

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

Российское респираторное общество

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии

Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов

Российское общество патологоанатомов

НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ВЗРОСЛЫХ

Российские национальные рекомендации

2-е издание, переработанное и дополненное

*Под редакцией
академика РАН Б.Р. Гельфанда*

*Ответственные редакторы
к.м.н., доцент Д.Н. Проценко,
к.м.н., доцент Б.З. Белоцерковский*



Медицинское информационное агентство
Москва
2016

УДК 616.24-002
ББК 55.142
Н78

Н78 Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / Под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда; отв. ред. к.м.н., доцент Д.Н. Проценко, к.м.н., доцент Б.З. Белоцерковский. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. — 176 с.

ISBN 978-5-9986-0284-9

В обновленной версии Российских национальных рекомендаций «Нозокомиальная пневмония у взрослых» представлены современные доказательные данные об эпидемиологии, факторах риска, патогенезе, этиологии и способах профилактики этого весьма распространенного жизнеугрожающего осложнения, отражена современная диагностическая и лечебная концепция. Рекомендации по антимикробной терапии сформулированы с учетом динамики антибиотикорезистентности возбудителей. Подробно освещены особенности респираторной терапии у больных с нозокомиальной пневмонией.

Для терапевтов, пульмонологов, анестезиологов-реаниматологов, хирургов, патологоанатомов, микробиологов, клинических фармакологов, рентгенологов и врачей функциональной диагностики.

**УДК 616.24-002
ББК 55.142**

ISBN 978-5-9986-0284-9

© Гельфанд Б.Р. и др., 2016
© Оформление. ООО «Издательство
«Медицинское информационное
агентство», 2016

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторский коллектив

Авдеев Сергей Николаевич — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Москва.

Белобородов Владимир Борисович — д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва.

Белоцерковский Борис Зиновьевич — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий отделением анестезиологии-реанимации больницы Святителя Алексия, Москва.

Галстян Геннадий Мартинович — д.м.н., заведующий научно-клиническим отделением анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва.

Гельфанд Борис Романович — академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФДПО ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, директор НИИ клинической хирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, президент Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям, заслуженный врач Российской Федерации, Москва.

Гельфанд Елизавета Борисовна — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва.

Гринберг Лев Моисеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный научный сотрудник Уральского НИИ фтизиопульмонологии, главный патологоанатом Управления здравоохранения Екатеринбурга, Екатеринбург.

Грицан Алексей Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по научно-практической работе КГБУЗ «Краевая клиническая больница», заведующий кафедрой

анестезиологии и реаниматологии ИПО ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог Министерства здравоохранения Красноярского края, Красноярск.

Дехнич Андрей Владимирович — к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Смоленск.

Ершова Ольга Николаевна — д.м.н., заместитель главного врача по эпидемиологической работе ФГАУ НИИ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко Минздрава России, профессор кафедры гигиены, эпидемиологии, экологии человека ФГОУ ДПО «Институт повышения квалификации» ФМБА России, Москва.

Заболотских Игорь Борисович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель центра анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» МЗ Краснодарского края, Краснодар.

Золотухин Константин Николаевич — к.м.н., главный анестезиолог-реаниматолог МЗ Республики Башкортостан, заведующий реанимационно-анестезиологическим отделением №1 Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, Уфа.

Игнатенко Ольга Викторовна — к.м.н., заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии №6 ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗ Москвы, ведущий научный сотрудник отдела анестезиологии и реаниматологии НИИ клинической хирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва.

Климко Николай Николаевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург.

Козлов Роман Сергеевич — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной резистентности, директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Смоленск.

Лажин Роман Евгеньевич — д.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург.

Левит Александр Львович — д.м.н., профессор, заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ СО «СОКБ №1» Екатеринбурга, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог Министерства здравоохранения Свердловской области и Уральского федерального округа, заслуженный врач РФ, Екатеринбург.

Мишинев Олеко Дмитриевич — д.м.н., профессор, вице-президент Российского общества патологоанатомов, заведующий кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии ЛФ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заслуженный врач РФ, Москва.

Нехаев Игорь Владимирович — д.м.н., профессор РАН, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии №1 ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва.

Новиков Вячеслав Александрович — врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва.

Попов Дмитрий Александрович — д.м.н., руководитель лаборатории клинической микробиологии и антимикробной терапии ФГБУ «НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, член президиума правления МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Москва.

Попов Тарас Вячеславович — доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗ Москвы, Москва.

Проценко Денис Николаевич — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗ Москвы, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог ДЗ Правительства Москвы, Москва.

Ракиш Александр Петрович — д.м.н., профессор, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗ Москвы, профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии ЛФ ГБОУ ВПО «Россий-

ский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва.

Решедько Галина Константиновна — д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии, старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Смоленск.

Руднов Владимир Александрович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и токсикологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, руководитель службы муниципального автономного учреждения ГКБ №40, главный специалист ГУЗ администрации Екатеринбурга, Екатеринбург.

Сидоренко Сергей Владимирович — д.м.н., профессор кафедры медицинской микробиологии НИИ детских инфекций ФМБА России, руководитель отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург.

Щеголев Александр Иванович — д.м.н., профессор, заведующий патологоанатомическим отделением ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии ЛФ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва.

Щеголев Алексей Валерианович — д.м.н., доцент, начальник кафедры анестезиологии и реаниматологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, главный анестезиолог-реаниматолог МО РФ, главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, заслуженный врач РФ, Санкт-Петербург.

Яковлев Сергей Владимирович — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, президент альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, Москва.

Ярошецкий Андрей Игоревич — к.м.н., заведующий отделом анестезиологии и реаниматологии НИИ клинической хирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач-реаниматолог ГБУЗ ГКБ №67 им. Л.А. Ворохобова ДЗ Москвы, Москва.

Оглавление

Список сокращений	8
Предисловие к 2-му изданию (Б.Р. Гельфанд)	11
Определение и классификация (К.Н. Золотухин, Б.Р. Гельфанд, В.А. Руднов, Д.Н. Проценко, С.Н. Авдеев, И.В. Нехаев)	13
Эпидемиология нозокомиальной пневмонии (А.Л. Левит, Б.З. Белоцерковский, С.Н. Авдеев, О.Н. Ершова)	17
Факторы риска нозокомиальной пневмонии (А.В. Щеголев, Б.З. Белоцерковский, Д.Н. Проценко, В.А. Руднов).	25
Этиология нозокомиальной пневмонии (Р.С. Козлов, А.В. Дехнич, В.Б. Белобородов, С.В. Сидоренко, Г.К. Решедько)	28
Патогенез нозокомиальной пневмонии (В.А. Руднов, О.Н. Ершова, О.Д. Мишнев)	36
Патологическая анатомия нозокомиальной пневмонии у взрослых (О.Д. Мишнев, Л.М. Гринберг, А.И. Щеголев, А.П. Ракша)	42
Диагностика нозокомиальной пневмонии (И.Б. Заболотских, Б.Р. Гельфанд, Р.С. Козлов, А.В. Дехнич, А.И. Ярошецкий, Г.М. Галстян, Р.Е. Лахин, Д.Н. Проценко, В.А. Новиков, В.А. Руднов, К.Н. Золотухин, С.Н. Авдеев, А.И. Грицан, И.В. Нехаев)	72
Антимикробная терапия (С.В. Яковлев, С.В. Сидоренко, Д.А. Попов, А.В. Дехнич, Р.С. Козлов, А.И. Ярошецкий, Б.З. Белоцерковский, Д.Н. Проценко, Н.Н. Климко, В.Б. Белобородов, Е.Б. Гельфанд)	106
Респираторная терапия при нозокомиальной пневмонии (А.И. Ярошецкий, А.И. Грицан, И.Б. Заболотских, А.Л. Левит, С.Н. Авдеев)	140
Профилактика нозокомиальной пневмонии (О.В. Игнатенко, Б.З. Белоцерковский, Т.В. Попов, Г.М. Галстян, В.А. Руднов, О.Н. Ершова)	152
Литература	159

Список сокращений

АБП	— антибактериальные препараты
АБТ	— антибактериальная терапия
АГ	— аминогликозиды
АИ	— ангиогенные инфекции
АМП	— антимикробные препараты
БАЛ	— бронхоальвеолярный лаваж
БК	— бациллы Коха
БЛРС	— бета-лактамаза расширенного спектра
БП	— биопленки
ВАП	— вентилятор-ассоциированная пневмония
ВБИ	— внутрибольничные инфекции
ГИ	— госпитальные инфекции
ГКС	— глюкокортикостероиды
ГОВ	— грамотрицательные бактерии
ГСИ	— гнойно-септические инфекции
ЖКТ	— желудочно-пищечный тракт
ЗАС	— закрытые аспирационные системы
ЗББ	— защищенная браш-биопсия
ЗСН	— застойная сердечная недостаточность
ЗЩ	— «защищенная» щетка
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИМВП	— инфекции мочевыводящих путей
ИМТ	— индекс массы тела
ИОХВ	— инфекция в области хирургического вмешательства
ИСМП	— инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
ИТ	— интенсивная терапия
КОЕ	— колониеобразующая единица
КПЭ	— карбапенемазопродуцирующие энтеробактерии
КТ	— компьютерная томография
ЛПС	— липополисахарид
МПК	— минимальная подавляющая концентрация
НДП	— нижние дыхательные пути
НИ	— нозокомиальные инфекции
НИВЛ	— неинвазивная искусственная вентиляция легких

НОДП	— нижние отделы дыхательных путей
НП	— нозокомиальная пневмония
НП _{ИВЛ}	— нозокомиальная пневмония, связанная с проведением ИВЛ
НТ _{ИВЛ}	— нозокомиальный трахеобронхит, связанный с проведением ИВЛ
ОДН	— острая дыхательная недостаточность
ОПЛ	— острое повреждение легких
ОРДС	— острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	— отделении реанимации и интенсивной терапии
ПОН	— полиорганная недостаточность
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
Р	— резистентный
СВР	— системная воспалительная реакция
СДК	— селективная деконтаминация кишечника
СОМ	— свободно откашливаемая мокрота
СПОН	— синдром полиорганной недостаточности
СРБ	— С-реактивный белок
ТА	— трахеальный аспират
ТБД	— трахеобронхиальное дерево
ТВО	— тепловлагообменники
ТКСК	— трансплантация кроветворных стволовых клеток
ТОРС	— тяжелый острый респираторный синдром
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
ФХ	— фторхинолоны
УР	— умереннорезистентный
ХОБЛ	— хроническая обструктивная болезнь легких
Ч	— чувствительный
ЭТ	— эндотрахеальная трубка
ЭТА	— эндотрахеальная аспирация
DPI	— ингалятор сухого порошка (dry powder inhaler)
HFCWC	— высокочастотная компрессия грудной стенки (high frequency chest wall compression)
HFPV	— высокочастотная перкуSSIONная вентиляция легких (high frequency percussive ventilation)
IL	— интерлейкин
IVAC	— связанное с инфекцией осложнение, развившееся на фоне ИВЛ (infection-related ventilator-associated complication)
JN	— струйный небулайзер (jet nebulizer)

MRSA	— метициллино-резистентный золотистый стафилококк (meticillin-resistant <i>S. aureus</i>)
MSSA	— метициллино-чувствительный золотистый стафилококк (methicillin-susceptible <i>S. aureus</i>)
PDDS	— небулайзер pulmonary drug delivery system
PEEP	— положительное давление в конце вдоха
PEP	— положительное экспираторное давление
pMDI	— ингаляторы отмеренной дозы (pressurized metered dose inhaler)
PTX-3	— пентраксин-3
TNF	— фактор некроза опухоли
UN	— ультразвуковой небулайзер (ultrasonic nebulizer)
VAC	— состояние, связанное с ИВЛ (ventilator-associated condition)
VAE	— событие, связанное с ИВЛ (ventilator-associated event)
VMN	— небулайзер с вибрирующей пористой мембраной (vibrating mesh nebulizer)

Предисловие к 2-му изданию

Настоящее издание является переработанной и дополненной версией Российских национальных рекомендаций «Нозокомиальная пневмония у взрослых» 2009 года.

Несмотря на совершенствование профилактических мер, нозокомиальная пневмония остается одной из наиболее распространенных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и самым часто встречающимся инфекционным осложнением в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Развитие нозокомиальной пневмонии существенно ухудшает результаты лечения, а также увеличивает длительность и стоимость пребывания больных в стационаре и ОРИТ. Более половины всех антибиотиков в ОРИТ назначаются именно по поводу нозокомиальной пневмонии, что неминуемо приводит к росту селективного давления и резистентности возбудителей к антимикробным препаратам.

В течение семи лет, прошедших со времени выхода в свет предыдущей версии национальных рекомендаций по нозокомиальной пневмонии, были получены данные об эпидемиологии нозокомиальных инфекций в России, уточнен патогенез нозокомиальной пневмонии, изменилась чувствительность микрофлоры, были уточнены способы и режимы введения некоторых антибиотиков, активно внедряются новые методы диагностики пневмонии и ее осложнений (в частности, ультразвукография), разработаны алгоритмы дифференциальной диагностики нозокомиальной пневмонии и других поражений легких, приняты новые критерии интерпретации результатов

микробиологических исследований, непрерывно совершенствуются технологии респираторной поддержки, продолжается поиск высокоэффективных способов профилактики нозокомиальной пневмонии, а также детально изучена патоморфологическая картина пневмоний, вызванных различными возбудителями. Все эти моменты нашли отражение в предлагаемой вашему вниманию обновленной версии Российских национальных рекомендаций.

В подготовке настоящих рекомендаций принимали участие специалисты, входящие в шесть российских медицинских обществ и ассоциаций — РАСХИ, ФАР, РРО, МАКМАХ, Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов и Российское общество патологоанатомов.

Рекомендации составлены на основании принципов доказательной медицины. Использована оценочная шкала степени доказательности данных GRADE — система градации и оценки качества рекомендаций [14].

Все доказательные рекомендации являются динамично обновляемыми и будут закономерно изменяться по мере появления новых методов диагностики, профилактики и лечения, а также изменения естественного течения нозокомиальной пневмонии.

Президент РАСХИ, академик РАН,
профессор Б.Р. Гельфанд



Определение и классификация

К.Н. Золотухин, Б.Р. Гельфанд, В.А. Руднов,
Д.Н. Проценко, С.Н. Авдеев, И.В. Нехаев

Пневмонии — группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [32].

Согласно современной классификации выделяют следующие виды пневмоний [32]:

- внебольничная;
- внутрибольничная (нозокомиальная);
- аспирационная;
- развивающиеся на фоне иммунодефицитов (первичных, вторичных).

Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония (НП) — пневмония, развивающаяся через 48 ч и более после госпитализации в стационар.

Нозокомиальный трахеобронхит, связанный с проведением ИВЛ (НТ_{ИВЛ}) (вентилятор-ассоциированный трахеобронхит), — трахеобронхит, развившийся не ранее чем через 48 ч от момента интубации трахеи и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации.

Нозокомиальная пневмония, связанная с проведением ИВЛ (НП_{ИВЛ}), — пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 ч от момента интубации трахеи и начала проведения ИВЛ, при

Таблица 1

Диагностические критерии
НТ_{ИВЛ} и НП_{ИВЛ}

Критерии	НП _{ИВЛ}	НТ _{ИВЛ}
Клинические	Температура выше 38 °С Лейкоцитоз больше $12 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ <i>плюс</i> Изменение характера мокроты на гнойный, увеличение ее количества Влажные хрипы Крепитация Ухудшение показателей оксигенации ($\uparrow \text{FiO}_2$ или $\downarrow \text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)	Температура выше 38 °С * Лейкоцитоз больше $12 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ * <i>плюс</i> Изменение характера мокроты на гнойный, увеличение ее количества, увеличение потребности в санации (обязательный признак) Влажные хрипы
Радиологические (рентгенография или КТ)	Появление новых инфильтратов в легких, их консолидация или кавитация	Отсутствие новых инфильтратов в легких
Микробиологические (количественные критерии оценки этиологической значимости выделенных возбудителей КОЕ/мл)	ЭТА $\geq 1 \times 10^5$ БАЛ $\geq 1 \times 10^4$ ЗББ $\geq 1 \times 10^3$ Наличие полиморфноядерных лейкоцитов в пробах резко повышает их диагностическую значимость	ЭТА $\geq 1 \times 10^5$ БАЛ $< 1 \times 10^4$ Наличие полиморфноядерных лейкоцитов в пробах резко повышает их диагностическую значимость

Примечание: ЭТА — эндотрахеальная аспирация, БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж, ЗББ — защищенная браш-биопсия; * — факультативный признак.

отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации.

Основные диагностические и дифференциально-диагностические критерии НТ_{ИВЛ} и НП_{ИВЛ} отражены в табл. 1 [77; 160; 180, с дополнениями].

Согласно рекомендациям ATS/IDSA (Американского торакального общества и Американского общества по инфекционным заболеваниям) 2005 г. [99] и Российским национальным рекомендациям 2009 г. [14], принято выделять:

- *раннюю НП*, возникающую в течение первых 4 дней с момента госпитализации, для которой характерны возбудители, чувствительные к традиционно используемым антибактериальным препаратам (АБП);
- *позднюю НП*, развивающуюся не ранее пятого дня госпитализации, которая характеризуется высоким риском инфицирования полирезистентными бактериями и менее благоприятным прогнозом.

Сам по себе срок возникновения $НП_{ИВЛ}$ 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 [151]). В этих условиях этиологическая структура и фенотип резистентности бактерий — возбудителей ранней $НП_{ИВЛ}$ приближаются к таковым поздней [205]. Определенные затруднения вызывает и отсутствие единого подхода к временному разграничению. Срок, отделяющий раннюю пневмонию от поздней, лежит в диапазоне 4–7 дней. Таким образом, выделение ранней пневмонии имеет смысл лишь для крайне ограниченной субпопуляции пациентов, не получавших антибиотиков до ее возникновения.

С практической точки зрения для оптимизации стартовой антибактериальной терапии (АБТ) более целесообразна стратификация больных в зависимости от наличия факторов риска антибиотикорезистентности возбудителей пневмонии [14; 99; 179].

Факторы риска выделения возбудителей НП с множественной устойчивостью к антибиотикам:

- терапия антибиотиками в предшествующие 90 дней;
- развитие пневмонии через 5 суток или более от момента госпитализации;
- высокая распространенность антимикробной резистентности у основных возбудителей в конкретных отделениях стационаров;
- госпитализация в течение двух и более дней в предшествующие 90 дней;
- пребывание в домах длительного сестринского ухода;

- хронический диализ в течение предшествующих 30 дней;
- наличие члена семьи с заболеванием, вызванным полирезистентными возбудителями.

В последние годы подход к лечению НП и НП_{ИВЛ}, основанный на проведении деэскалационной терапии пациентам с факторами риска выделения мультирезистентных возбудителей, подвергается обоснованной критике [73], поскольку устойчивость к антибиотикам, традиционно используемым для деэскалационного лечения, возрастает в глобальном масштабе. Особое значение данная проблема приобретает в РФ, где отсутствует полноценный мониторинг локальной антибиотикорезистентности, несовершенна политика применения антибактериальных препаратов, имеется большое количество генериков.

Альтернативный подход направлен на диагностику нозокомиального трахеобронхита. Он основан на рутинном исследовании секрета нижних дыхательных путей с целью определения момента колонизации, видового спектра колонизирующих микроорганизмов, их чувствительности к антибиотикам, идентификации полирезистентных микроорганизмов и позволяет «прицельно» проводить АБТ при наличии признаков системной воспалительной реакции и тем самым предотвращать развитие НП_{ИВЛ} [73; 179; 180].

Эпидемиология нозокомиальной пневмонии

*А.Л. Левит, Б.З. Белоцерковский,
С.Н. Авдеев, О.Н. Ершова*

Одним из компонентов, характеризующих «индекс здоровья нации», является уровень инфекционной заболеваемости в стране, в том числе заболеваемость внутрибольничными инфекциями (ВБИ; синонимы: госпитальные инфекции, ГИ; нозокомиальные инфекции, НИ; инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, ИСМП). Заболеваемость ВБИ в определенной степени отражает качество оказываемой медицинской помощи населению и является одной из значимых составляющих экономического ущерба в практическом здравоохранении. Несмотря на очевидные достижения в области медицинских технологий, снижение агрессивности медицинских исследований, разработку системы антиинфекционной защиты, внедрение стационарзамещающих методик и снижение продолжительности госпитализации, проблема ИСМП остается одной из наиболее острых и приобретает все большую медицинскую и социальную значимость [123; 143; 174; 220].

Риск развития внутрибольничных инфекций возникает при проведении любой лечебно-диагностической процедуры и увеличивается при росте инвазивности вмешательств. Отдельные работы показывают, что почти 15% пациентов лечебных учреждений инфицируются во время оказания медицинской помощи.

Эпидемиологический мониторинг внутрибольничных инфекций в РФ регламентирован СанПиН 2.1.3.2630–10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организа-

циям, осуществляющим медицинскую деятельность» [22]. Согласно этому документу, специалист, выявивший случай ВБИ, формулирует диагноз в соответствии с международной статистической классификацией болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра, регистрирует в журнале учета инфекционных заболеваний (ф. №060/у) и доводит информацию до врача-эпидемиолога лечебной организации или заместителя главного врача по противоэпидемическим вопросам в целях своевременного проведения противоэпидемических или профилактических мероприятий. В соответствии с ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30.03.1999 г. №52 (в редакции от 25.11.2013 г.) [27], врач, выявивший инфекционное осложнение, составляет экстренное извещение об инфекционном заболевании, пищевом, остром профессиональном отравлении, необычной реакции на прививку (ф. №058/у) и передает его в эпидемиологический отдел Роспотребнадзора.

Рекомендуют рассчитывать абсолютные и относительные эпидемиологические показатели [16; 33]. Число случаев инфекций, выраженное в абсолютных цифрах, дает первое общее представление о значимости проблемы, а также определяет кратковременные тенденции (прежде всего, при расшифровке вспышек). Относительные величины являются мерой вероятности события. *Инцидентность* (заболеваемость) характеризует частоту возникновения новых случаев заболевания в популяции риска. *Кумулятивная инцидентность* — отношение числа новых случаев заболевания, возникших в определенной популяции за определенный период времени (месяц, год, десятилетие), к численности популяции риска за тот же период времени. Помимо интенсивных показателей заболеваемости, рассчитывают показатели, позволяющие определить действие ряда факторов риска (стратифицированные показатели): частоту инфекций нижних дыхательных путей на 1000 пациенто-дней искусственной вентиляции легких. В англоязычной литературе этот показатель обозначают как VAP rate, что соответствует терминам «сила заболеваемости» или «плотность инцидентности».

Превалентность (распространенность) представляет собой общее количество всех активных (как новых, так и уже существовавших) случаев заболевания в популяции за определенный период времени (периодная превалентность) либо в определенный момент времени (точечная или моментная превалентность).

Эпидемиологический мониторинг должен быть особенно тщательным в отделениях с наибольшим риском развития нозокомиальных инфекций, в первую очередь в отделении реанимации и интенсивной терапии. Сформулированы *принципы организации клинико-эпидемиологического наблюдения за пациентами ОРИТ* [33].

1. Проспективное (лонгитюдное) наблюдение за всеми пациентами, находящимися в ОРИТ более 48 ч, для определения заболеваемости нозокомиальной пневмонией и трахеобронхитом. Ежедневный сбор данных подразумевает информирование о случаях инфекций дыхательной системы, факторах риска, этиологии и антимикробной терапии.
2. Перекрестное исследование в единственной временной точке для оценки распространенности инфекций дыхательной системы у пациентов ОРИТ. Повторное перекрестное исследование можно выполнять с равными промежутками времени (временные точки) для оценки трендов и выяснения эффективности профилактических мероприятий.

Алгоритм клинико-эпидемиологического наблюдения включает в себя следующее.

1. Сбор данных:
 - составление программы сбора данных;
 - обучение медицинских работников;
 - учет случаев инфекции дыхательных путей в соответствии со стандартным определением (числитель при расчете относительных показателей);
 - учет числа пациентов, дней искусственной вентиляции (знаменатель при расчете относительных показателей, отражающий популяцию риска или время действия фактора риска);

- учет возбудителей инфекций дыхательных путей с характеристикой чувствительности/устойчивости к антимикробным препаратам (АМТ) и детерминант антибиотикорезистентности;
 - учет антимикробной терапии (препарат, доза, длительность).
2. Анализ полученных данных, расчет относительных показателей, установление динамики заболеваемости, изменений этиологической структуры, интенсивности использования антибиотиков.
 3. Обсуждение результатов наблюдения (обратная связь), установление факторов риска, определение эффективных профилактических мероприятий.

