо их сочетание (33 случая, или 44,6 %). Выявлено 16 значимых корреляционных связей между различными клиническими и лабораторными показателями, которые позволяют более точно оценить их роль в выборе лечебной тактики и прогнозировании при НП. Бактериальная колонизация воспалительного экссудата и / или легочной паренхимы при НП, имевшая место во всех случаях, расценивается как симптом блокады иммунной системы и вероятное обоснование разработки способов профилактики этого заболевания у части пациентов иммуностимуляторами или вакцинами.

Ключевые слова: тяжелые больные, морфогенез нозокомиальной пневмонии, предвестники летального исхода, корреляционный анализ.

Несмотря на множество исследований и программ по нозокомиальной нозокомиальной пневмонии (НП), эта проблема по-прежнему остается актуальной. НП характеризуется злокачественным течением и сложностью диагностики и остается 2-й по частоте среди всех нозокомиальных инфекций (на ее долю приходится 13–18 % случаев) [1, 2]. В отделениях реанимации и интенсивной терапии специфическая форма НП – вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) – является одной из наиболее распространенных [3–5].

НП может быть вызвана различными возбудителями, имеет она и полимикробный характер. Наиболее часто возбудителями НП и ВАП являются аэробные грамотрицательные микроорганизмы (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter spp.*) [6, 7].

Если для пациентов с внебольничной (бытовой) пневмонией (*community-acquired pneumonia*) имеются разработаны достаточно эффективные стандарты ведения, то об НП этого сказать нельзя. Даже при соблюдении имеющихся рекомендаций летальность от этого заболевания оставляет 20–50 % [8].

Одной из причин столь проблемной ситуации может быть использование традиционного подхода

по этапам "диагноз–лечение–исход". В настоящем исследовании предпринята попытка рассмотреть проблему НП по этапам "исход–лечение–диагноз" путем ретроспективного анализа случаев НП, завершившихся смертью пациентов.

Материалы и методы

Ретроспективно, путем изучения историй болезни, протоколов вскрытия, исследования препаратов, были проанализированы 74 случая летальных исходов (13,8 % от 536 вскрытий, произведенных в патологоанатомическом отделении Дорожной клинической больницы (Санкт-Петербург) за 5-летний период, с 2002 по 2006 г.), при которых прижизненно и / или посмертно диагностировалась НП. В числе умерших больных было 26 пациентов с неврологической патологией, 27 – с онкологической, 9 – с гнойно-хирургической, 6 – с алкогольной болезнью, 3 – с хронической почечной недостаточностью (ХПН), 3 – с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Среди них было 45 мужчин и 29 женщин. Возраст умерших составил от 30 до 87 лет. Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) применялась в 37 случаях.

Учитывались следующие клинические данные: пол, возраст, клинический диагноз, наличие или отсутствие физикальных и рентгенографических симптомов пневмонии, лихорадки, нарушения сознания, поддержка ИВЛ или ее отсутствие, длительность заболевания, активность этиологической (антибактериальной) и патогенетической (синдромной) терапии.

Длительность заболевания определялась для острых состояний (инфаркта миокарда, инсульта и т. д.) как время от начала процесса до летального исхода, для обострений хронических заболеваний (онкологических, алкогольной болезни, ХСН и т. д.) — как время от дня госпитализации до летального исхода.

Активность терапии как антибактериальной, так и синдромной оценивалась по 4 разрядам: не проводилась вовсе; проводилась минимальная (кратковременно или в минимальных дозах); средней интенсивности (адекватная либо по длительности, либо по дозировкам) и интенсивная (адекватные дозировки и длительность).

Во всех случаях оценивались следующие результаты лабораторных исследований: содержание гемоглобина, тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень лейкоцитов, процент палочкоядерных нейтрофилов. Такие показатели, как фибринолитическая активность, протромбиновый индекс, уровень фибриногена, мочевины, креатинина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) исследовались в 70–90 % случаев в зависимости от изучаемого параметра.

Бактериологическое исследование было проведено в единичных случаях и поэтому с учетом оценки терапии по наиболее частым возбудителям НП, его результаты не могли быть проанализированы.

Для клинических и лабораторных показателей, имевшихся у всех умерших, проведен корреляционный анализ по Пирсону. Для показателей, зарегистрированных в большинстве случаев (но не во всех), определены средние величины по Стьюденту. Статистический анализ проведен посредством программы *Excel*.