Данные официальной статистики о заболеваемости внутрибольничными инфекциями в РФ явно занижены. Документы Роспотребнадзора свидетельствуют о стабильном уровне заболеваемости ИСМП в Российской Федерации за последние десять лет: около 24–26 тыс. случаев в год, или около 0,8 на 1000 госпитализаций [34]. Сведения о нозологической структуре НИ, приводимые в ежегодных государственных докладах «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» (послеоперационные ГСИ — 24,7%, ГСИ новорожденных — 16,8%, пневмонии 18,5%, ГСИ родильниц — 13,7%), также вызывают недоверие [15]. Настораживают сведения об отсутствии случаев госпитальной пневмонии в 14 субъектах Российской Федерации [34]. Причиной недоучета нозокомиальных инфекций является несовершенство самого первого звена на пути следования информации, источником которой должен быть, согласно нормативным документам, «врач, выявивший инфекционное осложнение». Отсутствие четких диагностических критериев существенно затрудняет выявление НИ. Далеко не о всех выявленных ВБИ клиницисты сообщают в эпидемиологический отдел Роспотребнадзора, очевидно, опасаясь дополнительных проверок и штрафных санкций. Таким путем получают искаженное представление об абсолютном числе ВБИ и, располагая данными о количестве госпитализированных больных, о заболеваемости НИ в стационарах. По расче-

там Центрального НИИ эпидемиологии, реальное число ВБИ в России в 50 раз выше, чем указывают данные официальной статистики, и составляет 2,0–2,5 млн случаев в год, а ежегодные экономические потери, связанные с развитием нозокомиальных инфекционных осложнений, превышают 5 млрд рублей (данные 2008 г.) [28].

Согласно эпидемиологическому докладу за 2008 г., средняя заболеваемость нозокомиальными инфекциями в Европе составляет 5,7 на 100 госпитализаций (4,5–8,5) [43]. По данным ВОЗ, в развитых странах ИСМП переносят 5–10% пациентов в стационаре и 25% в ОРИТ. В развивающихся странах частота ИСМП в ОРИТ достигает 40% [200].

В 2011 г. в нескольких американских штатах было проведено исследование распространенности ИСМП, в которое были включены 11 290 больных из 183 стационаров. Выявили 504 эпизода ИСМП у 452 больных. Таким образом, наличие НИ отметили у 4,0% пациентов. В нозологической структуре НИ преобладала пневмония, далее следовали ИОХВ, инфекции ЖКТ (включая вызванные *Clostridium difficile*), ИМВП и первичные АИ. По расчетам авторов исследования, общее число больных с НИ в США в 2011 г. приближалось к 648 тыс. [138].

Статистика летальности, связанной с ИСМП, в РФ отсутствует. Некоторые специалисты указывают, что не менее 15% летальных исходов в стационарах связано с ИСМП. Летальность у пациентов ОРИТ с ИСМП в несколько раз превышает летальность больных без инфекционных осложнений и достигает 30% [3; 21; 210; 218].

По данным исследования распространенности инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии России, внутрибольничные инфекции составляют 46,6% от всех инфекций в ОРИТ, а у 18,9% они развились в ходе ИТ. Отмечено, что у 62% пациентов ОРИТ с внебольничными инфекциями во время стационарного лечения развились нозокомиальные суперинфекции [21].

Нозокомиальная пневмония (НП) является одной из основных видов инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Риск смерти при НП выше, чем при других нозокомиальных инфекциях [3; 118]. На 1000 госпитализаций при-

ходится от 5 до 15 случаев НП, что составляет около 15% всех внутрибольничных инфекций. Она развивается у 0,5–1,7% госпитализированных больных [14; 118; 174; 203]. В ОРИТ на долю НП приходится 25% всех инфекционных осложнений, на лечение НП расходуется более половины антимикробных препаратов, назначаемых в этом отделении [68]. Из всех случаев нозокомиальной пневмонии, регистрируемых в стационаре, 70–80% развивается в ОРИТ. Это увеличивает длительность лечения в среднем на неделю и приводит к затратам, превышающим \$ 40 000 на пациента [61; 174; 178].

НП, связанная с ИВЛ (НП_{ИВЛ}), или вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), — наиболее жизнеугрожающее проявление нозокомиальной инфекции; на долю НП_{ИВЛ} приходится до 86% случаев НП у хирургических больных [3; 144]. Мультицентровые исследования показали, что НП_{ИВЛ} является наиболее часто встречающейся госпитальной инфекцией у больных, требующих ИВЛ [106]. Заболеваемость НП при проведении ИВЛ составляет от 3 до 10 случаев на 1000 госпитализаций [113], а плотность инцидентности — 1,2–8,5 случаев на 1000 дней ИВЛ [63; 109]. Развитие НП_{ИВЛ} увеличивает среднюю стоимость лечения пациента на сумму от 2089 до 30 000 евро [52; 115].

Показатели заболеваемости и распространенности НП_{ИВЛ}, летальности и атрибутивной летальности, связанных с этим осложнением, приведенные в различных источниках, часто существенно отличаются друг от друга. Это связано с разным дизайном исследований: особенностями национальной системы здравоохранения, типом стационара и ОРИТ, тяжестью состояния больных [118; 166; 178]. В связи с отсутствием стандартизированных диагностических критериев НП_{ИВЛ} возникают трудности в дифференцировке с другими инфекциями нижних дыхательных путей, такими как трахеобронхит [63; 87; 99].

Развитие пневмонии на фоне ИВЛ существенно ухудшает результаты лечения. Уровень летальности при НП_{ИВЛ} мало изменился за последние 20 лет и остается достаточно высоким, достигая в некоторых субпопуляциях больных 70% [61]. Атрибутивная летальность остается на уровне 27–50%. Улучшение

диагностики и совершенствование антимикробной терапии не привело к существенному снижению летальности в настоящее время [174]. Риск смерти увеличивается до 76% при наличии полирезистентной флоры [66; 87; 144]. Летальность возрастает, когда НП_{ИВЛ} рецидивирует в ходе интенсивной терапии [50; 72]. Летальность больных с НП вне ОРИТ достигает 36% и очень часто (52,1% случаев) НП протекает с тяжелыми осложнениями (ОДН, плевральный выпот, септический шок и др.) [195]. Летальность при НП достоверно выше при развитии этого осложнения на фоне ХОБЛ. Высокая атрибутивная летальность от НП на фоне ХОБЛ может быть связана с пожилым возрастом больных и колонизацией дыхательных путей возбудителями со сниженной чувствительностью к антибиотикам [163].

Учитывая субъективизм диагностических критериев НП_{ИВЛ}, а также их невысокую чувствительность и специфичность, в США для идентификации осложнений, связанных с ИВЛ, было введено понятие ventilator-associated event — VAE (событие, связанное с ИВЛ), объединяющее ventilator-associated condition — VAC (состояние, связанное с ИВЛ), infection-related ventilator-associated complication — IVAC (связанное с инфекцией осложнение, развившееся на фоне ИВЛ) и possible VAP (возможная пневмония на фоне ИВЛ). Диагностические критерии VAE объективны, однозначны и потенциально могут быть оценены с помощью компьютерной программы. Они включают в себя:

- ухудшение оксигенации после периода стабильности или улучшения;
- системные признаки инфекции или воспаления;
- лабораторные признаки инфекции дыхательных путей.

Рентгенологические признаки, как наиболее субъективные, исключены из алгоритма диагностики VAE. Установлено, что VAE наиболее часто представлены НП, трахеобронхитом, отеком легких, ОРДС, ателектазами, пневмотораксом и ТЭЛА [114].

В публикациях последних лет недвусмысленно указано, что критерии VAE разработаны лишь для целей наблюдения,

а не для повседневной клинической практики, и не заменяют выявления и регистрации случаев НП [58].

Целенаправленное эпидемиологическое наблюдение в стационаре с расчетом интенсивных и стратифицированных показателей заболеваемости и распространенности нозокомиальной пневмонии позволяет определить группы больных, наиболее подверженных риску внутрибольничного инфицирования, сопоставить ситуацию в различных учреждениях, оценить эффективность проводимых эпидемиологических мероприятий, выявить имеющиеся проблемы, наметить пути их решения и, в конечном счете, повысить качество и безопасность медицинской помощи.

Факторы риска нозокомиальной пневмонии

*А.В. Щеголев, Б.З. Белоцерковский,
Д.Н. Проценко, В.А. Руднов*

Факторы риска развития НП [59; 71; 76] могут быть условно разделены на три группы, связанные с:

- основным заболеванием и преморбидным фоном: а) немодифицируемые — угнетение сознания (сопор-кома), ПОН, состояние после сердечно-легочной реанимации, ОРДС, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), пониженное питание, пожилой возраст, иммуносупрессия различного генеза (СПИД), мужской пол, алкоголизм и наркомания; б) модифицируемые — постельный режим, необходимость проведения зондового питания, дисфагия, аспирация, выраженный болевой синдром;
- инвазивным характером лечебного процесса: эндотрахеальная (назотрахеальная) интубация и трахеостомия, ИВЛ более 48 ч, санация трахеобронхиального дерева, необходимость хирургического вмешательства и инвазивного мониторинга, длительное применение инвазивных методов мониторинга и лечения;
- недостатками организации лечебного процесса: перегруженность отделений, нехватка персонала и площадей, дефицит расходного материала, наличие «живых резервуаров» инфекции, отсутствие специальной подготовки персонала, несоблюдение правил профилактики и отсутствие системы мониторинга госпитальных инфекций с анализом резистентности штаммов к антибиотикам, дезинфектантам.

Высокая распространенность нозокомиальных инфекций, в том числе пневмонии, в ОРИТ связана с оказанием в них медицинской помощи наиболее тяжелым пациентам, имеющим выраженные, часто декомпенсированные, расстройства гомеостаза и низкий антиинфекционный потенциал [20; 59; 76]. Характеристика ОРИТ как «отделения высокого риска нозокомиального инфицирования» обусловлена также целым рядом факторов, связанных с инвазивными диагностическими и лечебными процедурами, среди которых необходимость проведения ИВЛ, длительной катетеризации центральных и периферических сосудов, заместительной почечной терапии, инвазивного мониторинга и прочие [71; 86; 186]. При всем положительном влиянии на повышение эффективности лечения критических состояний внедрение новых медицинских технологий сопровождается изменением течения собственно патологического процесса, появлением новых форм осложнений, а также изменениями в структуре летальности [54; 132]. Так, риск инфицирования возрастает в 5 раз после недельного нахождения в ОРИТ и в 90 раз, когда срок пребывания в ОРИТ достигает 2 недель [101; 178; 210]. Длительность пребывания в ОРИТ и агрессивность собственно интенсивной терапии представляют собой вторичные факторы, которые определяются тяжестью состояния пациента. Знание этих факторов позволяет своевременно повысить уровень динамического наблюдения, с тем чтобы начать применение адекватной программы профилактики и своевременного лечения развивающегося осложнения (табл. 2).

Недостатки организации и высокая инвазивность лечения служат фоном, облегчающим возникновение осложнений. В этой связи появление инфекционных осложнений у данного контингента пациентов в большинстве случаев следует рассматривать не в виде дефекта лечения, а в качестве объективной закономерности в развитии патологического процесса. Вместе с тем недостаточность лечебных и вспомогательных площадей, неукomплектованность персоналом приводит к увеличению риска человеческих ошибок, ятрогении и возникновению вспышек нозокомиальных инфекций [202]. Установлено, что высокое соотношение пациент/сестра является важнейшим

Таблица 2

Факторы риска нозокомиальной пневмонии

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

Примечание: * — отношение шансов (*odds ratio*), 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.

независимым фактором риска НИ. При соотношении пациент/сестра, равном 1, относительный риск (RR) развития НИ был равен 3,95 (95% CI, 1,07–14,5), для соотношений 1,5 и 2 относительные риски развития НИ составили 16,6 (95% CI, 1,15–211) и 61,5 (95% CI, 1,23–3,07) соответственно [208]. Недоукомплектованность медицинским персоналом и нехватка площадей, высокая плотность пациентов (160% от теоретически заложенной) создают условия для перекрестного инфицирования [102].

Независимыми факторами риска неблагоприятного исхода НП являются выделение возбудителей с множественной устойчивостью к АМП и неадекватная стартовая антимикробная химиотерапия. Отсутствие эпидемиологического наблюдения в ОРИТ, анализа резистентности микрофлоры к антимикробным химиопрепаратам, отсутствие стратегии эмпирической и целенаправленной антибиотикотерапии также следует считать независимыми факторами риска НП [20].

Этиология нозокомиальной пневмонии

Р.С. Козлов, А.В. Дехнич, В.Б. Белобородов,
С.В. Сидоренко, Г.К. Решедько

НП может вызываться различными возбудителями (табл. 3) и иметь полимикробный характер. Наиболее часто НП и НП_{ивл} вызывают аэробные грамотрицательные микроорганизмы, такие как *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Acinetobacter spp.* Достаточно часто при НП выделяют грамположительные бактерии, включая метициллинорезистентные *S. aureus* (MRSA).

В некоторых ситуациях возрастает значение других микроорганизмов (табл. 4). Частота выделения полирезистентных возбудителей НП, таких как *S. maltophilia* и *B. ceracia*, варьирует в зависимости от стационара, популяции пациентов, типа ОРИТ, что еще раз свидетельствует о необходимости 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.

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

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

Таблица 3

Этиология НП

Основные возбудители НП	Частота встречаемости/ вид НП	Частота встречаемости при НП _{ИВЛ}	Полирезистентные штаммы
Грамотрицательные возбудители			
<i>Enterobacteriaceae:</i> <i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacter spp.</i> Другие энтеробактерии	Часто/ранняя, поздняя Часто/ранняя, поздняя Часто/ранняя, поздняя Варьирует/ранняя, поздняя	Часто Часто Часто Варьирует	Часто Часто Часто Часто
<i>P. aeruginosa</i>	Часто/поздняя	Часто	Часто
<i>Acinetobacter spp.</i>	Часто/поздняя	Часто	Часто
<i>S. maltophilia</i>	Редко/поздняя	Редко	Часто
<i>B. cepacia</i>	Редко/поздняя	Редко	Часто
<i>H. influenzae</i>	Варьирует/ранняя	Варьирует	Нет
<i>L. pneumophila</i>	Варьирует/поздняя	Варьирует	Нет
Грамположительные микроорганизмы			
Метициллиночувствительные <i>S. aureus</i> (MSSA)	Часто/ранняя, поздняя	Часто	Нет
Метициллинорезистентные <i>S. aureus</i> (MRSA)	Часто/поздняя	Часто	Часто
<i>S. pneumoniae</i>	Варьирует/ранняя	Варьирует	Варьирует
Анаэробы	Редко/ранняя	Редко	Нет
Грибы			
<i>Candida spp.</i>	Очень редко/поздняя	Редко	Варьирует
<i>A. fumigatus</i>	Очень 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 4

**Частота выделения различных возбудителей НП в РФ
(2013–2014 гг.)***

Микроорганизм	Частота выделения, %
<i>Enterobacteriaceae</i>	58,4
<i>Acinetobacter baumannii</i>	15,9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	7,4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4,9
Другие	1,3

Примечание: * — здесь и далее по результатам Национальной программы мониторинга антибиотикорезистентности НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМУ Минздрава России и Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии.

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 этиологического значения при НП у пациентов без иммунодефицита, относятся *Streptococcus viridans*, *Enterococcus spp.*, коагулазанегативные стафилококки, *Neisseria spp.*, грибы.

Чувствительность к антибиотикам основных возбудителей НП. При выборе АМП для эмпирической АБТ нозокомиальной пневмонии клиницисты должны ориентироваться на локальные данные по резистентности возбудителей в тех отделениях лечебного учреждения, где находятся пациенты. Это обусловлено значительными вариациями преобладающих возбудителей и их чувствительности к антибиотикам в зависимости от профиля отделения. Важным является периодическое обновление этих данных, так как резистентность к АМП может изменяться со временем в зависимости от структуры и частоты их использования. Вследствие значительных вариаций профилей резистентности к АМП возбудителей нозокомиальных инфекций в различных учреждениях, интерпретация данных соответствующих многоцентровых исследований должна осуществляться с учетом их ориентировочного характера, отражающего глобальные тенденции изменения устойчивости госпитальной микрофлоры.

***Enterobacteriaceae*.** Наличие или отсутствие выработки БЛРС этими микроорганизмами — важный фактор для адекватного выбора АМП. Практически все представители семейства *Enterobacteriaceae* обладают способностью к выработке БЛРС, но наиболее часто она встречается у *K. pneumoniae* и *E. coli*, являющихся одними из основных возбудителей НП. На настоящий момент частота продукции БЛРС нозокомиальными возбудителями в РФ достигла такого высокого уровня, что рассматривать цефалоспорины как препараты для эмпирической стартовой терапии не представляется возможным. То же касается и фторхинолонов, к которым продуценты БЛРС обычно также устойчивы. В настоящее время наиболее важно оценивать чувствительность энтеробактерий к карбапенемам. Это связано как с тем, что карбапенемы являются на настоящий момент наиболее важной группой препаратов для терапии НП, так и с быстрым распространением энтеробактерий — продуктов карбапенемаз во многих регионах (табл. 5).

В целом у представителей семейства *Enterobacteriaceae* с точки зрения выбора препарата для терапии НП имеет смысл оценивать чувствительность к следующим АМП:

- карбапенемам — как минимум к имипенему и меропенему, при ранней НП — к эртапенему;
- пиперациллину/тазобактаму (ввиду отсутствия современных критериев для цефоперазона/сульбактама для оценки чувствительности к нему можно ориентироваться на результаты определения чувствительности к пиперациллину/тазобактаму);
- полимиксидам (колистиметату натрия, полимиксину В);
- цефалоспоридам III–IV поколения (тест на продукцию БЛРС);
- фторхинолонам (ципрофлоксацину или левофлоксацину);
- аминогликозидам (амикацину и нетилмицину);
- тигециклину (НП не является официально зарегистрированным показанием для тигециклина ввиду того, что при использовании рекомендованных в инструкции к препарату доз в ткани легких не создается достаточная концентрация препарата, однако при применении более

Таблица 5

**Чувствительность изолятов энтеробактерий, выделенных
в различных регионах РФ в 2013–2014 гг.***

Препарат	Штаммов по категориям, %			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Азтреонам	15,3	3,65	81,0	128	256
Амикацин	89,1	0,7	10,2	2	32
Ампициллин	2,2		97,8	256	256
Гентамицин	39,4	1,5	59,1	32	128
Имипенем	89,8	1,5	8,8	0,125	4
Ко-тримоксазол	28,5	2,2	69,3	256	256
Колистин	78,1		21,9	0,5	256
Меропенем	94,2	0,7	5,1	0,06	0,5
Пиперациллин/тазобактам	43,1	13,9	43,1	16	256
Тигециклин	84,7	4,4	11,0	0,5	4
Тикарциллин/клавуланат	13,1	2,2	84,7	256	256
Тобрамицин	26,3	3,7	70,1	16	64
Фосфомицин	72,8		27,2	16	512
Хлорамфеникол	42,3		57,7	32	256
Цефепим	16,8		83,2	128	256
Цефоперазон/сульбактам**				16	32
Цефотаксим	13,9		86,1	256	256
Цефтазидим	16,1	6,6	77,4	128	256
Ципрофлоксацин	39,0	1,5	59,9	4	128
Эртапенем	89,1	1,5	9,5	0,06	1

Примечание: * — здесь и далее оценка чувствительности производилась в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» 2015 г. [13].

** — отсутствуют современные критерии интерпретации; для ориентировочной оценки чувствительности возможно использование результатов определения чувствительности к пиперациллину/тазобактаму.

высоких доз, особенно вводной, возможно достижение потенциально эффективных концентраций);

- ко-тримоксазолу;
- фосфомицину.

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

Таблица 6

Чувствительность изолятов *P. aeruginosa*, выделенных в различных регионах РФ в 2013–2014 гг.

Препарат	Штаммов по категориям, %			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Азтреонам	2,2	56,5	41,3	16	64
Амикацин	54,4	6,5	39,1	8	256
Гентамицин	54,4		45,7	4	256
Имипенем	5,4	7,6	87,0	128	128
Колистиметат натрия	98,9		1,1	0,5	2
Меропенем	38,0	21,7	40,2	8	128
Пиперацillin/тазобактам	40,2		59,8	32	256
Полимиксин В*				1	1
Тикарциллин/клавуланат	7,6		92,4	128	256
Тобрамицин	60,9		39,1	1	256
Фосфомицин*				128	512
Цефепим	47,8		52,2	16	64
Цефтазидим	45,7		54,4	16	128
Ципрофлоксацин	43,5	6,5	50	1	32

Примечание: * — отсутствуют современные критерии интерпретации; для ориентировочной оценки чувствительности возможно использование эпидемиологических точек отсечения. Значения эпидемиологических точек отсечения конкретных препаратов определяют статистическими методами на основании анализа данных о распределении МПК в отношении репрезентативной выборки микроорганизмов, они являются постоянными видовыми признаками микроорганизмов и не зависят от изменяющихся обстоятельств.

***P. aeruginosa*.** Этот микроорганизм обладает способностью развития резистентности ко всем имеющимся в клинической практике АМП (табл. 6), причем устойчивость может формироваться и в процессе терапии, особенно монотерапии.

Целесообразно определять чувствительность *P. aeruginosa* к следующим АМП:

- цефалоспорином III–IV поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидиму и цефепиму, причем рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП);
- карбапенемам с антисинегнойной активностью (как минимум к имипенему и меропенему; о чувствительности к дорипенему можно косвенно судить по чувствительности к меропенему);

- пиперациллину/тазобактаму;
- фторхинолонам с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацину или левофлоксацину);
- аминогликозидам (гентамицину, амикацину, нетилмицину);
- полимиксинам (колистиметату натрия и полимиксину В).

Acinetobacter spp. также обладает природной резистентностью ко многим АМП (см. табл. 6). Нет ни одной группы АМП, которая бы обладала надежной активностью в отношении *Acinetobacter spp.* Для проведения адекватной терапии НП, вызванной *Acinetobacter spp.*, следует знать резистентность к:

- карбапенемам (имипенему, меропенему, дорипенему; рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП);
- цефалоспорином III–IV поколения (цефтазидиму и цефепиму);
- сульбактамсодержащим β -лактамам (ампициллину/сульбактаму; для оценки чувствительности к цефоперазону/сульбактаму можно ориентироваться на результаты определения чувствительности к ампициллину/сульбактаму);
- фторхинолонам (ципрофлоксацину или левофлоксацину);
- аминогликозидам (гентамицину, амикацину, нетилмицину);
- ко-тримоксазолу;
- полимиксинам (колистиметату натрия и полимиксину В);
- тигециклину (при использовании рекомендованных в инструкции к препарату доз в ткани легких не создается достаточная концентрация препарата, но при применении более высоких доз, особенно вводимой, возможно достижение потенциально эффективных концентраций; в связи с тем что нет установленных критериев интерпретации результатов определения чувствительности к тигециклину, для оценки чувствительности можно использовать эпидемиологические точки отсечения) (табл. 7).

***S. maltophilia*.** В отношении этого микроорганизма активен фактически только ко-тримоксазол.

***S. aureus*.** Наиболее значимой проблемой у *S. aureus* является резистентность к метициллину, обуславливающая также

Таблица 7

Чувствительность изолятов *Acinetobacter spp.*, выделенных в различных регионах РФ в 2013–2014 гг.

Препарат	Штаммов по категориям, %			МПК, мг/л	
	Ч	УР	Р	50%	90%
Амикацин	22,4	3,5	74,1	64	512
Ампициллин/сульбактам*				64	128
Азтреонам*				256	256
Гентамицин	32,9		67,1	128	256
Дорипенем	16,5	14,1	69,4	16	128
Имипенем	11,1	9,3	79,6	64	64
Ко-тримоксазол	16,5	12,9	70,6	32	256
Колистиметат натрия	100			0,5	1
Меропенем	12,9	12,9	74,1	64	128
Пиперацillin/тазобактам*				256	256
Сульбактам*				16	32
Тигециклин*				2	8
Тикарциллин/клавуланат*				256	256
Тобрамицин	44,7		55,3	16	256
Цефепим*				128	256
Цефоперазон/сульбактам*				32	64
Цефтазидим*				128	256
Ципрофлоксацин	2,4		97,7	64	128

Примечание: * — отсутствуют современные критерии интерпретации; для ориентировочной оценки чувствительности возможно использование эпидемиологических точек отсечения.

устойчивость ко всем β -лактамам. В 2013–2014 гг. устойчивыми к бета-лактамам (MRSA) являлись 40% штаммов *S. aureus*, выделенных в РФ от пациентов с НП. Гарантированной активностью в отношении подобных штаммов обладают гликопептиды (ванкомицин и телаванцин) и линезолид, причем до сих пор в России нет сообщений о выделении штаммов, устойчивых к данным препаратам. Однако при использовании ванкомицина в терапии НП обязательно определение МПК этого препарата, поскольку при МПК ≥ 2 мг/л эффективность ванкомицина субоптимальна. Необходимо также помнить о возможности применения цефалоспоринов с активностью в отношении MRSA (цефтаролина).

Патогенез нозокомиальной пневмонии

В.А. Руднов, О.Н. Еришова, О.Д. Мишнев

Патогенез нозокомиальной пневмонии следует рассматривать в аспекте дисбаланса между механизмами антиинфекционной защиты, факторами, связанными с основным заболеванием и лечением пациента, и факторами патогенности возбудителей, колонизирующих дыхательные пути в процессе оказания медицинской помощи. Условием для развития НП является угнетение мукоцилиарного клиренса и повреждение механизмов локальной иммунной защиты слизистой дыхательных путей.

Инфицирование нижних дыхательных путей (НДП) происходит путем микроаспирации секрета ротоглотки, содержащего микроорганизмы — возбудители НП. Колонизация ротоглотки анаэробами, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus influenzae* характерна для многих здоровых людей, в то время как колонизация грамотрицательными бактериями (ГОб) в естественных условиях встречается редко.

Вероятность орофаренгеальной колонизации ГОб (прежде всего *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, представителями семейства *Enterobacteriaceae*) заметно возрастает по мере увеличения длительности пребывания в стационаре. Риск развития НП у пациентов с колонизацией верхних дыхательных путей ГОб возрастает почти в 10 раз по сравнению с лицами, в ротоглотке которых отсутствуют эти микроорганизмы [74; 104; 216]. В наибольшей степени это относится к пациентам ОРИТ. Опасность аспирации содержимого ротовой полости увеличивается у пациентов, которым проводится искусст-

венная вентиляция легких, в силу наличия эндотрахеальной трубки (ЭТ), препятствующей эффективной экспекторации мокроты и акту глотания. Кроме того, наличие ЭТ служит дополнительным фактором, повреждающим локальные механизмы антимикробной защиты, усиливает адгезию бактерий к эпителию, а значит и сам процесс колонизации НДП. Между тем риск развития аспирации сохраняется и в постинтубационном периоде после прекращения проведения ИВЛ. При помощи эндоскопического исследования установлено, что у 44% больных в раннем периоде после экстубации трахеи присутствовала микроаспирация, а у 40% пожилых пациентов признаки аспирации желудочного содержимого сохранялись до 5-го дня после окончания ИВЛ [78; 83; 137].

Важную роль в патогенезе НП играет также и транслокация условно-патогенных бактерий из ЖКТ. Значительная часть микроорганизмов, обитающих в желудочно-кишечном тракте здорового человека, как анаэробов, так и аэробов, поддерживает его адекватную моторную, секреторную и метаболическую функцию. Именно анаэробная часть кишечной микрофлоры сохраняет колонизационную резистентность и подавляет рост потенциально патогенной аэробной микрофлоры. Однако при многих тяжелых хронических заболеваниях и критических состояниях развивается ишемия кишечной стенки и нарушается полноценная функциональная активность кишечника. Происходит ретроградное заселение кишечной флорой верхних отделов ЖКТ, а также нарушение барьерной функции энтероцитов, что приводит к транслокации бактерий и токсинов в порталный и системный кровоток. Колонизации в норме стерильного содержимого желудка способствуют гипохлоргидрия, неадекватная нутритивная поддержка, наличие назогастрального зонда, назначение лекарственных средств, повышающих рН желудка (антациды, H₂-блокаторы, ингибиторы протонной помпы).

Гематогенное распространение из отдаленных очагов инфекции возможно при генерализованном развитии инфекционного процесса.

Таким образом, этиология НП может быть ассоциирована с микроорганизмами, представляющими микрофлору паци-

ента или колонизирующими окружающую среду и/или других больных. В первом случае имеет место эндогенное инфицирование НДП, во втором — экзогенное инфицирование.

Экзогенное инфицирование ротоглотки пациентов происходит контактным путем в процессе выполнения лечебно-диагностических вмешательств и процедур ухода. Факторами передачи возбудителей являются руки медицинских работников, изделия медицинского назначения и контаминированное оборудование. Основными условиями, способствующими экзогенному инфицированию пациентов, одновременно получающих медицинскую помощь, являются:

- низкая приверженность медицинских работников правилам гигиены рук;
- дефекты в дезинфекции оборудования, изделий медицинского назначения, мебели;
- недостатки в уходе за полостью рта и скопление жидкости в надманжеточном пространстве у пациентов на ИВЛ;
- несоблюдение правил изоляции инфицированных и носителей микрофлоры с детерминантами антибиотикорезистентности;
- высокая нагрузка на медицинских работников, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Дефицит эффективных мер, направленных на сокращение риска перекрестного инфицирования пациентов возбудителями НП, прежде всего ГОБ, приводит к неконтролируемому распространению этих микроорганизмов в окружающей среде и перекрестному инфицированию большого числа пациентов одновременно.

Роль особенностей микробного фактора. Поддержанию колонизации трахеобронхиального дерева способствует образование биопленок (БП) на слизистых НДП и поверхности инородных тел. Образование БП в первую очередь характерно для бактерий, обладающих адгезинами, обеспечивающими прикрепление к пластиковой поверхности трубки. Биопленки представляют собой микробное сообщество с четкой организационной структурой и наличием внутренних коммуникаций

между бактериальными клетками [84; 187; 214]. Полагают, что в процессе ИВЛ под действием воздушного потока бактерии из БП могут разноситься в интактные отделы легких [40]. Среди возбудителей, образующих БП, наибольшее клиническое значение имеют *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*.

Важно отметить, что различные микроорганизмы, как и разные штаммы одного вида бактерий, обладают неодинаковой способностью к индукции системной воспалительной реакции (СВР) и реализации локального тканевого повреждения. Эти различия определяются наличием разнообразных факторов патогенности у возбудителя. Гены, кодирующие выработку этих факторов, могут быть локализованы на хромосоме и плазидах, а также сочетаться с генами, кодирующими механизмы резистентности к антибиотикам. Это приводит к тому, что медленные вертикальные эволюционные изменения патогенных и резистентных свойств бактерий могут получить быстрое распространение посредством горизонтального переноса генетической информации.

Среди патогенных свойств, помимо способности к адгезии на слизистых и образования биопленок, наиболее важными являются инвазия внутрь клеток, супрессия фагоцитоза, повреждение клеток и тканей, индукция цитокинового ответа [125; 150; 206; 213]. Большинство возбудителей проникает внутрь тканей через эпителиальные клетки. Этот процесс реализуется посредством специализированных систем бактерий. Так, у некоторых штаммов *Pseudomonas aeruginosa* описана система экскреции, обеспечивающая выведение экзоэнзимов из внутренней среды бактериальной клетки и их транслокацию внутрь эукариотической клетки, непосредственно к внутриклеточным мишеням. К веществам, выделяемым данной системой, у синегнойной палочки относятся специфические экзотоксины и протеины, которые блокируют процесс поглощения микробных клеток фагоцитами. Экспериментально доказано, что секреция указанных экзотоксинов сопровождается снижением системного артериального давления и развитием септического шока. Доступны результаты клинических исследований, демонстрирующие более высокую летальность при

синегнойной инфекции, вызванной штаммами, имеющими эту секреторную систему.

Роль особенностей макроорганизма. Наряду с повышенной вирулентностью бактерий возникновению НП может способствовать и неадекватный ответ макроорганизма на их инвазию, в результате чего воспаление, возникающее первично как защитная реакция, сопровождается существенным повреждением ткани легкого и персистенцией воспалительного ответа. Этот вариант взаимодействия связан с массивной инфильтрацией альвеол нейтрофилами, мощным освобождением лейкоцитарных протеаз (эластаза, металлопротеиназы и др.) и ограниченной секрецией их ингибиторов. Кроме того, на поддержание процесса воспаления оказывает влияние высокое содержание в альвеолах провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-8 [153]. При этом пациенты с тяжелой НП и сепсисом на фоне внелегочной локализации первичного очага, нуждающиеся в респираторной поддержке, в тестах *ex vivo* демонстрируют повышение толерантности к липополисахариду (ЛПС) периферических моноклеаров, что указывает на наличие феномена иммуносупрессии и вполне вероятно делает их более уязвимыми к суперинфицированию. Указанный процесс сочетается с повышенным апоптозом моноцитов и истощением пула лимфоцитов. Оказалось, что пациенты с НП, не отвечающие на стимуляцию ЛПС повышением содержания IL-6, TNF, CD3⁺/CD4⁺ имеют значимо более высокую летальность [169]. В качестве предикторов НП в последнее время стали рассматривать комбинацию дисфункции различных субпопуляций лейкоцитов: Т-лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов [70]. С другой стороны, среди пациентов с травмой и НП, не отвечавших на лечение и в дальнейшем погибших, исходный уровень провоспалительных медиаторов (TNF, IL-6, IL-8) в крови был значительно выше, чем у выздоровевших. У погибших пациентов наблюдалось нарастание уровня медиаторов и прогрессирование ПОН в условиях неразрешающейся пневмонии [57].

Процесс бактериального воспаления в ткани легких в 14,6% случаев сопровождается проникновением микроорганизмов из очага локального воспаления в системный кровоток.

Главными патогенами, выделенными из крови в этом случае, являются MRSA и *A. baumannii*. Показано, что бактериемия при НП независимо ассоциирована с летальностью (57,1 vs 33,0%) и увеличением длительности ИВЛ у выздоровевших. В этой связи полагают, что в большинстве случаев НП макроорганизму все-таки удастся сохранить разобщение (компартиментализацию) локуса микробного воспаления в легких от системной циркуляции [139].

В силу перечисленных обстоятельств можно заключить, что подавляющее большинство пациентов с НП имеют общее первичное звено патогенеза в виде аспирации колонизированного условно-патогенными бактериями секрета ротоглотки, но, как и все пациенты с инфекцией, имеют неоднородный системный ответ. Представляется, что его неоднородность связана прежде всего с первичной причиной критического состояния, его тяжестью, проводимым лечением, вирулентностью возбудителя и/или его устойчивостью к АМП, которые, помимо генетической предрасположенности, будут определять профиль медиаторного ответа и клинический сценарий дальнейшего течения болезни. Наиболее угрожаемая ситуация в плане повышения риска неблагоприятного исхода возникает при развитии НП на фоне сепсиса и тяжелой травмы, в особенности при ассоциации с бактериемией.

Патологическая анатомия нозокомиальной пневмонии у взрослых

О.Д. Мишнев, Л.М. Гринберг,
А.И. Щеголев, А.П. Ракиа

Острые пневмонии принято подразделять на лobarные (плевропневмонии, включая крупозную пневмонию), очаговые (бронхопневмонии) и интерстициальные (преимущественно вирусные). При лobarных поражениях бронхи вовлекаются в процесс в минимальной степени. Лobarные пневмонии, как правило, являются внебольничными и имеют некоторые особенности в плане преобладания тех или иных возбудителей, их вызывающих (*S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*), но это не означает, что данные микроорганизмы не могут быть причиной развития очаговых пневмоний как внебольничных, так и нозокомиальных.

Нозокомиальные, или госпитальные, пневмонии включают в себя различные, преимущественно очаговые (бронхопневмонии), острые воспалительные изменения в легких инфекционной природы, развившиеся при наличии четко оговариваемых условий, одним из которых является выявление пневмонии не ранее 48 ч пребывания больного в стационаре (см. раздел «Определение и классификация»). Большая группа НП подразделяется на НП_{ИВЛ}/ВАП (вентилятор-ассоциированные пневмонии, VAP) и не связанные с ИВЛ (healthcare-associated pneumonia, HCAP), также имеющие свои особенности в клинико-анатомических проявлениях. Поскольку речь идет об инфекционном осложнении, надо стремиться к тому, чтобы клинический и патологоанатомический диагнозы НП были в максимальной степени этиологическими, с указанием на прижизненную и посмертную идентификацию возбудителей.

В морфологическом плане различные НП объединяет острое очаговое экссудативное и экссудативно-некротическое воспаление с широким диапазоном морфологических изменений по объему поражения (от мелкоочаговой до сливной полисегментарной пневмонии) и по выраженности экссудативных проявлений (от серозного экссудата до некротических и геморрагических изменений). Это послужило поводом для широко распространенного и в то же время не вполне обоснованного (за редким исключением) мнения об унифицированной патологоанатомической картине всех очаговых пневмоний, а также о возможном морфологическом сходстве нозокомиальных и внебольничных пневмоний.

Разнообразие клинико-анатомической картины НП обусловлено:

- различной этиологией, в том числе полимикробной, с учетом устойчивости возбудителей к антибактериальной терапии;
- разными источниками инфицирования легких (эндогенным или экзогенным);
- наличием предпосылок для возникновения дисфагии и других факторов риска аспирации орофарингеального содержимого и пищевых масс;
- особенностями адгезии и колонизации различных возбудителей в верхних дыхательных путях, эффективностью бактериального клиренса;
- иммунным статусом организма;
- особенностями патогенеза, морфогенеза и динамики общепатологических процессов при контакте макроорганизма с патогенными микроорганизмами;
- основным заболеванием или травмой (в том числе ожоговой);
- видом хирургического вмешательства и степенью его тяжести;
- тяжестью состояния больного;
- пролонгированной АБТ;
- оказываемыми пособиями, прежде всего ИВЛ, а также трахеостомией, постановкой назогастрального зонда и др.;

- применением интраваскулярной катетеризации;
- фоновыми хроническими заболеваниями, сопровождающимися морфологическими изменениями в легких (ХОБЛ, ишемическая болезнь сердца, нарушение мозгового кровообращения, онкологические заболевания и др.);
- перенесенными в недалеком прошлом заболеваниями, в том числе потребовавшими госпитализации;
- получением медицинской помощи на дому до госпитализации, а также рядом других возможных обстоятельств, среди которых геронтологический фактор приобретает все большее значение.

Одно из самых важных мест среди нозокомиальных инфекционных осложнений принадлежит НП_{ИВЛ}, которая, согласно классическим представлениям, может возникнуть через 48 ч после начала ИВЛ. НП_{ИВЛ}, наряду с сепсисом, ОРДС, легочной эмболией, баротравмой и отеком легких, представляет собой осложнение с высоким риском неблагоприятного исхода для больного [81].

Нами проведено локальное исследование частоты пневмоний в многопрофильном стационаре (ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова клинической базы ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова) за три года (2013–2015) по результатам патологоанатомических вскрытий 2041 умерших больных. Пневмонии были обнаружены в 1167 наблюдений (57%). В 155 наблюдениях (13%) пневмония явилась первоначальной причиной смерти больных в соматопсихиатрическом отделении; в остальных 1012 наблюдениях пневмония была оценена как осложнение основного заболевания. В 180 наблюдениях была констатирована внебольничная пневмония, в 832 — НП, из них 195 умерших больных с хирургической патологией. В 55% выживаемость при НП была от 2 до 5 суток; в 45% — более 5 суток. Среди НП по объему поражения легких были обнаружены в 4% наблюдений двусторонняя мелко- и крупноочаговая; в 59% — двусторонняя сегментарная; в 37% — субтотальная пневмония. Распределение пневмоний по возбудителям было следующим: *Klebsiella pneumoniae* — 39%, *Escherichia coli* — 17%, *Proteus mirabilis* — 14%, *Acinetobacter baumannii*

13%, *Staphylococcus aureus* — 11%, *Pseudomonas aeruginosa* — 7%. *Staphylococcus aureus* был обнаружен в 50% пневмоний, осложнившихся абсцедированием с последующим развитием сепсиса.

Сопоставление с клиническими данными показало, что развитие послеоперационной пневмонии в группе умерших больных с хирургической патологией происходит на фоне острой респираторной недостаточности с типовыми морфологическими изменениями в легких (ателектазы, признаки аспирации, ОРДС, венозный застой как показатель сердечной недостаточности, эмболизм, бронхообструкция на фоне ХОБЛ).

Для патологоанатома, наряду с отраженной в истории болезни объективной картиной респираторного инфекционного поражения, важно знать критерии, которые представлены в настоящих Российских национальных рекомендациях по НП, и применять их на практике. Кроме того, следует учитывать и международный опыт, в частности материалы, разработанные в 2013 г. рабочей группой Центра контроля болезней (CDC, USA), для подтверждения НП_{ИВЛ} и инфекционных осложнений при ИВЛ. В частности, одним из предложенных CDC критериев диагностики НП_{ИВЛ} являются результаты прижизненного патогистологического исследования легких (так называемого «золотого стандарта»): 1) образование абсцессов или сливных очагов пневмонии с выраженным скоплением нейтрофилов в бронхиолах и альвеолах; 2) инвазия легочной паренхимы грибами (гифы, псевдогифы или дрожжевые формы); 3) данные о вирусном поражении, подтвержденные иммуногистохимически, цитологически, микроскопически [60].

Интубация и последующая ИВЛ как бы «обходят» естественные механизмы защиты верхних дыхательных путей и легких от инфицирования. В условиях блокады или снижения защитных (компенсаторных) механизмов, например при неинвазивной ИВЛ, происходит ингаляция грамнегативной орофарингеальной флоры. Аспирация инфицированного экссудата или пищевых масс является основным фактором риска развития аспирационной НП и НП_{ИВЛ}. Аспирационная пневмония и аспирационный пневмонит имеют свои характерные черты

в зависимости от вида и инфицированности аспирата, которые устанавливаются при патологоанатомическом исследовании и обнаружении фрагментов аспирата в легких. При этом в бронхах и альвеолах можно выявить органические частицы растительного и животного происхождения, которые имеют характерное строение. Вокруг аспирированных инородных тел определяется гигантоклеточная и воспалительная реакция, нередко с абсцедированием. Колонизация желудка микрофлорой может быть связана с профилактикой стрессовых повреждений перед операцией. Аспирационный пневмонит (химический пневмонит, синдром Мендельсона) возникает в связи с аспирацией кислого содержимого желудка и клинико-морфологически характеризуется развитием острого повреждения легких (ОПЛ) и ОРДС. Свои морфологические особенности также имеет и НП, возникшая вследствие гематогенного инфицирования легких, как это развивается при сепсисе.

Первым этапом в развитии НП_{ИВЛ} является ассоциированный с ИВЛ острый нозокомиальный трахеобронхит (НТ), степень выраженности которого варьирует от минимального до фибринозно-гнойного, с колонизацией микроорганизмами и их распространением в нижние отделы бронхиального дерева. Продукция гнойного экссудата и воспаление нижележащих бронхов, а затем и бронхиол отрицательно влияет на возможность перехода больного на самостоятельное дыхание, что приводит к пролонгации ИВЛ. В этой патогенетической цепи последующими звеньями являются рассеянные в легких обтурационные ателектазы, развивающиеся в связи с аспирацией в мелкие бронхи гнойного экссудата, что является ведущим механизмом морфогенеза бронхопневмонии. Разная степень выраженности легочных осложнений у больных побудила исследователей к изучению различных факторов патогенеза НП_{ИВЛ} с целью поиска биомаркеров, которые позволят более обоснованно оценивать состояние больного, его устойчивость или предрасположенность к развитию инфекционных осложнений ИВЛ. При этом делается попытка определить пути их профилактики, ранней диагностики, индивидуального подхода к больному и рационального применения антибиотиков [142; 173].

В настоящее время с этой целью предлагается выявлять предшественник кальцитонина — прокальцитонин (PCT), определение которого в крови используется не только в клинической, но и в патологоанатомической практике для смертной диагностики сепсиса [171; 198; 219], а также пентраксин-3 (PTX-3) и растворимый триггерный рецептор, экспрессируемый на миелоидных клетках I типа (sTREM-1). PTX-3 продуцируется макрофагами, нейтрофилами, эпителиоцитами и эндотелиоцитами в ответ на воспалительные сигналы, распознает молекулы микробов, активирует систему комплемента и облегчает распознавание антигенов макрофагами и дендритическими клетками. Имеются данные о возможности его применения для оценки тяжести течения сепсиса [131]. sTREM-1 — важный активирующий регулятор в системе врожденного иммунитета, индукции адаптивного иммунного ответа, патогенезе системной воспалительной реакции. Совместно с Toll-like рецепторами sTREM-1 стимулирует амплификацию воспалительной реакции [165].

В последние годы проводятся исследования по поиску группы маркеров (так называемых мультибиомаркеров), то есть по созданию на основании достижений современной протеомики мультивариантной модели ранней диагностики и предрасположенности к НП_{ИВЛ} [134; 159; 183]. Также предиктивное значение для определения 28-дневной выживаемости больных с НП_{ИВЛ} имеет комплексное определение метаболитов в БАЛ [183]. Эти данные следует учитывать при углубленном изучении результатов патологоанатомического вскрытия, когда требуется проведение дополнительных методов исследования. В частности, совершенствование методов проведения иммуногистохимического и ПЦР-исследования позволяет сегодня при диагностической и экспертной необходимости определять в тканях широкий спектр биомаркеров и антигенов не только прижизненно, но и посмертно. При этом, конечно, следует стремиться к проведению ранних аутопсий, когда посмертный период не превышает нескольких часов.

Большой интерес представляет изучение механизмов взаимодействия возбудителя и макроорганизма, что позволяет раскрыть глубинные основы патогенеза и патоморфологии

НП. Первым этапом является адгезия возбудителя и его инвазия в клетки хозяина, что приводит к стимуляции провоспалительного иммунного ответа, и инициация распознавания TLR4 липополисахаридов (ЛПС) с активацией патогенетических путей MAPK и NF- κ B. В свою очередь, TLR2 также участвуют в детекции других антигенов возбудителя. Вследствие этого происходит транскрипция и секреция провоспалительных медиаторов, таких как цитокины IL-6 и TNF- β , хемокины KC/IL-8 и MIP-2. Медиаторы рекрутируют нейтрофилы и лимфоциты, необходимые для контроля инфекционного процесса. В связи с инфицированием происходит апоптоз клеток хозяина. Включаются и другие системы защиты: нутритивный иммунитет, продукция ROS/RNS и антимикробных пептидов. Ответные реакции возбудителя проявляются экспрессией факторов вирулентности, которые воздействуют на системы макроорганизма [155].

Альвеолярные макрофаги являются одними из главных резидентных эффекторных клеток в легочной защитной системе против возбудителей респираторных инфекций и поддержания бактериального клиренса. Они экспрессируют белок HLA-DR, часть II класса системы главного комплекса гистосовместимости (МНС), который активирует Т-лимфоциты и В-клетки. Развивается местная и системная воспалительная реакция и осуществляется определенная временная стадийность развертывания морфологической картины воспаления в легких. Установлено, что низкий уровень HLA-DR в моноцитах, циркулирующих в крови, отражает высокий риск развития инфекционных осложнений после больших хирургических вмешательств [135].

Полноценный воспалительный ответ при развитии НП в общепатологическом плане является мультифакторным, с активацией различных защитных систем. Так, активация каскада комплемента приводит к повышению проницаемости сосудов микроциркуляции легких, экссудации нейтрофилов, транссудации иммуноглобулинов, альбуминов и других сывороточных компонентов. Последующие этапы проявляются рекрутированием и активацией моноцитов, а затем и лимфоцитов с последующим исходом в стадию разрешения. Конечно,

динамика воспалительных изменений может быть существенно нарушена, вплоть до развития диффузного альвеолярного повреждения, что зависит от патогенности микроорганизма и возможной блокады защитных систем макроорганизма.

К основным факторам, предрасполагающим к развитию НП и особенно НП_{ИВЛ}, относится острый респираторный дистресс-синдром, а также выраженная дыхательная недостаточность, обычно ассоциированная с ОРДС. Особенно в морфологических проявлениях воспаления при НП_{ИВЛ}, развившейся на фоне острого повреждения легких и ОРДС, по-видимому, можно объяснить сочетанным влиянием различных факторов, среди которых важное место принадлежит не только особенностям возбудителя, но и реакции организма на оперативное вмешательство или травму [12; 75]. Кроме того, при этом патологоанатому необходимо учитывать роль первичных (чаще в практике судебных медиков) и вторичных ОПЛ и, соответственно, прямых и опосредованных (системных) причин ОРДС [12].

Принято выделять три стадии в развитии ОРДС:

- острую, или экссудативную;
- подострую, или пролиферативную;
- хроническую, или фибротическую.

Считается, что острой стадии ОРДС предшествует начальное поражение легких, которое следует обозначать термином «острое повреждение легких» (ОПЛ). Для ОПЛ и острой стадии ОРДС характерны признаки дисциркуляторных и дистелектатических изменений легких. Для подострой — пролиферативные изменения поврежденного альвеолярно-бронхиолярного эпителия и эндотелия. В этой стадии, как правило, выявляется мелкоочаговая бронхопневмония.

А.В. Спирин и Л.М. Гринберг при исследовании материнской смертности обратили внимание на малоизвестный, но весьма информативный диагностический признак ОРДС — мегакарицитоз сосудов микроциркуляторного русла легких, который был обнаружен в 96,1%, тогда как гиалиновые мембраны встретились всего в 62,3% случаев [23]. При септическом и других видах шока мегакарицитоз развивается в результате резкого повышения продукции мегакарицитов

в костном мозге за счет активации тромбоцитарного звена гемостаза и, можно полагать, ассоциирован в первую очередь с ДВС-синдромом. Мегакариоциты «застревают» в капиллярах альвеолярной стенки из-за своего большого размера, то есть по существу развивается «мегакариоцитарная эмболия». Следует подчеркнуть, что в норме мегакариоциты в легких практически не встречаются, а при ОРДС хорошо выявляются в микроциркуляторном русле при окраске гематоксилином и эозином.

В хронической стадии, которая по понятным причинам редко становится предметом исследования патоморфологов, преобладают признаки обратного развития. Наблюдается организация пневмонического экссудата с участками карнификации, уплотнение и фрагментация гиалиновых мембран, формирование интерстициального фиброза легкого. ОРДС — причина развития тяжелой дыхательной недостаточности, которая максимально выражена при острой и подострой стадии процесса. В этот период больные, как правило, находятся на ИВЛ. Поэтому пневмония, развивающаяся в большинстве случаев подострой фазы ОРДС, имеет сложный генез, который определяется патофизиологическими механизмами, связанными как с дистресс-синдромом, так и с длительной ИВЛ, т.е. является вентилятор-ассоциированной [12].