Результаты и обсуждение

При аутопсии выявлялась НП, которая, по оценке патологоанатомами соотношения тяжести основного заболевания и объема поражения легких, стала непосредственной причиной смерти в 28 случаях (37,8 %). В 33 случаях (44,6 %) НП была причиной смерти в сочетании с основным заболеванием. В 13 случаях (17,6 %) она не сыграла существенной роли в наступлении летального исхода от основного заболевания, т. к. объем поражения был невелик.

По результатам гистологического исследования ткани легких были выделены 2 группы: 1-я — НП только с серозно-лейкоцитарным экссудатом (39 случаев), 2-я — с серозно-лейкоцитарным экссудатом и формированием микроабсцессов (35 случаев). В 1-й группе выявлялась маловоздушная на всем протяжении легочная ткань, альвеолы были запол-

нены гомогенной оксифильной жидкостью с большим количеством полиморфноядерных лейкоцитов. В стенках бронхов содержался инфильтрат, они были отечными, набухшими. Лейкоциты выявлялись в толще слизистой оболочки бронхов, в подслизистом слое, вокруг бронхиальных желез. Сосуды легких были расширены, переполнены кровью, во многих из них были выражены явления краевого стояния лейкоцитов и лейкостазы. Местами встречались участки пневмофиброза и очаги ателектаза с маловоздушной легочной тканью и спавшимися просветами альвеол. В альвеолярном экссудате обнаруживались колонии микробов (рис. 1). Сегментарная или долевая НП встречалась в 7 случаях, 2-сторонняя — в 23 и субтотальная — у 9.

Во 2-й группе кроме изменений, характерных для 1-й группы, в альвеолярном экссудате выявлялось множество лейкоцитов с явлениями рексиса или распадом ядер. Во многих участках обнаруживались поля некроза: стенки альвеол были расплавлены, ткань имела вид гомогенной, резко базофильной массы. Граница между зоной некроза и окружающей легочной тканью была невыраженной, формировались мелкие абсцессы — в основном без капсулы. Вокруг отдельных абсцессов наблюдались скопления гистиоцитов, макрофагов и фибробластов, формирующих капсулу абсцесса. Стенки сосудов вокруг зоны некроза были инфильтрированы лейкоцитами, в просвете этих сосудов выявлялись смешанные тромбы из лейкоцитов, эритроцитов, фибрина. В экссудате и в ткани легких обнаруживались колонии микробов, видимые только при большом увеличении (рис. 2). Долевые НП диагностировались в 4 случаях, 2-сторонняя — у 25 и субтотальная — у 6.

Таким образом, микроскопическая картина в большинстве случаев была типичной для бактериальной пневмонии в 1-й группе и соответствовала явлениям микроабсцедирования — во 2-й. Среди ее особенностей следует выделить орфологические признаки нарушения реологических свойств крови и легочной микроциркуляции (полнокровие сосудов в 1-й группе, формирование тромбов из эритроцитов, лейкоцитов и фибрина во 2-й группе), наличие в обеих группах

Рис. 1. Колонии микробов (частично-фагоцитированные) в серозно-лейкоцитарном экссудате. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 600$

Рис. 2. Колонии микробов в зоне микроабсцесса. Окраска гематоксилином и эозином; $\times 600$

признаков отека легких. Также для всех случаев была характерна давно описанная в литературе колонизация респираторного тракта микробами [9] (в настоящем исследовании — экссудата и / или ткани легких), значение которой при НП не оценивалось.

Изменения тканей других внутренних органов встречались во всех случаях и были обусловлены как основным тяжелым заболеванием, так и НП. Выраженные дистрофические изменения выявлялись в ткани сердца, почек, печени.

Предикторами летального исхода могли быть следующие клинические данные: распространенность НП (2-сторонняя и субтотальная форма) в 61 случае (82,4 %), нарушение сознания в 39 случаях (52,7 %) и лихорадка ($t^{\circ} \geq 38^{\circ}C$) в начале заболевания в 45 случаях (60,8 %).

Средние величины лабораторных показателей, которые в совокупности могли быть предикторами летального исхода, были следующими: повышение СОЭ — $30,5 \pm 2,3$ мм / ч, количество лейкоцитов — $12,3 \pm 0,7 \times 10^9$ / л, процент палочкоядерных нейтрофилов — $9,50 \pm 1,12$ %, уровень креатинина — $0,178 \pm 0,040$ ммоль / л, мочевины — $13,05 \pm 2,40$ ммоль / л, фибриноген — $568,0 \pm 49,2$ г / л, АЛТ — $43,75 \pm 5,30$ Ед, АСТ — $62,7 \pm 9,8$ Ед, снижение уровня гемоглобина до $113,55 \pm 4,8$ г / л, количества тромбоцитов — до $180,5 \pm 14,4 \times 10^9$ / л, протромбинового индекса — до $79,7 \pm 4,8$ % и фибринолитической активности — до $9,0 \pm 1,1$ %.