Для понимания патогенеза и динамики морфологических изменений в легких при НП_{ИВЛ} необходимо учитывать, что при длительной ИВЛ нарушается дренажная функция дыхательных путей, истощается система сурфактанта, изменяются вентиляторно-перфузионные и фильтрационно-абсорбционные соотношения. В результате подобных изменений образуются ателектазы и снижается эластичность легких. Применение ИВЛ может привести к развитию баротравмы, волюмотравмы, ателектотравмы, биотравмы, острого повреждения легких, а 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 в условиях длительной ИВЛ дистрофии, некроза и слипания альвеолоцитов I типа, очаговых ателектазов, дистелектазов, диффузно-очаговых альвеолитов, бронхиолитов и НП_{ИВЛ}.

Повреждения легких при ИВЛ связано с четырьмя основными факторами немикробного генеза [18; 80; 85].

1. Длительное поддержание высокого давления в дыхательных путях приводит к возрастанию транспульмонального давления и избыточному растяжению альвеол.
2. Циклическое и многократно повторяющееся раскрытие и спадение альвеол приводит к так называемому напряжению сдвига (shear-stress). Чрезмерное растяжение, перераздувание альвеол и длительное напряжение сдвига приводят к активации нейтрофилов, макрофагов и других клеток, а также выделению провоспалительных цитокинов, способствующих развитию воспаления.
3. Повреждения эпителиальной выстилки и эндотелия (эндотелиальная дисфункция и деструкция) способствуют повышению сосудистой проницаемости, прогрессирующему выходу богатой белком жидкости в просветы альвеол, избыточному поступлению медиаторов воспаления в общий кровоток и развитию синдрома системного воспалительного ответа.
4. Важной составляющей патогенеза легочных повреждений при ИВЛ являются деструкция сурфактанта и развитие резорбционных ателектазов.

Важным звеном патогенеза НП_{ИВЛ}, помимо вышеописанных повреждений ткани легких, являются снижение мукоцилиарного клиренса и нарушение дренажной функции бронхов вследствие подавления секреции бронхиальных желез и развития некротически-язвенного НТ_{ИВЛ}. Кроме того, десквамации бронхиального эпителия может способствовать пролонгированное воздействие недостаточно увлажненной газовой смеси, применяемой при ИВЛ. Длительное пребывание в дыхательных путях интубационной или трахеостомической трубки приводит к развитию ларинготрахеобронхитов, пролежней

трахеи и эрозивных кровотечений [18]. Воспалительные изменения трахеобронхиального дерева (НТ_{ИВЛ}) и легких (НП_{ИВЛ}) считаются наиболее частыми и грозными осложнениями ИВЛ. НТ выявляются у 35–40% пациентов с ИВЛ. Примечательно, что частота их развития значительно выше у больных, находящихся в коме. Более чем у половины пациентов НТ_{ИВЛ} выявляется через 2–3 дня применения ИВЛ.

Принципиальным является подразделение аэробных грамотрицательных возбудителей НП на две группы в зависимости от степени повреждения легочной ткани [75]. В первую группу входят возбудители некротизирующей пневмонии с быстрой кавитацией, образованием микроабсцессов, внедрением в стенки сосудов и кровоизлияниями (например, *Pseudomonas aeruginosa*). Вторая группа возбудителей НП представлена грамотрицательными бактериями с невыраженным некротизирующим поражением легочной ткани (например, *Serratia marcescens*). При этом в целом в качестве наиболее частых этиологических факторов НП среди грамотрицательных возбудителей этой группы чаще всего выступают *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter spp.* Возбудители НП обладают молекулярными факторами, способствующими их распространению в легких (капсулярные полисахариды, антифагоцитарные факторы, пили и флагеллы), а также повреждению легочной ткани и гематогенной диссеминации (экзотоксины, включая систему секреции 3-го типа, липополисахарид, цитотоксины, факторы иммуносупрессии). В этой связи возможно развитие системных проявлений инфекции — сепсиса и септического шока.

Enterobacter spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*), *Staphylococcus aureus* (MSSA и MRSA) относятся к особой группе возбудителей НП_{ИВЛ}, которые могут быть выделены из респираторного секрета (трахеального аспирата). Однако далеко не всегда имеется зависимость между колонизацией аспирата MSSA и MRSA и возникновением пневмонии. С другой стороны, указанные выше возбудители могут быть причиной внебольничной пневмонии у больных гриппом [75]. *Legionellae spp.* — менее частый возбудитель НП. Такие НП обычно встречаются у группы

пациентов и могут возникать в виде вспышки легионеллезной инфекции. НП, вызываемые вирусами (Influenza A virus, RSV, HPIV-3, HMPV), отличаются передачей возбудителя от человека к человеку. Легионеллы, анаэробы, вирусы и грибы относятся к редким возбудителям НП_{ИВЛ}. НП и НП_{ИВЛ}, при которых выявляется микотическое поражение легких, возникают у больных на фоне иммунодефицитных состояний различной этиологии. Кроме того, следует учитывать возможность развития вирусного (HSV-1) пневмонита у интубированных больных, получавших антибиотикотерапию в течение 2 недель и более [75].

Следует выделять бронхопневмонии, обусловленные нарушением дренажной функции бронхов у больных с травмами или расстройствами кровообращения головного мозга. В этих случаях процесс начинается с бронхов, стенки которых отечны, полнокровны, эпителий при этом с признаками десквамации. При так называемых центральных пневмониях воспалительные изменения в легких развиваются уже через сутки после черепно-мозговой травмы. После перенесенного критического или терминального состояния пневмония возникает обычно на 3–4-е сутки. У больных, погибших на 4–5-е сутки после обширных операций или травм, при микроскопическом изучении аутопсийного материала в легких обнаруживаются нодулярные и сливные фокусы полисегментарной пневмонии. Во всех этих случаях могут выявляться морфологические признаки аспирации.

На экспериментальных моделях ИВЛ было показано, что ранние морфологические изменения в легких представлены микроочаговым альвеолитом с распространением экссудата на альвеолярные ходы и респираторные бронхиолы и очаговым бронхиолитом. Последующие изменения отражают динамику острого экссудативного воспаления с возрастанием степени повреждения альвеол, бронхиол, межальвеолярных перегородок и стенок сосудов. При двухчасовой ИВЛ в легких были выявлены деформация бронхов со сращиванием их эпителия, интерстициальный и альвеолярный отек, повышение проницаемости сосудов, кровоизлияния, ателектазы, дистелектазы, очаговая острая эмфизема, а также нейтрофильный

микроочаговый альвеолит. Для бронхиолита и дистального бронхита характерно накопление нейтрофилов в просветах бронхиол и бронхов, сочетающееся с повреждением их стенок, десквамацией эпителия и образованием слизисто-гнойного экссудата. В дальнейшем бронхопневмония приобретает характер сливной, крупноочаговой и возникают условия для абсцедирования [4].

Все вышеперечисленные процессы являются благодатной почвой, на которой и развивается НП. Так, на материале ранних вскрытий 83 больных, находившихся на ИВЛ, бронхопневмония выявлена у 43 (52%) [184]. При этом у большинства умерших пациентов она носила выраженный характер: у 23 имелись сливные очаги, у 6 — абсцессы легкого. Пневмонические очаги располагались преимущественно в наиболее вентилируемых сегментах легких. В двух третях наблюдений имелись положительные бактериологические пробы, в 53% из них выявлены грамотрицательные бактерии, а в 28% — полимикробные ассоциации.

При выявлении во время аутопсии микроабсцессов легких при НП следует обратить внимание на роль аспирации и/или регургитации в бронхи пищевых масс, что могло произойти еще до проведения ИВЛ. При микроскопическом исследовании следует обратить внимание на выявление фрагментов аспирированного материала в респираторных отделах легких. Также следует обратить особое внимание на место аспирационной пневмонии среди НП, не только ассоциированных с ИВЛ и оперативными вмешательствами, но и без применения ИВЛ. Это касается большой группы НП у неврологических больных, особенно при цереброваскулярных болезнях.

Особенности патологоанатомических изменений легких при НП различной этиологии. Макроскопические и микроскопические изменения легких при НП имеют определенные отличия в зависимости от этиологического фактора, особенностей патогенеза и клинических проявлений [107; 119; 215].

Pseudomonas aeruginosa продуцируют мощные экзотоксины (протеазы и эластазы), вызывающие выраженную деструкцию ткани, эндотоксины и другие факторы патогенности и вирулентности. Пневмония, вызванная *P. aeruginosa*, имеет особые

черты при возникновении во внебольничных и госпитальных условиях, а также у интубированных больных (НП_{ИВЛ}). Основными диагностическими признаками синегнойной НП на секции являются кровоизлияния, некрозы и формирование абсцессов, что может быть классифицировано как острое, преимущественно некротизирующее воспаление с геморрагическим компонентом.

Клинико-морфологические проявления синегнойной инфекции подразделяют на варианты [215]. Первый вариант НП, вызванной *P. aeruginosa*, наблюдается у больных при критических состояниях. В условиях ИВЛ у таких больных вследствие действия ингаляционного и аспирационного механизма (см. «Патогенез нозокомиальной пневмонии») развиваются бронхит, бронхиолит, сливная бронхопневмония, в последующем приобретающая характерные для *P. aeruginosa* морфологические признаки. Развитию пневмонии может предшествовать орофарингеальная колонизация *P. aeruginosa*, однако при НП_{ИВЛ} может быть прямая инокуляция возбудителя в нижние отделы респираторного тракта. Последовательно происходит разрушение эпителиальной выстилки бронхов и бронхиол вплоть до полного разрушения стенки под влиянием протеаз, вырабатываемых возбудителями, а также высвобождающихся при разрушении нейтрофильных гранулоцитов.

Гематогенный путь попадания *P. aeruginosa* в легкие наблюдается при НП у больных с ожоговой травмой, а также при различных иммунодефицитных состояниях, в том числе и у онкологических больных, в частности при острых лейкозах. У этих больных пневмония, вызванная *P. aeruginosa*, встречается почти в 20 раз чаще, чем у больных с солидными злокачественными новообразованиями [215]. Большинство пациентов с кистозным фиброзом погибают от легочной недостаточности, развивающейся вторично в связи с персистирующей инфекцией *P. aeruginosa*. При этом важным фактором патогенеза синегнойной пневмонии является эндобронхиальная колонизация инфекта.

P. aeruginosa обладают способностью плотно прилипать к эпителиальным клеткам и бронхиальному муцину. Продуктируемый ими эндотоксин при попадании в кровоток при-

водит к возникновению системной воспалительной реакции и сепсиса. Мукоидный полисахарид алгинат, вырабатываемый *P. aeruginosa*, образует слизистые биопленки, которые защищают бактерии от АБП, макрофагов и антител. Также вырабатываются другие инвазивные факторы вирулентности (флагеллы; пили IV типа, участвующие в образовании БП; III тип секреторной системы; множественные токсины и ферменты), определяющие особенности морфологических изменений при синегнойной пневмонии, поскольку они влияют на обменные процессы в клетках, синтез белков, сурфактантную систему, повреждают белки внеклеточного матрикса, мембраны эритроцитов, эндотелиоцитов, повышают проницаемость сосудов, что приводит к кровоизлияниям [55; 108; 194].

При изучении аутопсийного материала нами было установлено, что *P. aeruginosa* является наиболее частым возбудителем пневмонии и сепсиса у больных, погибших от ожогов. В респираторных отделах легких при гематогенной диссеминации *P. aeruginosa* возникают мелкие очаги кровоизлияний и некроза. В процессе своей жизнедеятельности *P. aeruginosa* продуцирует различные пигменты (сине-зеленый, коричневый, красный, зеленовато-желтый), что придает своеобразие внешнему виду очагов воспаления на вскрытии. Кроме того, *P. aeruginosa* также синтезирует триметиламин, имеющий запах цветов жасмина.

Разнообразная макроскопическая картина легких при синегнойной НП условно может быть представлена двумя разновидностями [215]. Для первой характерно наличие расположенных преимущественно в субплевральной паренхиме легких фокальных нодулярных, геморрагических поражений, не имеющих четких границ. При последующем микроскопическом исследовании эти очаги также напоминают кровоизлияния в легких неинфекционной природы. Однако выявление в центре очаговых кровоизлияний мелких сосудов с некрозом стенки и обилием грамотрицательных микроорганизмов, а также некрозов альвеолярных перегородок, доказывает инфекционную природу НП.

Вторая разновидность представлена на вскрытии очагами некротизирующего воспаления различных размеров и формы,

с нечеткими границами. По внешнему виду их нередко сравнивают с цветами ириса или лилии (*fleur-de-lis*). Они имеют вид мелких геморрагических уплотнений, иногда с серовато-желтоватыми участками некроза в центре. Также выявляются более плотные темно-серые или коричневатые участки некроза с приподнятыми краями и узким темно-красным ободком.

При гистологическом исследовании патологоанатом может также обнаружить разные варианты изменений в зависимости от степени нейтрофильной инфильтрации и вида некроза легочной паренхимы. Так, обычно выявляются кровоизлияния и эозинофильные очаги коагуляционного некроза, в которых определяются контуры погибших структур и обилие возбудителей. Количество клеток воспаления, как правило, небольшое вследствие ингибирующего эффекта факторов вирулентности *P. aeruginosa* на процессы фагоцитоза. Демаркационное воспаление обычно выражено слабо, в просветах окружающих альвеол видны макрофаги, нейтрофилы, нити фибрина, а также серозно-лейкоцитарный экссудат с многочисленными бактериями. Другие очаговые поражения при НП *P. aeruginosa* характеризуются более выраженной инфильтрацией полинуклеарами. Вокруг участков некроза отмечается зона с полнокровными сосудами и кровоизлияниями. Вследствие наличия нейтрофилов происходит деструкция ткани с колликвационным некрозом и гнойным расплавлением с последующим абсцедированием. При окраске гематоксилином и эозином выявляется характерный признак — легкая базофилия и как бы «заштрихованность» межальвеолярных перегородок, стенок мелких артерий и вен, а при окраске по Граму (лучше проводить в модификации Броуна—Хоппса) в них, особенно в адвентиции, обнаруживается изобилие *P. aeruginosa*, при этом клеточная реакция выражена слабо [215].

Продуцируемые *P. aeruginosa* токсины приводят к некрозу не только стенок альвеол, мелких бронхов, но и кровеносных сосудов и к развитию тромбозов, тромбоэмболий, кровоизлияний и геморрагических некрозов — септических инфарктов легких. Бактериальный васкулит при синегнойной НП играет первостепенную роль в диссеминации и генерализации процесса, что объясняет частоту септических

осложнений и развития ДВС-синдрома в условиях эндотоксинемии.

Под влиянием факторов вирулентности *P. aeruginosa* происходит повреждение клеток, базальных мембран и структур соединительной ткани, а также угнетение процессов фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета. Эти факторы лежат в основе хронизации воспаления, возникновения бронхоэктазов и пневмосклероза. Примерно в половине наблюдений НП, вызванной *P. aeruginosa*, на вскрытии отмечается серозный, серозно-геморрагический или фибринозно-гнойный плеврит. Могут быть также обнаружены изменения в других органах, связанные с септическими проявлениями. Особое внимание на вскрытии следует уделить выявлению хронических воспалительных изменений в верхних дыхательных путях, придаточных полостях носа, среднем ухе, а также в мочеполовом тракте, что может быть полезным для понимания патогенеза НП, вызванной *P. aeruginosa*, и ее осложнений в каждом конкретном наблюдении. Дифференциальный диагноз следует проводить с другими фульминантными некротизирующими пневмониями (стафилококковыми, клебсиеллезными, а также колибациллярными).

НП, вызванные различными штаммами *K. pneumoniae*, по-видимому, характеризуются относительно одинаковыми клинико-анатомическими проявлениями у пациентов с различными первоначальными причинами смерти. В частности, такие грамотрицательные бактерии, как *K. pneumoniae*, являются частыми возбудителями НП после кардиохирургических вмешательств, в том числе при использовании экстракорпорального кровообращения [185]. Наряду с нозокомиальным поражением респираторного тракта *K. pneumoniae* может инфицировать мочеполовые пути, поступать в кровоток при катетеризации сосудов. Для патологоанатома это является указанием на необходимость выяснения роли источника инфицирования в наблюдениях клебсиеллезного сепсиса.

В отличие от внебольничной пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*, которая является классической фридлендеровской пневмонией и которую следует рассматривать наряду с пневмококковой пневмонией как вариант истинно крупоз-

ной пневмонии, НП той же этиологии, как правило, не бывает лobarной или субlobарной и относится к очаговым пневмониям. При этом она так же имеет тенденцию к консолидации и хронизации с организацией фибринозного экссудата по типу карнификации, что проявляется формированием характерных внутриальвеолярных фиброзных структур, которые принято называть тельцами Массона. Известно, что внебольничная и нозокомиальная пневмонии, вызванные *K. pneumoniae*, часто развиваются у ослабленных больных с нарушениями питания, а также у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом. В группу риска НП, вызванной *K. pneumoniae*, входят и больные ХОБЛ, сахарным диабетом, циррозом печени, а также получающие иммуносупрессивную терапию. Патогенез таких НП обычно связан с ингаляцией микрофлоры и аспирацией.

При макроскопическом исследовании легких больных, погибших от клебсиеллезной НП, определяются крупные округлой формы очаги поражения, локализующиеся преимущественно в задних отделах. В других отделах легких отмечаются более мелкие участки поражения. Сливающиеся очаги распространяются на междолевую борозду и соседнюю долю. Эта особенность фридлендеровской пневмонии с изменением контура междолевой борозды может быть обнаружена прижизненно на основании рентгенографического исследования. Очаги пневмонии на ощупь плотной консистенции, серого или серовато-розового цвета и слегка зернистого вида на разрезе. Наряду с этим обычно наблюдаются участки некроза клиновидной формы, основание которых обращено к плевре. Характерные признаки — кровоизлияния и абсцедирование.

Кроме того, выявляемым на вскрытии диагностическим признаком пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*, является стекание с поверхности разреза очагов в легких слизистогноевидной розовой, кровянистой (или с ржавым оттенком) жидкости, имеющей запах пригорелого мяса. *K. pneumoniae* продуцируют капсулярные полисахариды, придающие слизистую, клеевидную консистенцию экссудату и вязкий, желатинозный вид мокроте. Такой вид мокроты и респираторного секрета (трахеального аспирата) позволяет предположить клебсиеллезную НП_{ИВЛ} при жизни больного, а при

изучении мазков выявить обилие грамотрицательных палочек *K. pneumoniae*.

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 соединительно-тканых перегородок. В участках поражения всегда выявляется большое количество палочек *K. pneumoniae*, располагающихся попарно или короткими цепочками, в том числе и имеющих полисахаридные капсулы. В центральных отделах пневмонических очагов большая часть палочек фагоцитирована. На периферии очагов бактерии лежат в основном свободно, местами полностью заполняя просветы альвеол. Кроме того, по периферии обычно имеется зона альвеол, полностью или частично заполненных густым серозным экссудатом с наличием небольшого количества возбудителей. В окружающей ткани могут встречаться инфаркты различных размеров с четко выраженным демаркационным воспалением. В кровеносных сосудах нередко отмечаются тромбы. При длительном течении процесса наблюдаются лимфангиты и лимфадениты. В просвете лимфатических сосудов, помимо лейкоцитов, выявляется обилие *K. pneumoniae*. Характер воспаления всегда гнойно-деструктивный, с выраженной тенденцией к некрозу и кавитации с последующим формированием острых абсцессов (реже гангрены) и хронизацией процесса.

Для НП, вызываемой *Escherichia coli*, ключевым фактором патогенеза является гематогенное распространение возбудителя из желудочно-кишечного тракта и мочевыводящих путей. Как правило, эта пневмония чаще встречается у пожилых и старых людей, однако сегодня она заняла одно из ведущих мест среди НП_{ивл}. Для патологоанатома наиболее точным доказательством колибациллярной этиологии НП является именно прижизненная идентификация возбудителя. Тем более что выявление прижизненной бактериемии при инфицировании *Escherichia coli* является плохим прогностическим признаком. Патоморфологические изменения легких имеют обычно четкие диагностические признаки — это мелкоочаговая

двусторонняя, преимущественно нижнедолевая пневмония с поражением мелких бронхов и бронхиол. Очаги множественные и рассеянные в легочной ткани, редко наблюдаются более крупные сливные очаги. 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, за исключением участков некротизирующего воспаления, где имеется значительное превалирование полинуклеаров и наблюдается тенденция к абсцедированию.

Пневмонии, вызываемые *Acinetobacter spp.*, в настоящее время становятся все более частыми среди других НП и особенно среди НП_{ИВЛ}. Характерная среда обитания *Acinetobacter spp.* — ОРИТ. Из трех основных видов возбудителя самым частым и самым вирулентным является *Acinetobacter baumannii*, для которого более характерны неблагоприятные исходы и высокая частота резистентности к АБП. Грамотрицательные коккобациллы накапливаются в больничных помещениях в сухой среде и обладают широким спектром резистентности к антибактериальным препаратам. Необходима быстрая идентификация возбудителя (применение ПЦР-исследования, гибридизации *in situ*, масс-спектрометрии) для предупреждения вспышки НП [47; 124]. Наряду с аэрогенным путем инфицирования необходимо учитывать возможность гематогенного поступления возбудителей в легкие, при этом нельзя полностью исключить, что возникающая у больных бактериемия может быть связана с колонизацией *Acinetobacter baumannii* области центрального венозного катетера.

Патогенез пневмоний, обусловленных *Haemophilus influenzae*, связан исключительно с аэрогенным (аспирационным) путем распространения инфекции. Факторами риска являются ХОБЛ, вирусные инфекции и ВИЧ-инфекция. *H. influenzae* колонизируют слизистую оболочку верхних дыхательных путей, повреждают реснитчатый аппарат, блокируют продукцию IgA. *H. influenzae* — относительно редкие возбудители НП; чаще при их выявлении речь идет о так называемых ранних НП_{ИВЛ} (early-onset VAP).

С большей частотой они выявляются при внебольничной пневмонии в детском возрасте. Очаги НП, вызванной *H. influenzae*, имеют небольшие размеры, локализуются бронхоцентрически, преимущественно в задних отделах легких, сероватого цвета на разрезе. Не исключается сегментарная или лobarная консолидация и развитие фибринозного плеврита. 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 наблюдается зона серозного воспаления с большим количеством свободно лежащих бактерий.

Также к редким возбудителям НП относится *Legionella pneumophila*. Легионеллы выявляются в 1–8% наблюдений так называемых пневмоний неясной этиологии. Обычно поражается несколько долей, развивается сначала мелкоочаговая, а затем сливная пневмония, напоминающая крупозную (пневмококковую). На разрезе фокусы поражения сероватые, серовато-красноватые, с ржавым оттенком. Нередко отмечаются 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, в гиалиновых мембранах, так и внутри клеток, преимущественно в макрофагах. Исследование пяти летальных случаев эпидемической вспышки легионеллезной пневмонии в Верхней Пышме Свердловской области (летом 2007 г.) позволяет нам считать, что спорадические случаи этой инфекции могут быть не диагностированы (этиологически не верифицированы).

L. micdadei, возбудитель НП у больных с иммунодефицитными состояниями, обладает слабой кислотоустойчивостью, что требует применения специальных методов окраски. В большинстве бактерий имеются жировые вакуоли, выявляемые при окраске суданом черным. По периферии очагов воспаления легионеллы встречаются гораздо реже. Возбудители легионеллезной пневмонии обладают способностью выживать и размножаться в макрофагах, быть устойчивыми к АБП, что обусловлено факторами вирулентности, влияющими угнетающе на продукцию супероксидов и образование фаголизосом [171; 198].

НП, вызванная *Staphylococcus aureus*, по патогенезу подразделяется на две разновидности: с гематогенным и аэрогенным путями диссеминации возбудителя в легких. Летальность составляет 25–30%. Часто осложняет течение гриппа, а также наблюдается при иммунодефицитах и кистозном фиброзе. Осложнения (бактериемия, абсцедирование, эмпиема плевры) возникают у 80% больных.

Гематогенный путь наблюдается при гнойных поражениях мягких тканей, осложнениях катетеризации и внутривенных манипуляций, гемодиализа, а также бактериального эндокардита правых отделов сердца и практически является проявлением стафилококкового сепсиса или синдромом токсического шока.

В наибольшей степени в процесс вовлекаются субплевральные отделы нижних долей легких, где в норме имеется более интенсивное кровоснабжение. Очаги поражения при гематогенной диссеминации представлены абсцедирующей инфаркт-пневмонией, имеют вид желтоватых, желтовато-зеленоватых гнойных очагов клиновидной формы, основание которых расположено под плеврой, а в вершине часто определяется септический тромбоэмбол. Кроме того, округлой формы очаги некротизирующей стафилококковой пневмонии, подвергающиеся гнойному расплавлению с формированием абсцессов могут быть рассеяны в легочной паренхиме.

Аэрогенный путь распространения *S. aureus* наблюдается при пневмонии, осложняющей вирусные инфекции, и при НП_{ИВЛ}. На вскрытии определяются очаги бронхопневмонии,

сочетающиеся с обширными кровоизлияниями, некротическим бронхитом, гнойным расплавлением прилежащей легочной паренхимы, абсцедированием и бронхогенной диссеминацией процесса.

Микроскопическая картина стафилококковой пневмонии зависит от стадии заболевания. На ранних стадиях в просветах бронхов и альвеолярных ходов выявляется серозный или серозно-геморрагический экссудат, в котором имеется большое количество стафилококков. В последующем пневмонические очаги приобретают характерную зональность: центральная часть представлена некрозом стенки бронхиолы со скоплением стафилококков, вокруг определяется зона лейкоцитарной инфильтрации, а по периферии располагаются альвеолы, содержащие серозный или фибринозный экссудат. Для стафилококковой пневмонии весьма характерно развитие фибринозно-гнойного или гнойного плеврита и пневматоцеле (вплоть до буллезной эмфиземы). Интерстициальная эмфизема может возникнуть в связи с поступлением воздуха в межуточную ткань по типу клапанного механизма при деструкции бронха. Следует подчеркнуть, что стафилококк хорошо выявляется в зоне гнойно-некротических фокусов при гистобактериоскопии при окраске гематоксилином и эозином в виде скоплений базофильных сферических структур, что желательнo подтвердить при окраске по Граму в модификации Броуна—Хоппса и/или применив микробиологические методы. Дифференциальный диагноз проводится с пневмонией, вызванной *Pseudomonas*, грибами и микобактериями.

Большое значение имеет определение штамма *S. aureus* в зависимости от его чувствительности к метициллину (MSSA vs MRSA), что стало возможным при использовании ПЦР для исследования БАЛ [121]. Также ПЦР-исследование используется для идентификации PVL-*S. aureus*, наиболее вирулентного штамма MRSA, продуцирующего лейкоцидин (Panton-Valentine leucocudin) — цитотоксин, повреждающий лейкоциты, образуя поры в их клеточной мембране. НП_{ИВЛ}, вызванная PVL-*S. aureus*, осложняет ОРДС с частым исходом в сепсис и образованием множественных септических эмбо-

лов. При внебольничной пневмонии, вызванной PVL-*S. aureus*, страдают молодые пациенты с летальностью до 75%, несмотря на интенсивное лечение АБП.

При ранней НП (early-onset VAP), вызванной *Streptococcus 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 отграниченны, на разрезе сероватого или беловатого цвета. При гистологическом исследовании в участках некроза выявляется большое количество стрептококков, которые, надо отметить, весьма нестойки, и результаты гистобактериоскопии нередко могут быть отрицательными. В ткани легких, окружающей очаги некроза, имеются признаки фибринозного воспаления, по периферии пневмонического очага в альвеолах наблюдается серозный и/или серозно-лейкоцитарный экссудат. В этих участках микроорганизмы, как правило, не обнаруживаются.

Наряду с вышеописанными изменениями при стрептококковом поражении легких могут отмечаться менее выраженные признаки некроза респираторных отделов, в то время как повреждения бронхов отличаются своей значительностью. При этом наблюдается некроз всей толщи стенки бронхов по типу гнойно-некротического панбронхита, вследствие чего они имеют вид каналов 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. Пораженные бронхи и альвеолы заполнены нейтрофильным экссудатом, в последующем лейкоциты подвергаются некрозу и экссудат превращается в бесструктурную массу, содержащую обломки ядер. Следует подчеркнуть, что большинство штаммов *Streptococcus pneumoniae* гораздо чаще вызывают лобарную (истинно крупозную) пневмонию, которая, по данным различных авторов, составляет до 50% внебольничных пневмоний.

НП, вызываемая грибами, ранее встречались редко, в частности при инфицировании легких возбудителями *Candida* и *Aspergillus*. Однако заметно учатившееся сегодня выявление на секционном материале микотической пневмонии является четким показателем тяжелого иммунодефицитного состояния, на фоне которого она развилась. При этом в первую очередь следует отметить категорию больных, находящихся в терминальной стадии ВИЧ-инфекции.

Патоморфологическая диагностика основана на выявлении возбудителя в тканях [30]. Молодые формы грибов *Candida* размером 2–5 мкм имеют округлую или овальную форму, иногда отмечается их почкование и образование нитей псевдомицелия. Они окрашиваются анилиновыми красителями, а зрелые и отмирающие формы являются грамотрицательными. Также их можно обнаружить 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 грамотрицательны, но окрашиваются гематоксилином. При ШИК-реакции отмечается слабое окрашивание молодых форм грибов. За последние годы в нашей практике на секции были диагностированы наблюдения мукомикоза с поражением легких и средостения.

Первоначально в легких по периферии структур гриба отмечается накопление нейтрофилов, макрофагов и серозной жидкости. Часть микроорганизмов фагоцитированы. 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. Следует подчеркнуть, что клеточная реакция туберкулоидного типа на грибковую инфекцию заставляет проводить дифференциальную диагностику с микобактериальными инфекциями, в первую очередь с туберкулезом, что в части случаев может представлять весьма существенные трудности.

Исходы и осложнения НП не имеют существенных отличий от других пневмоний, они складываются из легочных и внелегочных изменений. Определенная специфика обусловлена этиологическим фактором и устойчивостью возбудителей к АБП. В этой связи важное значение имеет феномен так называемой неразрешающейся пневмонии, для которой характерна хронизация морфологических изменений в легких.

После длительной ИВЛ с высокими концентрациями 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 гистархитектоника респираторной ткани. Эти изменения имеют неспецифический характер и сходны с хронически текущими интерстициальными пневмониями, включая идиопатические интерстициальные пневмонии, в том числе идиопатический фиброзирующий альвеолит [145].

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.

Важной задачей патологоанатома на секции в случаях нераспознанной при жизни НП или ее гипердиагностики является проведение клинико-патологоанатомических сопоставлений с обязательным учетом результатов прижизненного лучевого исследования. Выявление инфильтративных изменений в легких у больных, находящихся на ИВЛ, отражает не только возможность развития и наличия НП_{ИВЛ}, но и других поражений. Обнаруженные при рентгенологическом исследовании поражения («инфильтраты») могут наблюдаться при ОРДС, легочной эмболии или инфарктах, кровоизлияниях в легких, застойной сердечной недостаточности, интерстициальных болезнях легких, первичных и вторичных опухолевых поражениях и др.

Выявление очагов ранней НП на вскрытии необходимо проводить с должной тщательностью. Начальные изменения далеко не всегда видны на разрезе легочной ткани, что требует взятия достаточного количества кусочков для гистологического исследования. При увеличении размеров очаги НП становятся заметными при макроскопическом исследовании с использованием лупы: они множественные, преимущественно мелкие, диаметром 5 мм, располагаются на фоне более светлых участков непораженной паренхимы легкого. При надавливании с поверхности разреза ткани легкого может выделяться мутное содержимое. Относительно полезным приемом для выявления на вскрытии очага пневмонии является проба с погружением кусочка из подозрительного участка (размером 2–3 мм!) в воду, где он тонет, что свидетельствует в пользу возможной пневмонии.

Необходимо до вскрытия ознакомиться с результатами прижизненного бактериологического и бактериоскопического исследования мокроты, трахеального аспирата, материала ЗЩ, а также гемокультуры. Весьма важным является проведение бактериоскопического исследования во время аутопсии. Взятие материала для такого исследования целесообразнее осуществлять самому прозектору или его помощнику. Для этого необходимо сделать несколько мазков (а лучше отпечатков) с поверхности разреза различных участков легкого. При взятии кусочков для бактериологического и вирусологического исследований необходимо соблюдать правила стерильности. Следует учитывать, что об информативности посмертного бактериологического исследования можно судить только при проведении ранних вскрытий. Полученные мазки, фиксированные нагреванием в метиловом спирте или смеси Никифорова, окрашивают 1–2% раствором метиленового синего, а также по Граму и по Романовскому—Гимзе. Оценивают клеточный состав экссудата, устанавливают наличие или отсутствие грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, а также фагоцитоз микроорганизмов.

Кусочки тканей, предназначенные для гистологического исследования, следует фиксировать параллельно в нейтральном формалине, жидкости Карнуа и в 96% этиловом спирте. При

необходимости возможно хранение взятых во время вскрытия кусочков органов и тканей в свежемороженом состоянии, поместив их для этого в жидкий азот. При отсутствии последнего или условий для хранения в нем материала образцы тканей можно поместить в морозильную камеру холодильника и хранить там до времени изготовления срезов на криостате. Вырезанные после фиксации кусочки заливаются в парафин, и дальнейшая гистологическая обработка производится в основном на парафиновых срезах.

Для получения общего представления о характере обнаруживаемых гистологических изменений и выявления наиболее значительных скоплений микробных возбудителей в тканях парафиновые срезы, изготовленные из фиксированных в формалине, жидкости Карнуа или спирте кусочков органов и тканей, окрашиваются гематоксилином-эозином. При более детальном исследовании микрофлоры срезы следует окрашивать азури-П-эозином или по Граму (лучше в модификации Броуна-Хоппса) и обрабатывать с помощью ШИК-реакции. Использование этих методов позволяет наиболее полно выявить имеющуюся в тканях микрофлору, а нередко установить ориентировочно и ее видовой состав (стафилококки, стрептококки, большинство грибов) или хотя бы ее групповую принадлежность (энтеробактерии). Большинство бактерий и некоторые грибы (например, *Candidae*) также хорошо выявляются при окраске метиловым зеленым — пиронином, используемой с целью выявления плазматических клеток (по Унне—Папенгейму) или РНК (по Браше). Кроме того, бактерии могут быть выявлены в тканях с помощью методики их импрегнации серебром по Левадити или по Гримелиусу.

Применение иммуноморфологических методов обнаружения возбудителей сепсиса в органах и тканях с использованием люминесцирующих противомикробных сывороток позволяет не только выявить в тканях инфекции, но и точно установить их вид. Такие исследования удается проводить в парафиновых срезах, однако лучшие результаты получают при обработке свежемороженных криостатных срезов. В случае ранних вскрытий (через 30–60 мин после констатации смерти) гистобактериоскопические исследования могут

быть произведены с помощью полутонких срезов и последующей электронной микроскопии.

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 при наличии достаточных оснований считает ее непосредственной причиной смерти [26].

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. При этом морфологические изменения в легких, характерные для НП, в условиях АБТ могут быть выражены слабо.

На вскрытии больных, погибших от острой гипоксемической дыхательной недостаточности, необходимо проведение дифференциальной диагностики таких состояний, как ОРДС, острый кардиогенный отек легких, двусторонняя аспирационная пневмония, лobarные ателектазы обеих нижних долей легких, выраженные односторонние нижнедолевые ателектазы при введении вазодилататоров, пневмоторакс, диффузные альвеолярные кровоизлияния, массивная ТЭЛА и др.

Кроме того, непосредственной причиной смерти могут стать смертельные осложнения самой НП, в том числе септические. Известно, что общий уровень летальности от различных осложнений НП_{ИВЛ} колеблется примерно от 25 до 50%, в то время как сама НП_{ИВЛ} является непосредственной причиной смерти в 20–30% случаев. Логика клинико-патологоанатомических сопоставлений в большинстве наблюдений НП_{ИВЛ} не позволяет определить ее как первоначальную причину смерти, за крайне редким исключением не диагностированных при

жизни пневмоний, сыгравших основную роль в летальном исходе.

В то же время для большой группы больных с НП, развившейся в клинике или диспансере на фоне тяжелого психосоматического статуса, решающее значение поражений легких в танатогенезе позволяет рассматривать в части случаев такую НП как первоначальную причину смерти. При этом следует учитывать тяжесть органических поражений ЦНС, возможность развития аспирации при нарушении функции глотания центрального генеза и целый ряд прочих факторов. Не следует увеличивать смертность от НП, которые по своей природе являются вторичными и, как правило, составляют рубрику «осложнения в структуре диагноза». Мы полагаем, что ситуацию в определенной мере проясняют клинические рекомендации, изданные под эгидой Российского общества патологоанатомов и Российского респираторного общества в 2015 г. [29].

Диагностика нозокомиальной пневмонии

*И.Б. Заболотских, Б.Р. Гельфанд, Р.С. Козлов, А.В. Дехнич,
А.И. Ярошецкий, Г.М. Галстян, Р.Е. Лахин, Д.Н. Проценко,
В.А. Новиков, В.А. Руднов, К.Н. Золотухин, С.Н. Авдеев,
А.И. Грицан, И.В. Нехаев*

При подозрении на НП все пациенты должны подвергаться определенному клиническому обследованию. Оно включает в себя изучение истории заболевания, учет специфических клинических ситуаций, предполагающих большую вероятность конкретных возбудителей заболевания (см. раздел «Этиология НП»), физикальное обследование. У всех пациентов необходимо определение газов в артериальной крови и/или проведение пульсоксиметрии с оценкой сатурации SaO_2). Целесообразно использовать объективную шкалу диагностики пневмонии, представленную в *табл. 8*.

Несмотря на умеренную диагностическую эффективность шкалы CPIS (чувствительность — 65%, специфичность — 64%, комбинированное отношение шансов — 4,85 и площадь под характеристической кривой — 0,748), считается, что она все еще может быть полезна в диагностике пневмонии на фоне ИВЛ [190]. У больных с оценкой по шкале CPIS более 6 баллов можно предположить наличие НП.

В 2008 г. Centers for Disease Control and Prevention впервые опубликовали общепринятые в настоящее время диагностические критерии нозокомиальной пневмонии [105].

Рентгенологические критерии (любой из признаков на двух рентгенограммах грудной клетки)

1. Новые или прогрессирующие и стойкие инфильтраты.
2. Консолидация.
3. Кавитация.

Системные критерии, по крайней мере один из следующих

1. Лихорадка (более 38 °C).

Таблица 8

**Клиническая шкала оценки инфекции легких
(CPIS, или шкала Pugin) [176]**

Показатель	Число баллов
<i>Температура</i>	
> 36,5 °C или < 38,4 °C	0
> 38,5 °C или < 38,9 °C	1
> 39,0 °C или < 36,0 °C	2
<i>Число лейкоцитов крови (в мм³)</i>	
> 4000 или < 11 000	0
< 4000 или > 11 000	1 + 1 (при наличии юных форм > 50%)
<i>Трахеальный секрет</i>	
Отсутствие трахеального секрета	0
Наличие негнойного трахеального секрета	1
Наличие гнойного трахеального секрета	2
<i>Оксигенация (PaO₂/FiO₂, мм рт. ст.)</i>	
> 240 или наличие острого респираторного дистресс-синдрома (диагноз острого респираторного дистресс-синдрома ставится при соотношении PaO ₂ /FiO ₂ < 200 или при давлении заклинивания в легочной артерии < 18 мм рт. ст. и наличии острых двусторонних очагов инфильтрации)	0
< 240 и отсутствие острого респираторного дистресс-синдрома	2
<i>Рентгенография органов грудной клетки</i>	
Отсутствие инфильтратов	0
Диффузный инфильтрат	1
Отграниченный инфильтрат	2
<i>Прогрессирование инфильтратов в легких</i>	
Отсутствие рентгенографического прогрессирования	0
Рентгенографическое прогрессирование (после исключения острого респираторного дистресс-синдрома и застойной сердечной недостаточности)	2
<i>Культуральное исследование трахеального аспирата</i>	
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)
<i>Общая сумма</i>	

2. Лейкопения (менее 4000 лейкоцитов/мкл) или лейкоцитоз (более 12 000 лейкоцитов/мкл).
3. Для взрослых старше 70 лет измененное психическое состояние, не объяснимое другой причиной.

Легочные критерии, по крайней мере два из следующих

1. Появление гнойной мокроты, или изменение характера мокроты, или увеличение количества секрета трахеобронхиального дерева, или увеличение потребности в аспирационной санации.
2. Появление или усугубление кашля, диспноэ или тахипноэ.
3. Хрипы или бронхиальное дыхание.
4. Ухудшение газообмена (дыхательный коэффициент ≤ 240 , увеличение потребности в кислороде, увеличение зависимости от респиратора).

Роль биомаркеров в диагностике нозокомиальной пневмонии. Роль биомаркеров инфекции, таких как прокальцитонин, С-реактивный протеин, в диагностике нозокомиальной пневмонии представляется ограниченной, прежде всего, в силу наличия основного заболевания. Содержание в крови этих полипептидов может повышаться при травме, включая операционную, инсульте, раке легкого и при инфекции другой локализации, служащих главными причинами для проведения ИВЛ [51; 120]. Возможности пресепсина в качестве подспорья в диагностике НП не определены.

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

Рентгенологическая картина нозокомиальной пневмонии достаточно разнородна. У большинства пациентов с НП отмечают появление фокусов бронхопневмонической инфильтрации — пятнистых очагов уплотнения легочной ткани. При наличии двусторонней инфильтрации в задних отделах легких всегда следует проводить дифференциальный диагноз с аспирационной пневмонией. Другим рентгенологическим вариантом может быть долевая или сегментарная инфильтрация (плевропневмонический тип) с видимыми на этом фоне просветами бронхов, отграниченная междолевой плеврой. Подобная рентгенологическая картина характерна также для внебольничных пневмоний (в частности, вызванных *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*).

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

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

эффективности проводимой антибактериальной терапии. Напротив, уже в ранние сроки лечения обособление фокусов инфильтрации, их подчеркнутые контуры, даже при сохранении их размеров, свидетельствуют о его 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 заболевания. При массивной долевого плеввропневмонии восстановление воздушности легочной ткани может имитировать на рентгенограммах появление полостей распада, что легко дифференцируется при проведении КТ.

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

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

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

С целью диагностики пневмоний компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки показана:

- больным с высоким клиническим подозрением на наличие легочной инфекции при отсутствии изменений на рентгенограмме, особенно больным с иммунодефицитом (ВИЧ-инфицированные и онкологические больные, получающие иммуносупрессивную и цитостатическую терапию, пациенты со сниженным гуморальным иммунитетом: миелома, хронический лимфолейкоз, болезнь «трансплантат против хозяина» и т.д., пациенты с сахарным диабетом, алкоголики);
- больным, находящимся на ИВЛ (поскольку диагностическая информация на переднезадней рентгенограмме оказывается недостаточной для выявления изменений в нижних отделах легких).

Стандарт для исследования легких — *спиральная КТ*. Она позволяет выявить и количественно оценить воспалительные, в том числе и скрытые, легочные поражения, полостные изменения, бронхоэктазы, уточнить локализацию поражений перед выполнением бронхоальвеолярного лаважа, биопсией легкого, дифференцировать легочные и плевральные изменения. Стандартное томографическое исследование в режиме легочного сканирования с толщиной среза 10 мм дополняют компьютерной томографией высокого разрешения, которая осуществляется в режиме высокого пространственного разрешения (костный алгоритм) при коллимации 2 мм с шагом томографа 10–20 мм и ограничением поля зрения (FOV) на высоте максимально глубокого вдоха пациента.

Ультразвуковая диагностика поражений легких и плевры. В последние годы в отделениях интенсивной терапии для выявления легочных поражений широкое применение находит ультразвуковое сканирование [129; 146; 211]. Неинвазивность, быстрота выполнения, точность, доступность, мобильность, отсутствие необходимости в транспортировке больных позволяют рассматривать его как прикроватный метод диагностики. Ультразвук по сравнению с радиологическими методами исследования позволяет получить изображе-

ние патологического процесса, основанное на сканировании ультразвуковыми волнами с последующей обработкой отраженных эхосигналов и формированием на экране двухмерной серошкальной картины объектов. Много лет ультразвук не использовали для диагностики легочной патологии, поскольку считали, что из-за содержания воздуха легкие не имеют акустического сопротивления. Однако при отеке легких, пневмонии, фиброзе легких происходит уменьшение содержания воздуха в легких, утолщение интралобулярных септ, которые находятся на поверхности висцеральной плевро, что создает акустическое сопротивление тканей легких, от них отражаются ультразвуковые лучи и на экране монитора формируется изображение. В настоящее время считают, что у больных в отделениях интенсивной терапии по своим диагностическим возможностям ультразвуковое сканирование превышает рентгенографию, а при ряде патологий легких приближается к таковому компьютерной томографии.

Выбор датчика. Для получения общей картины патологических изменений и визуализации глубоко расположенных объектов (например, ателектаз, долевая пневмония) применяют датчик с частотой 3–5 МГц. Для изучения поверхностных структур (плевра, мягкие ткани грудной стенки) применяют датчик с частотой 7–10 МГц.

Техника проведения ультразвукового сканирования. Ультразвуковое исследование легких выполняют в положении больного сидя, полулежа, лежа на спине, лежа на боку [129; 146; 211]. Датчик устанавливают перпендикулярно грудной клетке в межреберном промежутке. Метку датчика располагают по направлению к голове (рис. 1).

Ультразвуковые признаки поражений легких. При сканировании здорового легкого визуализируются кожа, мягкие ткани, ребра, париетальный и висцеральный листки плевры. При нормальной воздушности легких ультразвук быстро угасает, отражаясь от воздуха в альвеолах. На ультразвуковой картинке визуализируют специфические А-линии — множественные повторяющиеся горизонтальные гиперэхогенные линейные артефакты (артефакт реверберации), расположенные внизу от плевральной линии (рис. 2, 3). А-линии могут быть

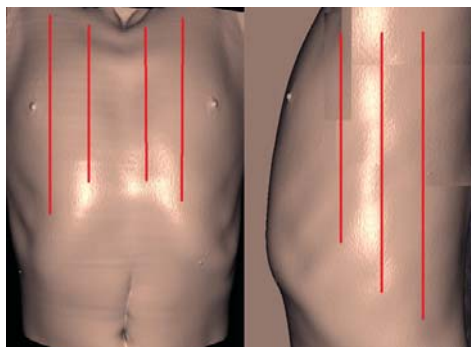


Рис. 1. Техника выполнения ультразвукового сканирования (здесь и далее все рисунки являются авторскими)

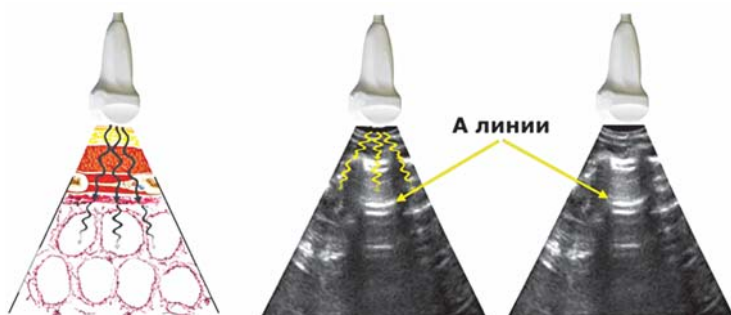


Рис. 2. Схема и сонограмма нормального воздушного легкого. А-линии указаны стрелками

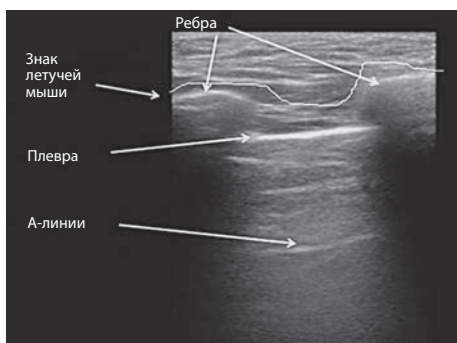


Рис. 3. Признак «летучая мышь» и А-линии при ультразвуковом сканировании. Изображение формируется тенью от двух ребер; видны линия плевры и А-линии

как в норме, так и при патологии, они представляют собой реверберации от кожи и париетальной плевры.

Выделяют признак «летучая мышь» (the bat sign) (см. рис. 3), который можно выявить, размещая датчик вертикально в межреберном пространстве. При этом видны верхние и нижние ребра, изогнутые как лук, соединяющая их плевральная линия, расположенная под ребрами. Этот знак отсутствует при пневмотораксе.

Скольжение легкого (lung sliding) — это ритмичное, синхронное с дыханием движение висцеральной плевры. Присутствует в нормальных легких. Скольжение максимально в нижних легочных полях. При скольжении легкого в М-режиме наблюдается характерный признак «морской берег» (рис. 4). Скольжение легкого становится неопределенным при эмфиземе легких, исчезает при пневмотораксе, ателектазе, плевральном фиброзе и при апноэ.

В норме можно увидеть единичные В-линии — гиперэхогенные линейные вертикальные артефакты (рис. 5). В-линии определяют как дискретные вертикали, гиперэхогенные артефакты реверберации, которые возникают от плевральной линии (ранее описаны как «хвосты кометы»), распространяются до нижней части экрана, не исчезая, и двигаются синхронно со скольжением легких. В реальном масштабе времени они

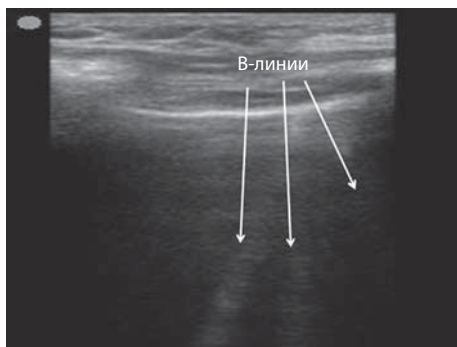


Рис. 4. Ультразвуковая картина сканирования легких в норме: в М-режиме признак «морской берег» — наличие артефактов от кожи — горизонтальные линии, граница — плевра, далее — ткань легкого

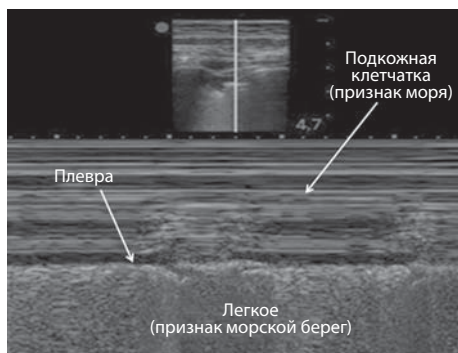


Рис. 5. Единичные В-линии при ультразвуковом сканировании легких в норме

движутся синхронно со скольжением легкого, напоминая лазерный луч. В норме их количество не превышает трех в одном межреберном промежутке.