Для клинических, лабораторных и инструментальных показателей, имевшихся у всех умерших, установлены 16 значимых корреляций ($p < 0,05$), как показано в таблице. Положительная корреляционная связь между СОЭ и длительностью течения заболевания (обострения) выявлена у пациентов следующих категорий: у больных с микроабсцедированием; у мужчин; у пациентов с лихорадкой; при пневмонии, диагностированной посредством рентгенографии; при пневмонии, установленной на основании физикального обследования; у получавших ИВЛ, или этиотропную терапию средней интенсивности, или интенсивную этиотропную терапию. Патологически это может объясняться тем, что при большей длительности заболевания большей вели-

чины мог достичь и один из важнейших показателей активности воспаления (СОЭ), особенно при НП, сопровождаемой микроабсцедированием и лихорадкой, у мужчин с явными физикальными и рентгенологическими симптомами пневмонии, состояние которых требовало применения ИВЛ.

Такая закономерность не обнаруживалась у пациентов, находившихся на минимальной этиотропной терапии или не получавших ее вовсе, которым не проводилась ИВЛ. Следовательно, ИВЛ и активная этиотропная терапия способствовали увеличению терминального периода, в течение которого и повысилась СОЭ. Это касается и пациентов, получавших этиотропную терапию средней интенсивности.

У больных, находившихся на этиотропной терапии средней интенсивности, выявлена положительная корреляция между возрастом и СОЭ. Она может объясняться сниженной воспалительной реакцией у относительно молодых пациентов как на основное заболевание (алкогольная болезнь, ХПН, хронические гнойно-хирургические заболевания), так и на НП из-за более тяжелого преморбидного состояния. При недостаточной или интенсивной антибактериальной терапии такой корреляции не выявлено, что отражает противоречия в оценках эффективности эскалационной / деэскалационной антибактериальной терапии при НП [6].

Установлены значимые отрицательные корреляции между возрастом и длительностью болезни у па-

Таблица
Значимые корреляционные связи при НП в выделенных группах умерших пациентов

Группы пациентов	Количество наблюдений	Показатели	Коэффициент корреляции
Все случаи НП	74	С-Д	0,35
Микроабсцессы	35	С-Д	0,45
Мужчины	45	С-Д	0,456
Явления лихорадки	45	С-Д	0,42
Диагноз НП на основании рентгенографии	29	С-Д	0,408
Диагноз НП по результатам физикального исследования	48	С-Д	0,391
Физикально не определявшаяся НП	26	В-Д	-0,402
Применение ИВЛ	37	С-Д	0,356
Отсутствие ИВЛ	37	Л-Д	-0,371
Отсутствие этиотропной терапии	7	В-О	-0,818
Этиотропная терапия средней интенсивности	6	В-С	0,849
Этиотропная терапия средней интенсивности	6	Л-С	-0,847
Этиотропная терапия средней интенсивности	6	Л-Д	0,892
Этиотропная терапия средней интенсивности	6	С-Д	0,882
Этиотропная терапия высокой интенсивности	39	С-Д	0,450
Пациенты с алкогольной болезнью	6	В-Д	-0,94

Примечание: С – СОЭ, Л – лейкоцитоз, В – возраст, Д – длительность заболевания, О – объем поражения легких.

циентов с физикально не определявшейся пневмонией и у больных алкоголизмом, между лейкоцитозом и длительностью заболевания у не получавших ИВЛ пациентов, между возрастом и объемом поражения легких в отсутствие этиотропной терапии и между лейкоцитозом и СОЭ при этиотропной терапии средней интенсивности. В случаях, когда НП не определялась физикальными методами, это может объясняться более тяжелым течением основного заболевания (инсульт, онкология) у пожилых пациентов с развитием НП лишь в терминальной стадии.