Консолидация. Если воздушность легкого на фоне воспалительной инфильтрации, ателектазирования или других причин полностью исчезает, то ультразвук визуализирует эту зону как ткань, обладающую признаком консолидации. Консолидация (рис. 6) при ультразвуковом сканировании является собирательным понятием и может быть обусловлена пневмонией, тромбозом легочной артерии, новообразованием с метастазами, ателектазом легкого, коллапсом легкого, контузией легкого. Альвеолярная консолидация появляется в результате заполнения жидкостью альвеол, от которых отражается ультразвуковой сигнал. При этом вместо обычного воздушного барьера наблюдаются эхоструктуры, напоминающие печеночную паренхиму («тканевый знак», или the tissue-like sign).

Вокруг зоны консолидации может быть и инфильтрированная ткань легкого (признак В-линий), и нормальная воздушная ткань (рис. 6, В). Внутри зоны консолидации определяется признак бронхограммы — белые гиперэхогенные пятна, которые возникают из-за наличия воздуха в бронхиолах.

Альвеолярно-интерстициальный синдром. Ультразвуковыми признаками альвеолярно-интерстициального синдрома, возникающего при остром респираторном дистресс-синдроме, кардиогенном отеке легких, пневмониях различной этиоло-

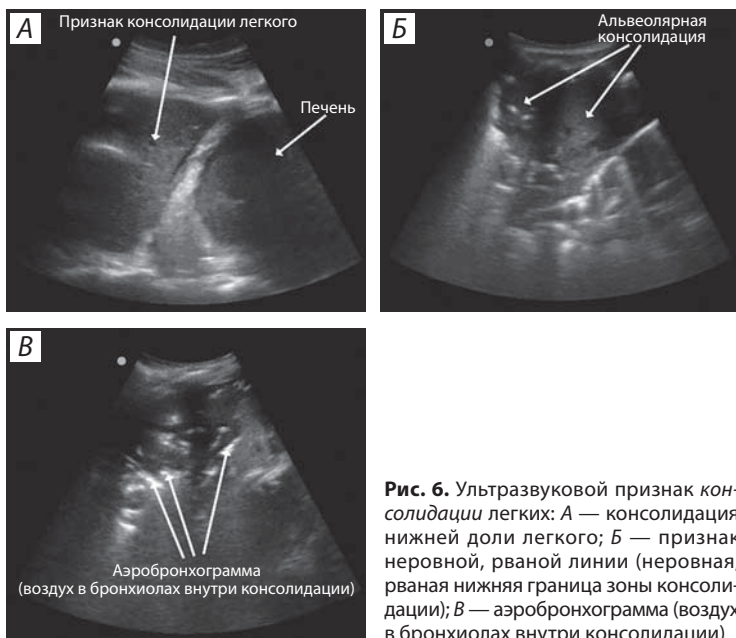


Рис. 6. Ультразвуковой признак консолидации легких: А — консолидация нижней доли легкого; Б — признак неровной, рваной линии (неровная, рваная нижняя граница зоны консолидации); В — аэробронхограмма (воздух в бронхиолах внутри консолидации)

гии, хронических интерстициальных заболеваний, являются В-линии (рис. 7), которые также называют «хвостом кометы», «ракетой легких». В-линия — артефакт, который возникает вследствие ревербераций ультразвукового сигнала. Если имеются А-линии, то В-линии располагаются поверх них. В случае, если выявляется несколько В-линий, то измеряют расстояние между ними у самого начала их отхождения от плевры. При альвеоларно-интерстициальном синдроме расстояние между В-линиями составляет 7 мм и менее. При расстоянии между В-линиями менее 3 мм их называют В+-линиями или «ракетами легкого» (lung rockets). Выделяют также сливные В-линии. Множественные В-линии соответствует на компьютерной томографии картине интерстициального отека и «матового стекла».

Определение объема плеврального выпота. Ультразвуковое исследование позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью выявлять плевральный выпот, приближаясь по точности к компьютерной томографии. Плевральный

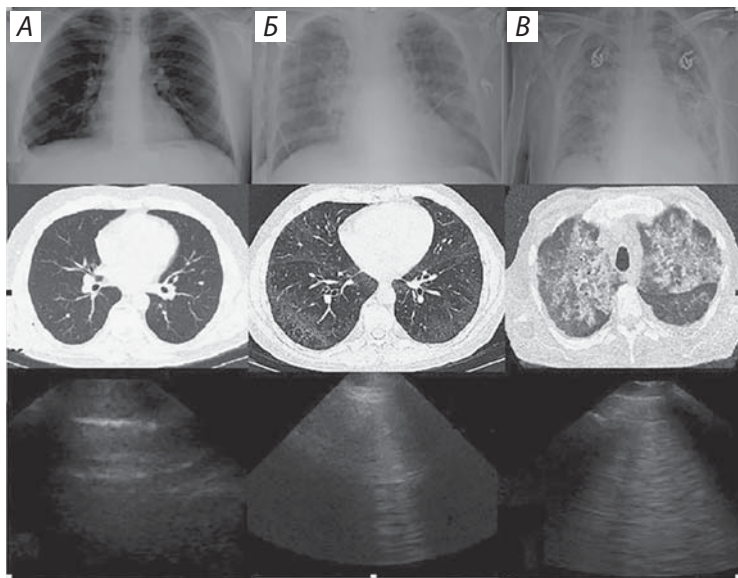


Рис. 7. Степень инфильтрации, выявляемая при рентгенографии, компьютерной томографии и ультразвуковом исследовании: А — нормальное легкое; Б — умеренно выраженная инфильтрация легких; В — выраженная инфильтрация легких

выпот визуализируется как анэхогенное пространство между париетальным и висцеральным листками плевры. Если выпот имеет анэхогенную структуру, то это в большинстве случаев транссудат, если эхогенность гомогенная или гетерогенная, то не исключается экссудат. В случае эмпиемы плевры или гемоторакса выпот имеет гетерогенную эхогенность. Когда клеточный компонент оседает вниз, отмечается гипоехогенный верхний слой и гиперэхогенный нижний. Можно также выявить септы в плевральной полости.

Ультразвуковая диагностика пневмоторакса. Для диагностики пневмоторакса применяют четыре признака: наличие «точки легкого», отсутствие скольжения легкого, отсутствие В-линий, отсутствие пульсации легкого [129; 130; 146; 211].

Точка, в которой в В-режиме прекращается на экране скольжение легкого, называется «точкой легкого» (lung point) и является границей между тканью легкого и пневмотораксом.

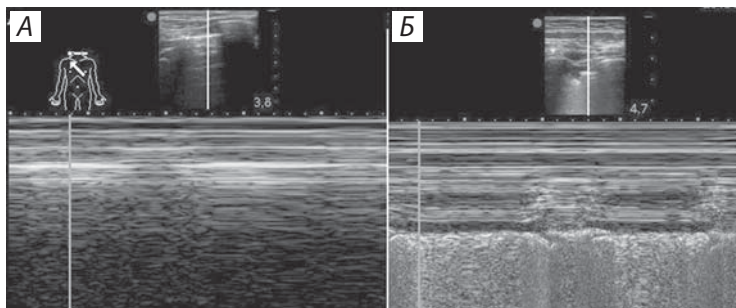


Рис. 8. Ультразвуковая картина легких в М-режиме: А — у больного с пневмотораксом при сканировании выявляются признак штрих-кода (barcode sign), или «признак стратосферы»; для сравнения на рис. Б — у больного без пневмоторакса виден признак «морской берег»

В норме «точки легкого» не бывает. Отсутствие скольжения легкого не всегда характеризует пневмоторакс. Например, при обструкции дыхательных путей опухолью, инородным телом или при пневмонии, эмфиземе легких, при сращении листков плевры скольжение легкого может отсутствовать.

При сканировании в М-режиме признаком пневмоторакса является появление вместо признака «морской берег» признака штрих-кода (barcode sign), или «признака стратосферы» (рис. 8).

В случае наличия А-линий и отсутствия скольжения легкого или отсутствия В-линий специфичность диагностики пневмоторакса возрастает. Наоборот, в случае комбинации А-линий со скольжением легких и/или В-линиями пневмоторакс исключен.

Микробиологическая диагностика нозокомиальной пневмонии. Крайне важным является установление этиологии НП. Программа микробиологической диагностики включает исследование биологического материала из дыхательных путей, крови и, при наличии плеврита, плевральной жидкости.

Микробиологическое исследование крови является необходимым при обследовании пациента с подозрением на НП. До начала АБТ целесообразно взять два образца венозной крови из двух разных вен (предпочтительно в специальные коммерческие флаконы для крови). При этом следует строго

соблюдать правила асептики и обрабатывать место венепункции 70% этиловым спиртом, затем 1–2% раствором йода (или другим йодсодержащим антисептиком), затем снова 70% этиловым спиртом.

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

Микробиологическое исследование образцов клинического материала из НОДП следует проводить всем пациентам с НП. Известно, что диагностическая ценность исследования свободно откашливаемой мокроты (микроскопия окрашенных по Граму мазков, культуральное исследование) у пациентов без ИВЛ ограничена, этот вид биологического материала является основным в микробиологических лабораториях.

Несмотря на относительно невысокую позитивную прогностическую ценность выделения какого-либо микроорганизма при исследовании мокроты, отрицательная прогностическая ценность исследования данного материала очень высока. Так, например, если при исследовании мокроты не выделена *P. aeruginosa*, то с высокой долей вероятности этот микроорганизм не играет этиологической роли.

Обязательной является оценка пригодности образца мокроты до проведения культурального исследования. Мокрота считается удовлетворительной по качеству, если при микроскопии окрашенного по Граму мазка с увеличением $\times 100$ обна-

руживается более 25 нейтрофилов и менее 10 эпителиальных клеток в поле зрения.

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

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

У интубированных пациентов с подозрением на НП наиболее доступным способом получения материала для микробиологического исследования является эндотрахеальная аспирация (ЭТА). Подобно исследованию мокроты у неинтубированных пациентов, ЭТА характеризуется ограниченной диагностической ценностью: при чувствительности, достигающей 38–82%, специфичность метода не превышает 72–85% [182]. В этой связи основное значение микробиологического исследования эндотрахеальных аспиратов, как и мокроты, 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 $\geq 10^5$ КОЕ/мл.

Роль инвазивных диагностических методов при обследовании пациентов с подозрением на НП остается противоречивой. При исследовании образца, полученного при проведении бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), можно судить о микробной обсемененности большого числа альвеол. Чувствительность и специфичность исследования образца БАЛ при титре микробных тел больше 10^4 КОЕ составляют 63–100 и 66–96% соответственно [99].

Определенной популярностью пользуется метод взятия материала из бронхов с помощью «защищенной» щетки (ЗЩ), которая предотвращает контаминацию микрофлорой верхних дыхательных путей. Диагностически значимым уровнем микробной обсемененности, разделяющим колонизацию и инфекцию, является титр $\geq 10^3$ КОЕ/мл. При этом чувствительность и специфичность метода достигают 58–86 и 71–100% соответственно.

Очевидно, что роль и место неинвазивных (мокрота, ЭТА) и инвазивных (ЗЩ, БАЛ) диагностических методов должны определяться исходя из клинической целесообразности их применения и доступности. «Конечной точкой», определяющей диагностическую ценность неинвазивных и инвазивных методов, сравнительная характеристика которых представлена в табл. 9, являются результаты лечения. В этой связи важно подчеркнуть, что в настоящее время только в одном рандомизированном исследовании получены некоторые доказательства преимуществ использования инвазивных диагностических методов (ЗЩ и БАЛ) по сравнению с неинвазивной тактикой ведения пациентов.

Метаанализ 4 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 628 пациентов, в которых определялась ценность инвазивных методов диагностики НП_{ИВЛ}, показал, что эти методы не влияют на летальность, но снижают частоту назначения АМП.

Согласно методическим указаниям МУ 4.2.2039–05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории», пробу мокроты, полученную в результате глубокого кашля, а также эндотрахеальный аспират и пробу, полученную с помощью бронхоскопа, соби-

Таблица 9

Краткая характеристика методов получения клинического материала для микробиологического исследования при НП

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

рают в специальный стерильный одноразовый контейнер с завинчивающейся крышкой или в специальном образом подготовленную стерильную стеклянную банку и немедленно доставляют в микробиологическую лабораторию [11]. При невозможности быстрой доставки контейнер с мокротой может храниться в холодильнике при температуре +2–8 °С не более 24 ч.

Диагностический торакоцентез показан только при наличии плеврального выпота с толщиной слоя свободно смещаемой жидкости на латерограмме не менее 10 мм или при тяжелом состоянии пациента — прежде всего для дифференциальной диагностики эмпиемы плевры и парапневмонического выпота. Исследование плевральной жидкости должно

включать в себя определение содержания белка, глюкозы, активности лактатдегидрогеназы, рН, подсчет форменных элементов крови, окраску по Граму, тест на кислотоустойчивость, микроскопию мазков с последующим культуральным исследованием.

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

Молекулярные методы исследования нативного клинического материала для этиологической диагностики НП в настоящее время большой роли не играют, однако имеют определенные перспективы в будущем при усовершенствовании существующих технологий.

Дифференциальная диагностика. Спектр заболеваний и состояний, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику при подозрении на бактериальную нозокомиальную пневмонию, должен включать в себя как самые распространенные повреждения паренхимы легких (ТЭЛА, отек легких, ОРДС), так и специфические повреждения, особенно у пациентов групп высокого риска (например, при нейтропении или приеме системных глюкокортикостероидов).

При внезапном развитии/прогрессировании дыхательной недостаточности, появлении кашля и/или дискомфорта в грудной клетке первым этапом дифференциальной диагностики всегда должно быть исключение тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), для чего в большинстве случаев показано проведение КТ грудной клетки с контрастированием легочных артерий (КТ-ангиопульмонографии).

При подозрении на ТЭЛА при артериальной гипотензии и/или шоке, а также высокой вероятности ТЭЛА без артериальной гипотензии и/или шока (см. табл. 10) следует немедленно выполнить КТ-ангиопульмонографию, при недоступности — ангиографию легочных артерий или сцинтиграфию легких, а при нетранспортабельности пациента — эхокардиографию [19]. При низкой или средней степени вероятности ТЭЛА

следует измерить D-димер. Если он не повышен, то диагноз ТЭЛА исключен, если повышен, следует выполнить КТ-ангиопульмонографию [126].

Острый респираторный дистресс-синдром. Общими клиническими признаками этих состояний являются лихорадка, лейкоцитоз, наличие инфильтрации легочной ткани, нарушения оксигенации, гнойный бронхиальный секрет (гнойный трахеобронхит при ОРДС или гнойный секрет при пневмонии). Первый этап диагностики — фронтальная рентгенограмма органов грудной клетки. При выявлении двусторонних инфильтратов показано выполнение КТ легких. Для внелегочного (то есть не связанного с первичным повреждением легких, как при пневмонии или аспирации) ОРДС характерно наличие симметричной диффузной инфильтрации по типу «матового стекла», с вертикальным градиентом плотности и наличием консолидации в нижних (зависимых) отделах легких одновременно с участками нормально аэрированной или перераздутой легочной ткани в верхних (независимых) отделах [191], также характерен сетчатый рисунок, а иногда тракционная дилатация бронхов на фоне очагов по типу «матового стекла». Для поздних стадий ОРДС характерны сетчатый рисунок, участки «матового стекла» в сочетании с буллезными изменениями. При «легочном» ОРДС (вследствие первичной патологии легких — пневмонии, вирусной инфекции, ушиба легких) изменения в легких менее симметричны, характерно сочетание зон «матового стекла» и гравитационно-независимых участков консолидации.

Для нозокомиальной пневмонии характерны очаговые изменения по типу консолидации с симптомом воздушной бронхограммы, которые часто (в отличие от базальных ателектазов и ОРДС) локализованы в гравитационно-независимых участках легких (например, прикорневые, в определенных сегментах легких). Следует отметить, что нозокомиальная пневмония встречается примерно в 3 раза чаще, чем ОРДС [37], что несколько облегчает проблему дифференциальной диагностики.

Значительно сложнее диагностика нозокомиальной пневмонии у пациентов с ОРДС. Известно, что инфекция легких

поражает примерно 34–70% больных с ОРДС, часто приводя к развитию сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) [62]. Пациенты с ОРДС имеют более высокий риск развития легочных инфекций, поскольку альвеолярные макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты у них имеют нарушенную фагоцитарную активность и сниженную способность увеличивать активность после *ex vivo* стимуляции продуктами бактерий [67].

Клинические критерии, обычно используемые для диагностики НП_{ИВЛ} (лихорадка, лейкоцитоз, гнойная мокрота, новые или персистирующие инфильтраты на рентгенограмме), почти всегда присутствуют у пациентов с ОРДС в течение большего периода времени их лечения в ОРИТ. Соответствующие пневмонии рентгенологические изменения трудно выявить на фоне двусторонней легочной инфильтрации [199; 217], при этом большинство больных с ОРДС имеет признаки синдрома системной воспалительной реакции [49] даже в отсутствие инфекции [189].

Так как клинические критерии НП_{ИВЛ} имеют недостаточную чувствительность и специфичность, микробиологические исследования играют важную роль в диагностике и дифференциальной диагностике [79]. Из-за высокой частоты колонизации бронхиального дерева у больных при проведении длительной ИВЛ необходимо использовать специальные методы взятия микробиологического материала из нижних дыхательных путей. Следует отметить необходимость исследования секрета нижних дыхательных путей обоих легких (двусторонний БАЛ с микроскопией мазков) [147]. При совместном использовании шкалы CPIS и микробиологических данных увеличивается точность диагностики НП_{ИВЛ} у больных с ОРДС [79].

Вероятный или возможный диагноз НП_{ИВЛ} у пациентов с ОРДС должен быть основан на наличии не менее трех из четырех критериев: лихорадка более 38,3 °C, лейкоцитоз более 10 тыс./мкл, увеличение количества или гнойности мокроты, появление локального инфильтрата на рентгенограмме.

Колонизация нижних дыхательных путей: выделение микроорганизмов из БАЛ в титре менее 10⁴/мл вне зависимости от наличия клинических критериев НП_{ИВЛ} или выделение

микроорганизмов из БАЛ в титре 10^4 /мл и более в отсутствие вероятных клинических критериев возможной или вероятной НП_{ИВЛ}.

Инфекция нижних дыхательных путей: рост микроорганизмов БАЛ 10^4 /мл и более и наличие клинических критериев возможной или вероятной НП_{ИВЛ}.

Также можно диагностировать НП_{ИВЛ} у пациентов с ОРДС, используя критерии ухудшения общего состояния за 48 ч до получения положительных результатов микробиологического исследования: увеличение температуры более чем на 1 °C от исходной, увеличение лейкоцитоза на 20% и более, увеличение количества и гнойности мокроты, новые инфильтраты на рентгенограмме, снижение индекса оксигенации на 20% и более, развитие септического шока.

Антимикробная терапия по поводу НП_{ИВЛ} должна быть начата или модифицирована при следующих условиях: выделение микроорганизмов из БАЛ в титре 10^4 /мл и более при наличии вероятных критериев НП_{ИВЛ}, а также, независимо от этого, при клинике тяжелого сепсиса или септического шока.

Для дифференциальной диагностики ОРДС и НП_{ИВЛ} можно рекомендовать следующий алгоритм.

1. Оценить индекс $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$.
2. Если произошло снижение индекса $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, выполнить обзорную рентгенографию органов грудной клетки.
3. Если на рентгенограмме выявлены локальные затемнения, вероятен диагноз НП_{ИВЛ}.
4. Если на рентгенограмме выявлены диффузные инфильтраты или обогащение легочного рисунка, выполняют КТ органов грудной клетки при РЕЕР 5 см вод. ст. [170].
5. Если на КТ органов грудной клетки выявлены диффузные инфильтраты, соответствующие ОРДС, то необходимо выполнить КТ при уровне экспираторного давления в 45 см вод. ст. Выполнение КТ при двух уровнях РЕЕР позволит прогнозировать эффект маневров открытия альвеол и РЕЕР — при уменьшении невентилируемых зон показаны маневры окрытия альвеол, настройка РЕЕР [170].

6. Если на КТ грудной клетки выявлены локальные инфильтраты, то наиболее вероятным диагнозом будет нозокомиальная пневмония, связанная с проведением искусственной вентиляции легких (НП_{ивл}).
7. Провести микробиологическое исследование секрета нижних дыхательных путей (бронхоальвеолярный лаваж) с обязательным окрашиванием по Граму, оценить полученные данные в соответствии с клиническими критериями НП_{ивл} и критериями колонизации и инфекции нижних дыхательных путей.

Отек легких. Дифференциальная диагностика нозокомиальной пневмонии и отека легких в первую очередь основывается на анамнестических данных, диагнозе основного заболевания и его осложнениях (острый инфаркт миокарда, перегрузка жидкостью при терминальной хронической почечной недостаточности, обструкция дыхательных путей инородным телом и так далее).

Быстро возникающий отек легких (например, при отрыве хорды митрального клапана или дисфункции папиллярных мышц, острой левожелудочковой недостаточности) характеризуется специфической КТ-картиной в виде «крыльев летучей мыши» — диффузные изменения по типу «матового стекла», ретикулярный рисунок с негравитационно-зависимым градиентом плотности ткани, когда плотность ткани больше в прикорневых отделах легких [95]. Такой тип отека легких встречается не более чем в 10% случаев.

Чаще для отека легких характерны изменения, типичные для ОРДС. Отличия могут быть связаны с причиной, вызвавшей отек легких, — острой сердечной недостаточностью, легочной гипертензией, отеком легких на фоне ХОБЛ, отеком легких на фоне обострения бронхиальной астмы, отеком легких после утопления и так далее. Для дифференциальной диагностики отека легких и ОРДС (кроме данных об анамнезе и диагнозе) следует использовать эхокардиографию с оценкой локальной и глобальной сократимости левого желудочка, легочной гипертензии, состояния клапанного аппарата. При этом следует учитывать, что и при ОРДС возможна легочная гипертензия и снижение фракции выброса.

Ателектазы — наиболее распространенная причина острой дыхательной недостаточности, требующая дифференцировки с нозокомиальной пневмонией. Факторы риска возникновения ателектазов приведены ниже [7].

1. Дети младшего возраста.
2. Ожирение.
3. Курение.
4. Предшествующие заболевания легких.
5. Дегидратация.
6. Использование анестетиков.
7. Выбор неадекватных параметров и режимов ИВЛ.
8. Кардиоторакальная хирургия.
9. Операции на верхнем этаже брюшной полости.
10. Длительная анестезия.

Следует отметить быстроту возникновения ателектазов при операциях на верхнем этаже брюшной полости и при торакотомии: они возникают уже через 15 мин после индукции анестезии, развиваются как при спонтанной вентиляции, так и при ИВЛ, сохраняясь в течение 4 суток послеоперационного периода.

Дифференциальная диагностика нозокомиальной пневмонии и ателектазов может быть затруднена, так как после оперативных вмешательств вероятно возникновение лихорадки, лейкоцитоза, острой дыхательной недостаточности, обострение хронического бронхита (ХОБЛ) с выделением гнойной мокроты. Следует учесть временной фактор: нозокомиальная пневмония, как правило, развивается позже — через несколько суток после операции, тогда как ателектазы проявляются чаще в раннем послеоперационном периоде.

При проведении длительной ИВЛ для дифференциальной диагностики ОРДС, НП_{ИВЛ} и ателектазов необходимо выполнение КТ легких в сочетании с микробиологическим исследованием секрета нижних дыхательных путей и оценкой по шкале CPIS.

При соблюдении всех правил дифференциальной диагностики ОРДС, НП_{ИВЛ} и ателектазы часто выявляют одновременно в различных сочетаниях. Так, в исследовании было установлено, что при проведении КТ легких у пациентов с на-

рушением оксигенации и двусторонними инфильтратами на фронтальной рентгенограмме на фоне длительной ИВЛ ателектазы в дорсальных отделах были отмечены у большинства пациентов (82,7%), а сопутствующая им НП_{ИВЛ} — в 77,9% случаев, при этом ОРДС сопутствовал не более чем в 25% случаев [37].

Дифференциальная диагностика нозокомиальной пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов. У иммунокомпрометированных пациентов в спектр заболеваний, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику при подозрении на нозокомиальную пневмонию, обязательно следует включать микозы легких, вирусные пневмонии, пневмоцистную пневмонию и туберкулез.

Алгоритм дифференциальной диагностики нозокомиальной пневмонии у иммунокомпрометированных пациентов включает в себя следующее.

1. Выявление факторов риска иммунодефицита: длительный прием кортикостероидов, иммуносупрессивная терапия, состояния после трансплантации органов, онкогематологические заболевания, нейтропения и агранулоцитоз. У больных, длительно получавших иммуносупрессивную терапию препаратами, подавляющими Т-клеточный иммунитет (циклоsporин, глюкокортикоиды, флударабин и т.д.), велика вероятность цитомегаловирусной и/или пневмоцистной пневмонии. При поражении легких в период миелотоксического агранулоцитоза часто развивается бактериальная и/или грибковая пневмония. Если изменения в легких возникают или прогрессируют, несмотря на лечение антибиотиками, то следует исключить инвазивный микоз.

2. Компьютерную томографию легких следует выполнять всем иммунокомпрометированным пациентам с подозрением на нозокомиальную пневмонию. Иногда характерные изменения легких, выявляемые при КТ, являются единственным признаком, позволяющим заподозрить этиологию легочного поражения, например при инвазивном аспергиллезе легких (симптом «серпа», симптом «ореола», кавитация), пневмоцистной пневмонии, и начать этиотропную терапию еще до получения результатов микробиологического исследования.

Рентгенография легких малоинформативна у этой категории больных. У 18% пациентов с пневмонией, развившейся на фоне агранулоцитоза, при рентгенографии не выявляют изменений в легких [97]. С помощью рентгенографии часто невозможно выявить изменения в легких, характерные для инвазивного аспергиллеза легких, пневмоцистной, вирусной пневмонии.

3. Микробиологические исследования — только бронхоальвеолярный лаваж [45]. При выполнении фибробронхоскопии у иммунокомпрометированных больных принципиальное значение имеет выполнение именно бронхоальвеолярного лаважа, а не смыва с трахеи и бронхов, поскольку многие из возбудителей, вызывающих поражение легких у этих больных, находятся в альвеолярных макрофагах и не могут быть выявлены при смыве из трахеи и бронхов. Лаваж выполняют путем заклинивания фибробронхоскопом долевого или сегментарного бронха наиболее пораженного участка легкого (устанавливается по данным компьютерной томографии) и дробным введением с последующей аспирацией одноразовыми шприцами по 20 мл 0,9% раствора натрия хлорида, подогретого до 37 °С. Суммарно вводят 160–200 мл, обратный возврат лаважной жидкости составляет, как правило, 40–60% от введенного объема. В этой жидкости должно содержаться не более 5% эпителиальных клеток, иначе это будет не лаваж, а смыв со слизистых. Основные клетки в лаважной жидкости — макрофаги (в норме до 90%), нейтрофилы (в норме до 1%) и лимфоциты (в норме до 8%). При посеве лаважной жидкости на количественную культуру выявляется рост бактерий. Важно отметить, что в отличие от иммунокомпетентных больных, у которых пороговой величиной для диагностики пневмонии служит выявление бактериальных патогенов 10^4 КОЕ/мл, у иммунокомпрометированных больных выявление высокопатогенных штаммов даже в более низком титре (10^2 – 10^3 КОЕ/мл) может быть показанием к началу соответствующей антибактериальной терапии [5].

4. Окраска мазков, полученных при помощи БАЛ. При микроскопии проводят окрашивание по Граму и Романовскому—Гимзе (выявление бактерий и пневмоцист), окрашивание калькофлуором белым (выявление грибов), по Цилю—Нильсену

(выявление микобактерий туберкулеза, нокардий). У пациентов с подозрением на инвазивный аспергиллез, если при бронхоскопии обнаруживаются на слизистой трахеи и бронхов белые, а чаще желтые бляшки, с помощью «защищенной» щетки берут с этих бляшек соскоб, который затем наносят на стерильные предметные стекла. Окраска калькофлуором белым позволяет в течение нескольких часов выявить септированный мицелий, свидетельствующий об аспергиллезном поражении [45].

В целом у 62% иммунокомпрометированных больных выявляют бактериальные пневмонии; вторым по частоте является инвазивный аспергиллез легких; примерно у 10% больных обнаруживают пневмоцистные пневмонии. В то же время у 38% больных, несмотря на все проведенное обследование, установить этиологию нозокомиальной пневмонии не удастся, и терапия носит эмпирический характер. При выборе антимикробных препаратов учитывают наличие факторов риска, а также клиническую и рентгенологическую картину [1].

Микозы легких. Инвазивные микозы все чаще становятся причиной инфекции легких в ОРИТ. Наиболее частой причиной является инвазивный аспергиллез. Среди пациентов в ОРИТ наиболее часто инвазивный аспергиллез встречается у иммунокомпрометированных больных (70% всех случаев среди больных в ОРИТ) [201].

Факторы риска инвазивного аспергиллеза [82]:

- *высокий риск* — нейтропения (менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$), онкогематологические больные, а также больные, перенесшие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, солидных органов;
- *средний риск* — длительная терапия глюкокортикостероидами, ХОБЛ, злокачественные новообразования солидных органов, цирроз печени, ВИЧ-инфекция, трансплантация легких с антифунгальной профилактикой, терапия иммуносупрессорами;
- *низкий риск* — ожоги тяжелой степени, трансплантация солидных органов, терапия глюкокортикостероидами менее 7 суток, длительность лечения в ОРИТ больше 21 суток, нутритивная недостаточность, утопление, операция на сердце, СПОН, грипп А (H1N1).

На сегодняшний день основной причиной инвазивного аспергиллеза в ОРИТ является ХОБЛ с длительной терапией глюкокортикостероидами (до 50% всех случаев) [92].

Частота инвазивного аспергиллеза у онкогематологических больных ОРИТ достигает 24% [1].

Для дифференциальной диагностики легочного аспергиллеза с нозокомиальной пневмонией бактериальной этиологии у пациентов групп риска следует использовать тест на галактоманнан (компонент клеточной стенки *Aspergillus spp.*) в жидкости БАЛ и сыворотке крови (*Platelia Aspergillus test*), а также КТ легких. Диагностически значимым является индекс более 0,5 в двух последовательно взятых образцах сыворотки и более 1,0 в жидкости БАЛ [9; 45].

Наиболее часто у пациентов в ОРИТ при микробиологическом исследовании секрета дыхательных путей обнаруживают дрожжеподобные грибы *Candida spp.*, но инвазивный кандидоз легких возникает крайне редко. Эта колонизация не является доказательством инфекции легких [148]. Первичная кандидозная пневмония встречается крайне редко и только у пациентов с глубокой нейтропенией. При отсутствии нейтропении диагноз кандидозной пневмонии следует сразу исключить. Антикандидозная терапия не требуется вне зависимости от количества полученных положительных микробиологических данных и типа взятия микробиологического материала из дыхательных путей [167]. Для подтверждения диагноза необходима биопсия легких и демонстрация микозной инвазии, так как врожденный иммунитет у человека делает его практически невосприимчивым к легочной инвазии грибов рода *Candida*. Вторичная кандидозная пневмония возникает у 15–30% пациентов с острым диссеминированным кандидозом, то есть кандидемией в сочетании с выявлением *Candida spp.* при гистологическом или микробиологическом исследовании материала из глубоких тканей (включая подкожную клетчатку) двух и более локализаций [6].

Мукормикозы (роды *Mucor*, *Rhizopus* и *Lichteimia*) встречаются очень редко и практически только у пациентов с нейтропенией из группы высокого риска аспергиллеза, достигая 1,5% у пациентов после трансплантации легких и печени,

особенно после длительной терапии вориконазолом [172]. Антифунгальная терапия требуется при выделении возбудителя у группы высокого риска и соответствующей картине на КТ легких; для подтверждения необходима биопсия легких [193].

Пневмоцистная пневмония (возбудитель — *Pneumocystis jirovecii*, ранее *Pneumocystis carinii*) возникает при иммунодефицитах, чаще при нарушениях клеточного иммунитета (например, у пациентов с ВИЧ-инфекцией) со снижением CD4⁺ менее 200 клеток/мкл и особенно при снижении их менее 100 клеток/мкл, при терапии иммуносупрессорами, подавляющими клеточный иммунитет (циклоsporин, глюкокортикоиды). При ВИЧ-инфекции пневмоцистная пневмония обычно возникает во внебольничных условиях, подостро, иногда в течение месяца, с постепенным нарастанием сухого кашля и одышки с последующим развитием ОДН.

У пациентов без ВИЧ-инфекции (например, после трансплантации солидных органов) пневмоцистная пневмония может развиваться как острая нозокомиальная инфекция с быстрым наступлением острой дыхательной недостаточности. *Высокий риск* пневмоцистной пневмонии у больных без ВИЧ-инфекции (т.е. более, чем у 3,5% больных) отмечен при остром лимфобластном лейкозе, длительном снижении уровня CD4 < 200 клеток /мкл, длительном приеме глюкокортикостероидных гормонов; *умеренный риск* — при курсах противоопухолевой химиотерапии типа R-CHOP, BEACOPP-esc, длительной нейтропении, остром миелоидном лейкозе, терапии высокими дозами цитарабина [158].

Среди онкогематологических больных пневмоцистная пневмония является причиной острой дыхательной недостаточности в 13% случаев [1].

Для диагностики применимы три основных метода.

- КТ-диагностика, признаки которой неспецифичны — диффузное изменение плотности легочной ткани по типу «матового стекла» в сочетании утолщением междольковых перегородок при прогрессировании заболевания (симптом «сумасшедшей булыжной мостовой») и участками консолидации [111].

- Выделение микроорганизма из жидкости, полученной при БАЛ. Наиболее доступным методом является выявление пневмоцист в мазках, окрашенных по Романовскому—Гимзе. Недостаток метода — это интенсивная окраска не только микроорганизмов, но и всего мазка, на фоне которого можно не заметить *Pneumocystis jirovecii*. Для выявления *P. jirovecii* используется также импрегнация метенамин-серебряным нитратом по Гомори или серебром по Грокотту, толуидиновым синим, окраска по Граму или реактивом Шифа. Однако все эти виды окраски низкоспецифичны и могут не выявить пневмоцисты при небольшом количестве микроорганизмов в материале.
- Моноклональные антитела к *P. jirovecii*, выделенным из секрета нижних дыхательных путей, которые имеют чувствительность более 90% [56].

Вирусные пневмонии. У иммунокомпрометированных пациентов следует проводить дифференциальную диагностику с пневмониями, вызванными различными вирусами. К таким вирусам относят прежде всего вирусы гриппа, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус парагриппа, вирус кори и группу *Herpesviridae*. Большинство вирусов, вызывающих пневмонии, обладает прямым цитопатическим эффектом на альвеолярный и бронхиальный эпителий, следствием чего являются геморрагическое пропитывание альвеол, некрозы, бронхиты и бронхиолиты. Дифференциальная диагностика прежде всего включает эпидемиологический анамнез и клиническую картину.

Для уточнения диагноза обязательны специальные специфические тесты ПЦР-диагностики и КТ легких. Следует отметить, что при ПЦР-диагностике часто возникают ложноотрицательные результаты, а КТ легких не имеет специфичных симптомов не только для разных типов вирусов, но и для диффузного повреждения альвеол (ОРДС, пневмоцистная пневмония, микозы легких).

КТ-признаки вирусных пневмоний представлены в табл. 10.

Туберкулез легких не является эксклюзивной причиной нозокомиальной легочной инфекции. Так, в одном исследо-

Таблица 10

Изменения КТ картины легких при вирусных пневмониях [90]

Вирус	Симптом «матового стела» и консоли- дация	Узелки, микро- узелки и симптом «дерева в почках»	Утолщение междолько- вых перего- родок	Утолщение стенок bronхов и бронхиол
Грипп А сезонный	+++	+++		
Птичий грипп А(H5N1)	+++	+		
Свиной грипп А(H1N1)	+++			
Парагрипп 1–4	+++	+++		
Респираторно-син- цитиальный вирус	+++	+++		+++
Корь	+++	+++	++	++
Хантавирус	+++	++	+++	
Коронавирус (ТОРС)	+++		+++	
Аденовирус	++			+++
Вирус простого герпеса	+++	++		
Вирус <i>Varicella zoster</i>	++	+++		
Цитомегаловирус	+++	++		
Вирус Эпштейна— Барр	+++	+	+	

вании в Малайзии *Mycobacterium tuberculosis* выделены у 4,9% пациентов, госпитализированных с тяжелой внебольничной пневмонией [128].

Первым дифференциально-диагностическим признаком бактериальной пневмонии и туберкулеза легких является клиническая картина. Длительность симптомов более 2 недель, ночная потливость, инфильтрация верхних долей легких, лейкоциты менее 12 тыс./мкл в сочетании с лимфопенией и моноцитозом характерны для БК+ (туберкулеза легких). Кроме того, при легочном туберкулезе в отличие от бактериальной пневмонии быстрого регресса клинических симптомов не происходит даже при адекватном режиме антимикробной

терапии. Также для туберкулеза легких характерны низкие концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина [188].

Проводить дифференциальную диагностику НП и туберкулеза следует у тех же категорий пациентов, у которых следует исключать микозы легких, вирусные пневмонии и пневмоцистную пневмонию (у ВИЧ-инфицированных, принимающих иммуносупрессоры, кортикостероиды, при нейтропении). Стандартным тестом для скрининга туберкулеза является кожный туберкулиновый тест (реакция Манту), но он не может использоваться для диагностики болезни, так как чувствительность туберкулинового теста составляет в среднем 77%, а специфичность среди привитых вакциной BCG (большинство в РФ) — от 40 до 70% [164]. Низкая специфичность кожного туберкулинового теста объясняется большим количеством антигенов в туберкулине, не имеющих отношения к *M. tuberculosis*: антигены *M. bovis* (использующиеся для создания вакцины BCG) и антигены нетуберкулезных микобактерий (NTM). Более точными являются современные методы, основанные на оценке клеточного иммунного ответа, в которых используется определение γ -интерферона, высвобождаемого сенсibilизированными Т-клетками, стимулированными специфическими антигенами *M. tuberculosis* (Interferon- γ -Release Assays — IGRAs) — Quantiferon-TB Gold, T-SPOT.TB. Чувствительность этих тестов от 73 до 83% в зависимости от типа теста, а специфичность в популяции привитых вакциной BCG — 94–100%. В РФ разработан внутрикожный диагностический тест из специфических антигенов *M. tuberculosis* (Диаскинтест), методика применения которого аналогична реакции Манту, а специфичность у привитых вакциной BCG достигает 100%.

Чувствительность микроскопии образцов мокроты на БК очень низка (от 20 до 80% в зависимости от опыта исследователя и выделяемости микобактерий, при открытых формах туберкулеза чувствительность достигает 80%), требуются не менее двух повторных проб [197]. При получении положительного результата микроскопии мазков на БК для подтверждения *M. tuberculosis* и выявления резистентности к рифампицину следует использовать ПЦР-методы диагностики (Xpert MTB/RIF).

КТ-признаки специфического повреждения легких для дифференциальной диагностики нозокомиальной инфекции легких у иммунокомпрометированных пациентов представлены в табл. 11.

Легионеллезная пневмония. К факторам риска развития легионеллезной пневмонии относят возраст старше 40 лет, мужской пол (соотношение заболевших болезнью легионеров мужчин и женщин колеблется от 2:1 до 7:1), онкологические заболевания, болезни системы крови, иммуносупрессивное лечение (особенно глюкокортикостероидными гормонами), диабет, курение, хроническую почечную недостаточность [25].

Клиническая диагностика легионеллеза затруднена, поскольку отсутствуют патогномичные симптомы. Для начала заболевания характерны интенсивная головная боль, озноб, быстрое повышение температуры до фебрильных цифр.

Таблица 11

**КТ-признаки специфического повреждения легких
при фебрильной нейтропении [110]**

Нозологическая форма	Признак	Чувствительность, %	Специфичность, %
Инвазивный аспергиллез	Рассеянные или субплевральные узелки >10 мм Возможно наличие ореола по типу «матового стекла» Возможно наличие зон кавитации в центре	95,2	96,7
Милиарный туберкулез	Рассеянные или центрилобулярные узелки 1–4 мм с симптомом «деревя в почках»	90	97
Пневмоцистная пневмония	Диффузные или очаговые тени по типу «матового стекла», утолщение междольковых перегородок и/или очаги консолидации с воздушной бронхограммой	86,7	96,8
Бактериальная пневмония	Участки консолидации с воздушной бронхограммой, гидроторакс, участки «матового стекла» или центрилобулярные очаги	84,5	93,8

Почти у 2/3 пациентов лихорадка превышает 38,8 °С, а у 1/3 пациентов — до 40 °С и сопровождается ознобом. Поражение легких при болезни легионеров характеризуется быстрым развитием пневмонии, в большинстве случаев развивается острая дыхательная недостаточность. Со стороны сердечно-сосудистой системы, помимо септического шока, для легионеллеза характерна относительная брадикардия или симптом Фаже — несоответствие между выраженностью лихорадки и частотой сердечных сокращений. При болезни легионеров в 15–25% случаев наблюдаются рвота, боли в животе и диарея, а в кале выявляют легионеллы. Неврологические нарушения встречаются почти у 50–60% пациентов с болезнью легионеров. Выявляют различные нарушения сознания: от дезориентации в месте и времени до комы. Встречаются фокальные неврологические нарушения, сенсорный дефицит, миоклонус, дизартрия, судороги, мозжечковые и экстрапирамидальные расстройства, менингоэнцефалит. Причинами развития неврологических нарушений могут быть прямая инвазия легионелл в центральную нервную систему, воздействие токсина легионелл на нервную систему, метаболические расстройства (в частности, гипонатриемия). Острая почечная недостаточность развивается в 9–15% случаев болезни легионеров. При легионеллезе нет специфических лабораторных изменений [25].

Для легионеллезной пневмонии характерны рентгенологические признаки тяжелой атипичной бактериальной плевропневмонии, не имеющей патогномоничных признаков, отличающих ее от других атипичных пневмоний. При компьютерной томографии выявляют обширные зоны консолидации легочной ткани с наличием перифокальной альвеолярно-интерстициальной инфильтрации, вовлечение в патологический процесс нижней доли, двустороннее поражение легких, быстрое распространение поражения на смежные участки легких. Лобарная консолидация более характерна для тяжелого течения болезни легионеров у иммунокомпрометированных больных, в то время как изменения по типу «матового стекла» свидетельствуют о более легком течении заболевания и чаще выявляются у иммунокомпетентных больных. Абсцедирование — редкое осложнение легионеллеза легких [2].

Специфическая диагностика легионеллеза включает в себя обнаружение антигенов легионелл в моче, а также выявление легионелл в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Чувствительность метода обнаружения растворимого антигена *L. pneumophila* серогруппы 1 в моче составляет 70%, специфичность — 100%. Однако этот метод выявляет только серотип 1, в то время как нозокомиальный легионеллез в большинстве случаев вызывается другими серотипами. Диагноз легионеллеза может быть установлен по четырехкратному и более нарастанию титра специфических антител к *L. pneumophila* серогруппы 1. Выявление легионелл в жидкости бронхоальвеолярного лаважа может быть выполнено с помощью реакции прямой иммунофлюоресценции (чувствительность 75%, специфичность 95%), выделение культуры легионелл из жидкости БАЛ или ткани легкого на угольно-дрожжевом агаре (чувствительность 80%, специфичность 100%) или же выявление их методом полимеразной цепной реакции [25].

Антимикробная терапия

*С.В. Яковлев, С.В. Сидоренко, Д.А. Попов, А.В. Дехнич,
Р.С. Козлов, А.И. Ярошецкий, Б.З. Белоцерковский,
Д.Н. Проценко, Н.Н. Климко, В.Б. Белобородов, Е.Б. Гельфанд*

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

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

- обеспечение адекватной антимикробной терапии;
- сокращение нерационального (в т.ч. избыточного) применения антимикробных препаратов у данной категории пациентов.

Для выполнения первого из указанных условий необходимо своевременное выявление пациентов с НП и незамедлительное назначение им эмпирической антимикробной терапии, которая предположительно должна быть эффективной в этой клинической ситуации на основании сведений о наиболее вероятных возбудителях инфекции и локальных данных об уровне их антибиотикорезистентности.

Ключевым моментом, во многом определяющим исход лечения пациента с НП, является максимально быстрое назначение адекватной эмпирической антимикробной терапии (степень рекомендаций А). Результаты многочисленных клинических исследований достоверно свидетельствуют, что при неадекватном выборе стартового режима антибактериальной терапии отмечается существенное ухудшение прогноза забо-

лечения даже в тех случаях, когда осуществлялась коррекция терапии в процессе лечения.

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

- улучшение качества диагностики НП, отказ от проведения антибактериальной терапии при сомнительном диагнозе НП, отказ от необоснованной антибиотикопрофилактики НП у больных на ИВЛ;
- административные ограничения назначения антибиотиков;
- тактика деэскалации (смена режима антибактериальной терапии широкого спектра на более узкий по результатам бактериологического исследования);
- сокращение общей длительности курса антибактериальной терапии на основании регулярного контроля состояния пациента, мониторинга биохимических маркеров бактериальной инфекции (СРБ, прокальцитонин) и результатов микробиологического исследования.

Основными условиями выбора адекватной эмпирической терапии являются:

- активность в отношении наиболее актуальных возбудителей с учетом данных исследования чувствительности локальной микрофлоры в отделении;
- учет длительности госпитализации до момента возникновения НП (ранняя и поздняя);
- учет наличия факторов риска полирезистентных возбудителей. Например, при наличии факторов риска синегнойной инфекции режимы антимикробной терапии должны включать препараты с антисинегнойной активностью с учетом локальных особенностей чувствительности *P. aeruginosa* к антибиотикам (цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем, пиперациллин/тазобактам, цiproфлоксацин, левофлоксацин). При наличии факторов риска инфекции, вызванной стафилококками, особенно резистентными к метициллину/оксациллину (MRSA), необходимо к режиму терапии присоединять препараты, активные

в отношении резистентных грамположительных возбудителей (линезолид, ванкомицин, телаванцин).

Эмпирическая терапия. Адекватная эмпирическая антимикробная терапия является необходимым условием снижения летальности, сокращения продолжительности лечения в ОРИТ и лечебно-профилактических учреждениях и затрат, связанных с лечением.

Адекватная эмпирическая антимикробная терапия должна быть начата в максимально ранние сроки после подтверждения диагноза НП и получения материала для микробиологического исследования.

Рекомендации по эмпирической терапии НП являются в значительной степени условными; планирование такой терапии должно основываться в первую очередь на локальных данных об этиологической структуре заболевания, природной резистентности основных возбудителей и о частоте распространения среди них приобретенной резистентности. Необходимо также учитывать некоторые закономерности зависимости этиологии НП от времени и условий ее возникновения.

При ранних НП у пациентов, ранее не получавших антибактериальной терапии/профилактики и не имеющих факторов риска резистентных возбудителей, этиологическая структура заболевания близка к внебольничным пневмониям; при этом полирезистентные возбудители маловероятны.

Поэтому у таких пациентов оправданно назначение антибактериальных препаратов без антисинегнойной или анти-MRSA активности: ингибиторозащищенных аминопенициллинов (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам), антистрептококковых цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин) или карбапенема 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 ее возбудителей менее предсказуемы. Предполагаемые режимы антибактериальной терапии должны обладать

антисинегнойной и антистафилококковой активностью, а также действовать на штаммы энтеробактерий, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра.

Также следует учитывать возможность этиологической роли энтеробактерий, ацинетобактеров и псевдомонад, устойчивых к карбапенемам. К наиболее негативной тенденции последних 5 лет следует отнести появление в России устойчивости к карбапенемам, связанной с продукцией различных карбапенемаз (KPC, NDM, VIM, OXA-48 и др.). Более того, с возрастающей частотой регистрируются вспышки госпитальных инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз, а в отдельных стационарах формируются эндемичные очаги их распространения. Для продуцентов карбапенемаз характерна высокая частота ассоциированной устойчивости к антибиотикам разных групп; зачастую они сохраняют чувствительность только к тигециклину и полимиксинам (полимиксину В и колистиметату натрия). Поэтому следует учитывать, что в настоящее время карбапенемы не являются такими же надежными и адекватными антибактериальными средствами при эмпирической терапии НП, как ранее, и неудачи лечения этими антибиотиками возможны из-за устойчивости к ним возбудителей.

В то же время режимы антибактериальной терапии инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз, до настоящего времени не отработаны и не могут быть рекомендованы для эмпирической терапии. В случае тяжелого состояния пациента с НП_{ивл} наиболее обоснованной остается стартовая эмпирическая терапия антисинегнойным карбапенемом (меропенем, дорипенем или имипенем) в сочетании с антибиотиком, активным против MRSA (линезолид, ванкомицин или телаванцин). Целесообразно учитывать возможность этиологической роли карбапенемрезистентных энтеробактерий или ацинетобактеров и назначать соответствующую антибактериальную терапию (см. ниже раздел «Целенаправленная антибактериальная терапия») при неуспехе лечения, основанного на карбапенемах.

Рекомендованные схемы эмпирической антибактериальной терапии НП представлены в *табл. 12, 13*.

Таблица 12

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

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> * <i>Haemophilus influenzae</i> Энтеробактерии: – <i>Escherichia coli</i> – <i>Klebsiella pneumoniae</i> – <i>Enterobacter spp.</i> – <i>Proteus spp.</i> – <i>Serratia marcescens</i>	Ингибиторозащищенные аминопенициллины (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам) <i>или</i> карбапенем без антисинегнойной активности (эртапенем) <i>или</i> цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим) <i>или</i> фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин)

Примечание: * — при риске MRSA в отделении — рассмотреть вопрос о дополнительном назначении линезолида, ванкомицина или телаванцина.

Факторы риска полирезистентных возбудителей. К факторам риска НП, вызванной полирезистентными возбудителями, относят предшествующее применение антибиотиков с лечебной или профилактической целью, длительность госпитализации, перевод из другого стационара, высокий уровень антибиотикорезистентных микроорганизмов в отделении по данным микробиологического мониторинга. Кроме того, следует выделить дополнительные факторы риска инфекции, вызванной проблемными микроорганизмами — MRSA, *P. aeruginosa*, БЛРС-продуцирующими и карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями.