В отношении группы пациентов с алкогольной болезнью можно сделать вывод, что алкоголизм и его осложнения, включая НП, тем тяжелее, чем моложе пациент. У пациентов, не получавших ИВЛ, длительность заболевания была тем меньше, чем выше был лейкоцитоз. Это может свидетельствовать о том, что основное заболевание, приведшее к летальному исходу, в общей картине патологии было существенно тяжелее НП, не потребовавшей ИВЛ и, вероятно, не ускорившей наступление смерти. В небольшой группе пациентов (7 человек), которые по разным причинам не получали антибактериальной терапии, НП по объему поражения была тем меньше, чем старше был пациент. Это может объясняться тем, что тяжесть основного заболевания с возрастом становится более значимой в определении исхода, чем НП.

Отрицательная корреляционная связь между лейкоцитозом и СОЭ (чем выше лейкоцитоз, тем меньше СОЭ, и наоборот) у 6 человек, получавших этиотропную терапию средней интенсивности, формальных объяснений не имеет и требует дополнительного изучения. Отсутствие такой корреляции при недостаточной или, напротив, интенсивной этиотропной терапии отражает, как уже отмечалось выше, противоречия в оценках эффективности эскалационной / деэскалационной антибактериальной терапии при НП [6].

Выявленные при ретроспективном изучении материала корреляционные связи и их трактовка могут быть спорными и нуждаются в дальнейшей клинической проверке и анализе, но можно сделать несколько очевидных выводов, представленных ниже.

Заключение

1. ИВЛ и адекватная антибактериальная терапия при НП продлевают жизнь пациентов с тяжелой внелегочной патологией, особенно при НП с лихорадкой, у мужчин, при явных физикальных и рентгенологических симптомах пневмонии и микроабсцедировании (выявленном патоморфологически *post factum*), потребовавших ИВЛ.
2. При тяжелом состоянии пациента (но без необходимости применять ИВЛ) летальный исход может не зависеть от НП. По заключениям патологоанатомов, в 17,6 % анализируемых случаев небольшая по объему НП не повлияла на исход.
3. Наличие некоторых корреляционных связей у пациентов с НП, получавших антибактериальную

терапию средней интенсивности, и их отсутствие при недостаточной или излишне интенсивной этиологической терапии требуют дальнейшей оценки ее эффективности в зависимости от лечебной тактики — эскалационной или деэскалационной.

4. Наличие колоний микробов в альвеолярном экссудате и / или паренхиме легких во всех случаях свидетельствует о депрессии или полной блокаде иммунной системы и может служить основанием для разработки методов профилактики этого заболевания иммуностимуляторами или вакцинами у части пациентов.

Литература

1. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н., Игнатенко О.В. Нозокомиальная пневмония у больных в отделении реанимации и интенсивной терапии: диагностика и антимикробная химиотерапия. *Consilium Medicum* 2008; 10 (3): 40–43.
2. American Thoracic Society and the 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.
3. Домникова Н.П., Сидорова Л.Д., Непомнящих Г.И. Внутрибольничные пневмонии: патоморфогенез, особенности клиники и терапии, критерии прогноза. М.: Изд-во РАМН, 2003.
4. Синопальников А.И. Госпитальная пневмония: тактика антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотер.* 1999; 44 (11): 44–48.
5. Alp E., Guven M., Yildiz O. et al. Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care units: a prospective study. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2004; 3: 17.
6. Байгозина Е.А., Савалкин В.И. Современные особенности антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии. *Тер. арх.* 2008; 80 (3): 59–62.
7. Cunha B.A. Multi-Drug Resistant (MDR) *Klebsiella*, *Acinetobacter*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiot. Clin.* 2006; 10: 354–355.
8. 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). *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* 2005; 7 (1): 4–30.
9. Niederman M.S. Gram-negative colonization of the respiratory tract: pathogenesis and clinical consequences. *Semin. Respir. Infect.* 1990; 5: 173–184.

Информация об авторах

Данциг Илья Израилевич — к. м. н., врач-фтизиопульмонолог высшей категории Дорожной клинической больницы ОАО РЖД; тел.: (812) 543-60-23; e-mail: idancig@mail.ru
 Скипский Игорь Михайлович — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом терапии и нефрологии ФПК СПбГМА им. И.И. Мечникова; тел.: (812) 543-05-86; e-mail: skipsky@yandex.ru
 Левин Николай Федорович — врач-патологоанатом высшей категории Дорожной клинической больницы ОАО РЖД; тел.: (812) 543-30-13; e-mail: kolyan-58@yandex.ru
 Мельникова Аделина Павловна — к. м. н., патологоанатом и эксперт-гистолог Бюро судебно-медицинской экспертизы Ленинградской обл.; тел.: (812) 252-31-24

Поступила 14.06.11
 © Коллектив авторов, 2011
 УДК 616.24-002-06