Факторы риска MRSA:

- предшествующая (в течение 3 месяцев) госпитализация;
- антибиотики широкого спектра (фторхинолоны, в меньшей степени цефалоспорины III–IV поколения);
- наличие внутрисосудистого катетера;
- назальное носительство MRSA;
- в/в наркоманы;

Таблица 13

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

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты ¹
<i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС+) ² <i>Acinetobacter spp.</i> ³ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Карбапенем с антисинегнойной активностью (меропенем, имипенем, дорипенем) или ингибиторозащищенный бета-лактам с антисинегнойной активностью (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам) плюс (при наличии факторов риска MRSA) линезолид
MRSA ⁴	или ванкомицин или телаванцин

¹ При необходимости к любому из режимов терапии может быть присоединен амикацин с учетом локальных данных чувствительности возбудителей.

² При выделении БЛРС-продуцирующих энтеробактерий препаратами выбора являются карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем, эртапенем).

³ Препаратами выбора при выделении *Acinetobacter spp.* являются антисинегнойные карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем) или цефоперазон/сульбактам.

⁴ Препаратом выбора при MRSA-НП является линезолид, который характеризуется достоверно более высокой клинической эффективностью на основании результатов рандомизированных исследований. Риск неуспеха при терапии ванкомицином возрастает в случае выделения MRSA со значениями МПК > 1 мкг/мл. Телаванцин эффективен в отношении MRSA с МПК ванкомицина ≥ 1 мкг/мл; препарат противопоказан при острой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 50 мл/мин).

- наличие трофических язв или пролежней;
- высокий уровень MRSA в отделении.

Факторы риска P. aeruginosa:

- длительное нахождение в ОРИТ;
- ИВЛ дольше 4 суток;
- стернотомия;
- наличие бронхоэктазов, муковисцидоза;
- наличие уретрального катетера.

Факторы риска БЛРС-продуцирующих энтеробактерий:

- предшествующая терапия цефалоспорином III поколения или фторхинолонами;

- предшествующая (в течение 3 месяцев) госпитализация;
- ИВЛ дольше 4 суток;
- длительная госпитализация.

Факторы риска карбапенемазопродуцирующих бактерий:

- предшествующее применение карбапенемов;
- высокая распространенность карбапенемазопродуцирующих бактерий в отделении.

Монотерапия и комбинированная терапия. До настоящего времени остается открытым вопрос о необходимости назначения комбинированной терапии при НП. Нет ни одного метаанализа либо систематического обзора, посвященного непосредственно этому вопросу. С одной стороны, появление препаратов «ультраширокого» спектра (например, карбапенемов), обладающих 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, бета-лактамами и аминогликозидами) указывают на потенциальные преимущества использования комбинаций.

В ряде рандомизированных проспективных исследований у больных НП или бактериемией не показано преимущество комбинированной антибактериальной терапии по сравнению с монотерапией как в частоте достижения клинического эффекта, так и в летальности; в то же время имеется отчетливая тенденция к более высокой вероятности достижения адекватной терапии и клинической эффективности при применении комбинированной антибактериальной терапии в случае НП, вызванной полирезистентными возбудителями. Сходные данные продемонстрированы в метаанализах [39; 103; 141; 168].

Таким образом, доказательных данных о преимуществе комбинированной антибактериальной терапии НП по срав-

нению с монотерапией не получено. Следовательно, рутинное использование комбинированных режимов антибактериальной терапии НП неоправданно. Комбинированные режимы антибактериальной терапии НП могут быть использованы в тех ситуациях, когда один из вероятных возбудителей определенно не будет чувствителен к рекомендованному режиму терапии (например, MRSA к цефалоспорином, карбапенемам или фторхинолонам). В этом случае целесообразно добавление к терапии анти-MRSA-антибиотика (линезолида, ванкомицина или телаванцина).

На сегодняшний день комбинированная терапия также рекомендуется при лечении инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз (см. раздел «Целенаправленная антибактериальная терапия»).

Путь введения и дозирование АМП. Выбор пути введения определяется тяжестью состояния пациента, а также фармакодинамическими и фармакокинетическими особенностями препаратов. В начале лечения большинство пациентов с НП должны получать антимикробные препараты внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клинической эффективностью терапии (при достижении стабильного состояния) и без нарушения функции ЖКТ возможно продолжение лечения пероральными лекарственными формами препаратов, обладающих высокой биодоступностью (например, фторхинолонов и линезолида), — так называемая «ступенчатая» терапия.

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

Следует также учитывать, что эффективность некоторых антибактериальных препаратов (например, бета-лактамов) зависит от длительности поддержания их концентрации в очаге инфекции выше минимальной подавляющей, что требует частого их введения. Перспективным подходом также является назначение бета-лактамов методом длительной или постоянной инфузии, что имеет определенные фармакокинетические, экономические и, возможно, клинические

преимущества перед традиционным интермиттирующим введением.

Эффективность других антибактериальных препаратов (например, фторхинолонов и аминогликозидов) зависит от их концентрации в очаге инфекции, т.е. назначение этих препаратов в высоких дозах приводит к повышению эффективности терапии. Кроме того, для аминогликозидов было показано, что при однократном введении их правильно рассчитанной суточной дозы (с учетом идеальной массы тела пациента и функции почек) повышается не только их эффективность, но и безопасность.

В условиях широкого распространения антибиотикорезистентных микроорганизмов важной составляющей эффективной антибактериальной терапии НП является адекватное дозирование антимикробных препаратов (табл. 14).

Ингаляционное введение антимикробных препаратов при нозокомиальной пневмонии. Проблемы использования антимикробных препаратов связаны не только с высоким уровнем резистентности нозокомиальной флоры к современным антимикробным препаратам, но и с низкой пенетрацией антибиотиков в легочную ткань в зоне пневмонической инфильтрации, а также высокой токсичностью (в первую оче-

Таблица 14

Дозы антимикробных препаратов для внутривенного введения для лечения НП у взрослых пациентов с нормальной функцией почек и печени

Цефалоспорины без антисинегнойной активности	
Цефотаксим	2 г 3–4 раза в сутки ¹
Цефтриаксон	2 г 1–2 раза в сутки ¹
Цефтаролин	0,6 г 2 раза в сутки
Цефалоспорины с антисинегнойной активностью	
Цефтазидим	2 г 3 раза в сутки
Цефепим	2 г 2–3 раза в сутки ²
Карбапенемы	
Меропенем	1–2 г 3–4 раза в сутки (3-часовая инфузия) ³
Имипенем	1 г 3–4 раза в сутки
Дорипенем	0,5–1 г 3 раза в сутки (4-часовая инфузия)
Эртапенем	1 г 1 раз в сутки

Ингибиторозащищенные бета-лактамы	
Ампициллин/сульбактам	3 г 3–4 раза в сутки
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г 3–4 раза в сутки
Амоксициллин/сульбактам	3 г 3–4 раза в сутки
Пиперациллин/тазобактам	4,5 г 3–4 раза в сутки
Цефоперазон/сульбактам	4 г 2 раза в сутки
Аминогликозиды	
Амикацин	15–20 мг/кг 1 раз в сутки ⁴
Гентамицин	5–7 мг/кг 1 раз в сутки ⁴
Тобрамицин	3–5 мг/кг 1 раз в сутки
Фторхинолоны без антисинегнойной активности	
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки
Фторхинолоны с антисинегнойной активностью	
Ципрофлоксацин	600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки
Левофлоксацин	500 мг 1–2 раза в сутки ⁵
Полимиксины	
Полимиксин В	1–1,25 мг/кг 2 раза в сутки или 10000–12500 МЕ/кг 2 раза в сутки ⁶
Глицилциклины	
Тигециклин	50 мг 2 раза в сутки (первая доза 100 мг) ⁷
Оксазолидиноны	
Линезолид	600 мг 2 раза в сутки
Гликопептиды и липогликопептиды	
Ванкомицин	15–20 мг/кг 2 раза в сутки ⁸
Телаванцин	10 мг/кг 1 раз в сутки
Другие антибактериальные препараты	
Фосфомицин	3–4 г 2–3 раза в сутки
Ко-тримоксазол	15 мг/кг в сутки по триметроприму в 2–3 введения
Противогрибковые препараты	
Вориконазол	Начинают с в/в введения по 6 мг/кг 2 раза в 1-е сутки, затем по 4 мг/кг 2 раза в сутки. После стабилизации состояния пациента возможен переход на пероральный прием. Внутрь — насыщающая доза: у пациентов с массой тела ниже 40 кг 0,2 г 2 раза в сутки, а при массе больше 40 г — 0,4 г 2 раза в сутки; поддерживающая доза у пациентов с массой тела меньше 40 кг — 0,1 г 2 раза в сутки, а при массе больше 40 г — 0,2 г 2 раза в сутки
Каспофунгин	В первые сутки — 70 мг, затем по 50 мг 1 раз в сутки

Таблица 14 (окончание)

Анидулафунгин	В первые сутки 200 мг, затем по 100 мг 1 раз в сутки
Микафунгин	150 мг 1 раз в сутки
Амфотерицин В - обычный - липидные формы	0,3–1,5 мг/кг/сут 1–5 мг/кг/сут

¹ При выделении *S. aureus* (MSSA) требуются максимальные дозы.

² На основании фармакодинамического моделирования наиболее надежный эффект прогнозируется при суточной дозе 6 г.

³ В случае выделения *Enterobacteriaceae* эффективен в дозе 1,5–3 г/сут, в случае инфицирования неферментирующими микроорганизмами и продуцентами карбапенемаз доза должна быть выше (4–6 г/сут).

⁴ Остаточные концентрации гентамицина и амикацина должны быть соответственно менее 1 мкг/мл и менее 4–5 мкг/мл.

⁵ При выделении *P. aeruginosa* суточная доза должна быть 1 г.

⁶ Инфузия 60–90 мин.

⁷ В соответствие с инструкцией по медицинскому применению рекомендованная суточная доза составляет 100 мг; в медицинской научной литературе имеются сообщения о более высокой эффективности и хорошей переносимости при увеличении суточной дозы препарата до 200 мг [48].

⁸ Остаточные концентрации ванкомицина должны быть 15–20 мкг/мл; в случае MRSA с МПК больше 1 мкг/мл для достижения целевых концентраций суточную дозу ванкомицина рекомендуют увеличить (нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20 мг/кг с интервалом 8–12 ч).

редь, нефротоксичностью). Для ингаляционного применения через небулайзер на фоне самостоятельного дыхания пациента (вне аппарата ИВЛ) разрешены только тобрамицин и колистиметат натрия. На сегодняшний день ингаляционное введение всех антимикробных средств в процессе проведения искусственной вентиляции легких практически во всех странах мира (включая РФ) не прописано в инструкции (незаконно — off-label), даже если антибиотик разрешен для ингаляционного применения.

В настоящее время существуют экспериментальные и клинические обоснования применения ингаляционных антибиотиков следующих групп:

- аминогликозиды (тобрамицин, амикацин);
- антисинегнойные цефалоспорины (цефтазидим);
- полимиксины (колистиметат натрия).

При внутривенном введении аминогликозиды плохо пенетрируют в легочную ткань (менее 30%) и обладают высокой нефротоксичностью, риск которой превышает 25%. При достижении достаточных концентраций препарата в плазме крови не создается адекватная концентрация препарата в легочной ткани и не преодолевается резистентность возбудителей. Введение тобрамицина и амикацина ингаляционно (через современный небулайзер — см. ниже) позволяет избежать нефротоксичных концентраций в плазме и преодолеть резистентность [136].

В настоящее время в РФ зарегистрирована специальная лекарственная форма для ингаляционного введения тобрамицина. При ингаляционном применении тобрамицин преимущественно остается в дыхательных путях, не проникает через эпителий в кровь. Биодоступность тобрамицина зависит от техники ингаляции и состояния дыхательных путей. Уже через 10 мин после ингаляции 300 мг тобрамицина средняя концентрация его в мокроте составляет 1237 мкг/г (35–7414 мкг/г), что более чем в 10 раз превышает этот показатель при парентеральном введении. При этом средняя сывороточная концентрация тобрамицина через 1 ч после ингаляции 300 мг ингаляционного тобрамицина у больных с муковисцидозом составляет около 0,9 мкг/мл (рис. 9). Высококонцентрированный раствор тобрамицина, специально предназначенный для ингаляций, содержит 300 мг тобрамицина в 4 мл 0,45% раствора натрия хлорида натрия и позволяет сократить времени ингаляции на 25–30% и уменьшить риск бронхоспазма при ингаляции препарата, так как его осмолярность приближена к физиологическому уровню секрета бронхов у пациентов с воспалительным процессом в легких.

В моноцентровом ретроспективном сравнительном исследовании показано, что при клинической неэффективности стартового режима антимикробной терапии НП_{ИВЛ}, вызванной полирезистентной флорой, добавление 300 мг тобрамицина 2 раза в сутки через VM-небулайзер (VMN) в дополнение к системной терапии приводит к увеличению частоты разрешения пневмонии (84 vs 52%) по сравнению с системной

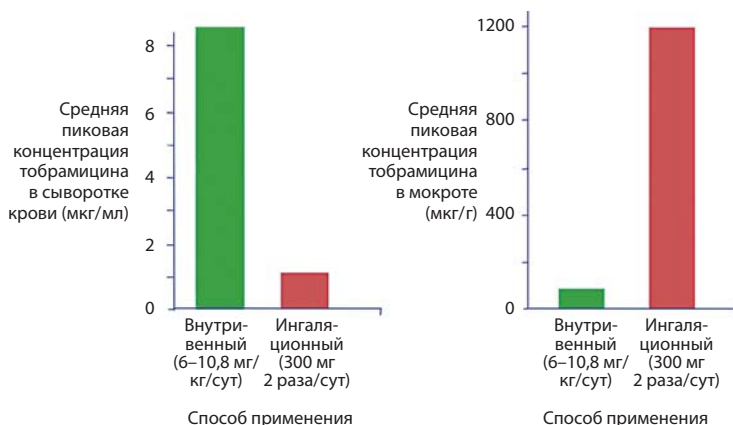


Рис. 9. Концентрации тобрамицина в сыворотке крови и бронхиальном секрете при внутривенном и ингаляционном введении (муковисцидоз)

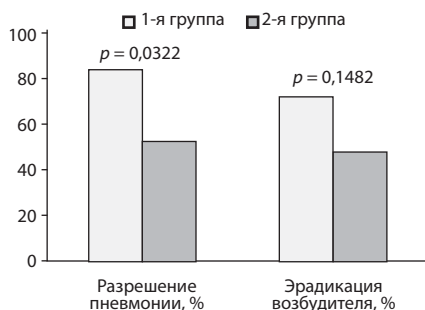


Рис. 10. Клиническая и микробиологическая эффективность применения комбинации ингаляций тобрамицина в дополнение к системной антимикробной терапии (группа 1) и стандартной системной антимикробной терапии (группа 2) при клинической неэффективности стартовой системной антимикробной терапии

антимикробной терапией, сокращению длительности ИВЛ на 3 суток, а также более частой эрадикации возбудителя (72 vs 48%) [10] (рис. 10).

В мультицентровом сравнительном исследовании эффективности ингаляционного введения амикацина и стандартной терапии, применяемой для лечения НП_{ИВЛ}, вызванной поли-

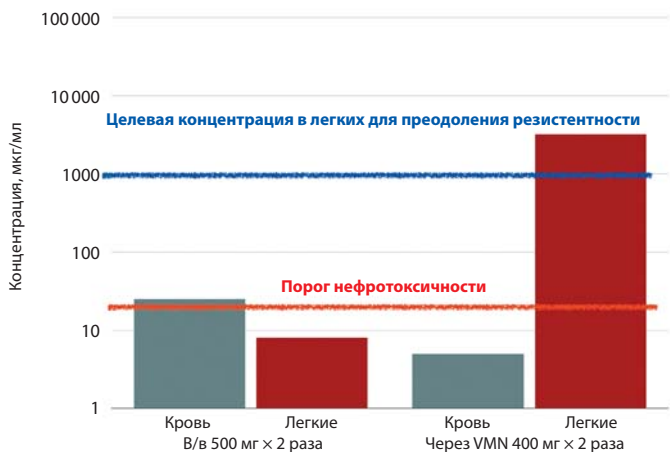


Рис. 11. Концентрации амикацина в плазме крови и легочной ткани при внутривенном и ингаляционном введении: пороги нефротоксичности и резистентности

резистентными штаммами, при добавлении амикацина в дозе 400 мг 2 раза в сутки через VMN к стандартной внутривенной антимикробной терапии концентрация амикацина в ткани легких превышала МПК₉₀ более чем в 100 раз (976 мкг/мл, 95% ДИ 135–16 127 мкг/мл), при этом не создавались токсичные концентрации в плазме крови (0,9 мкг/мл; 95% ДИ 1,62–1,73 мкг/мл) (рис. 11) [136].

Ожидается, что амикацин будет первым зарегистрированным препаратом для ингаляционного применения у пациентов с грамотрицательной ИВЛ-ассоциированной пневмонией. В настоящее время III фазу клинических исследований проходит комбинация ингаляционного раствора амикацина и системы доставки препарата в легкие. Было показано, что при таком способе создаются высокие концентрации в трахеальном аспирате и жидкости эпителиальной выстилки легких даже в плохо вентилируемых областях легочной ткани у пациентов с ИВЛ-ассоциированной грамотрицательной пневмонией при низких концентрациях препарата в плазме крови [136; 161].

Цефатазидим при ингаляционном введении обнаруживается в легочной ткани в высоких концентрациях, превышающих порог резистентности даже в зонах слабой аэрации, при этом при внутривенном введении высоких нагрузочных доз в сочетании с продленной инфузией достичь эффективных концентрации в очаге пневмонии в эксперименте не удалось [89]. Исследования фармакокинетики при ингаляционном введении цефатазида современными типами небулайзеров (VN и UN) животным с интактными легкими показали высокую степень доставки лекарства в легкие — $66 \pm 4\%$ и $62 \pm 5\%$ соответственно, при этом в легких создаются высокие концентрации — 300–600 мкг/г, что превосходит порог резистентности [88]. Также при ингаляционном введении цефатазида титр *Pseudomonas aeruginosa* снижался ниже 10^2 КОЕ/мл, в то время как при внутривенном введении титр оставался таким же высоким, как и в контрольной группе без антимикробной терапии, достигая 10^8 КОЕ/мл.

Колистиметат натрия при внутривенном введении вообще не обнаруживается ни в одном из сегментов легочной ткани в измеряемых концентрациях [133], поэтому для лечения нозокомиальной пневмонии препарат рекомендован только для ингаляционного введения. Кроме того, коллистиметат натрия очень нефротоксичен при внутривенном введении. Ингаляционное введение коллистиметата натрия (также как и амикацина) через современный небулайзер (см. ниже) также позволяет преодолеть резистентность. При ингаляционном введении коллистиметата натрия титр *Pseudomonas aeruginosa* у большинства животных снижался ниже 10^2 КОЕ/мл, в то время как при внутривенном введении титр оставался более высоким.

Тем не менее следует учитывать, что при большом объеме поражения паренхимы легочной ткани пенетрация антимикробных препаратов при ингаляционном введении будет значительно хуже, что может приводить к неэффективности терапии.

Выбор типа небулайзера. В настоящее время используют несколько типов небулайзеров: струйные (Jet Nebulizers, JN), ингаляторы отмеренной дозы (Pressurized Metered Dose Inhaler,

pMDI), ингалятор сухого порошка (Dry Powder Inhaler, DPI), ультразвуковой (Ultrasonic Nebulizer, UN), а также небулайзер с вибрирующей пористой мембраной (Vibrating Mesh Nebulizer, VMN) и его разновидности (Pulmonary Drug Delivery System, PDDS).

Выбор типа небулайзера имеет принципиальное значение для достижения адекватных концентраций антимикробного препарата в легочной ткани: отличия концентрации препарата в легочной ткани при использовании различных устройств могут достигать 5–10 раз.

Наименьшая концентрация препарата в легочной ткани создается при применении наиболее распространенных струйных небулайзеров, что сопряжено с неблагоприятным результатом лечения. Наиболее эффективны для введения антимикробных препаратов небулайзеры с вибрирующей пористой мембраной (VMN) и ультразвуковые (UN), хотя есть данные о разрушении некоторых антимикробных препаратов ультразвуком. Установлено, что концентрация амикацина в мокроте и доставленная доза в легкие в 5 и более раз меньше при использовании струйного небулайзера по сравнению с VMN и PDDS [149] (табл. 15).

Техника ингаляции антимикробных препаратов. Другим принципиальным моментом при ингаляционном введении препаратов у пациентов, которым проводят ИВЛ, является правильное положение небулайзера в дыхательном контуре. Доставка препарата в легкие при несоблюдении техники также может снижаться в 2 и более раз для одного типа небулайзера [46].

Таблица 15

Фармакокинетика амикацина и его концентрации в бронхиальном секрете при ингаляционном введении через разные типы небулайзеров

	Доставленная в легкие доза <i>in vitro</i> , %	Концентрация в мокроте, мкг/мл/мг	Экскреция амикацина почками, %
JN	7 ± 1	6,5 ± 9,5	1,9 ± 1,2
VMN	31 ± 4	31 ± 35	3,8 ± 1,6
PDDS	51 ± 11	54 ± 71	6,4 ± 2

Рекомендации по установке небулайзера:

- использовать дыхательный контур без увлажнителя (исключение увлажнителя из контура на время ингаляции не улучшает доставку!);
- снять фильтр-тепловлагообменник на время ингаляции, поместить его на клапан выдоха (для предотвращения обструкции клапана выдоха медикаментом);
- налить препарат в небулайзер;
- поместить небулайзер на аппарат ИВЛ в месте присоединения линии вдоха или на линию вдоха контура в 30 см от тройника (нужен специальный контур);
- использовать дыхательный объем около 500 мл (не меньше) для взрослых*;
- обеспечить поток газа около 40 л/мин (более высокий поток хуже), соотношение вдоха к выдоху более 1/2*;
- выключить потоковый триггер*;
- включить ингаляцию на 15 мин;
- после завершения ингаляции проверить остаточный объем лекарства в небулайзере, при необходимости повторить цикл ингаляции;
- отсоединить небулайзер от дыхательного контура после завершения процедуры;
- установить фильтр-тепловлагообменник на Y-образный тройник, вернуть прежние настройки вентилятора.

Таким образом, на сегодняшний день можно рекомендовать использование антимикробных препаратов (табл. 16) через небулайзер типа VMN или US при соблюдении техники ингаляции у пациентов с НП_{ИВЛ}, вызванной полирезистентной флорой, как дополнение к системной антимикробной терапии на основании решения консилиума федеральной специализированной медицинской организации при условии наличия добровольного информированного согласия пациента или его законных представителей (Приказ Минздравсоцразвития РФ от 09.08.2005 г. №494

* При невозможности обеспечить указанные параметры ИВЛ на время ингаляции следует перевести аппарат ИВЛ в режим управляемой вентиляции и седатировать пациента для адаптации к вентилятору.

Таблица 16

Дозы АМП для ингаляционного введения

Препарат	Дозы
Цефтазидим*	25 мг/кг 3 раза в сутки
Амикацин*	400–500 мг 2 раза в сутки
Тобрамицин	300 мг 2 раза в сутки
Колистиметат натрия (колистин, полимиксин Е)	2–3 млн МЕ (160–240 мг) 2 раза в сутки

Примечание: * — лекарственные формы для ингаляционного применения в настоящее время в РФ не зарегистрированы. Данные, позволяющие рекомендовать для ингаляции внутривенные формы с позиций эффективности и безопасности, отсутствуют.

«О применении лекарственных средств у больных по жизненным показаниям»).

Оригинальные и генерические препараты. Все имеющиеся доказательные данные по эффективности и безопасности антимикробной терапии нозокомиальной пневмонии 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 лекарственных средств, ограничено. Более того, в последние годы регулярно появляются результаты исследований, показывающие более низкую антимикробную активность *in vitro*, а также эффективность в эксперименте и клинике некоторых генерических антибиотиков по сравнению с оригинальными даже при их фармацевтической эквивалентности. В связи с этим для лечения пациентов с жизнеугрожающими инфекциями, в том числе НП, следует применять оригинальные препараты. В случае получения качественных данных о сопоставимой эффективности генерических и оригинальных препаратов необходимо отдельно рассмотреть вопрос об их включении в формуляр. Несомненно, что при лечении жизнеугрожающих инфекций фактор стоимости препарата не может превалировать над факторами эффективности и безопасности.

Длительность терапии. Ранее рекомендованная длительность терапии НП составляла 14–21 день. В то же время было

показано, что при НП_{ИВЛ} значительное клиническое улучшение наблюдалось в течение первых 6 дней терапии, а увеличение ее длительности до 14 дней приводило к колонизации *P. aeruginosa* и микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae*.

В исследовании, проведенном с использованием оценки состояния пациентов с НП_{ИВЛ} по шкале CPIS в динамике, было показано, что при назначении адекватной терапии заметное улучшение наблюдалось к 3–5-му дню терапии, что было подтверждено соответствующими изменениями показателя $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, достоверно лучшими, чем в группе пациентов с неэффективностью терапии.

Возможность сокращения длительности терапии НП подтверждается и результатами многоцентрового двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования, показавшего, что назначение адекватной эмпирической терапии в течение 8 и 15 дней у пациентов с НП_{ИВЛ} приводило к одинаковой клинической эффективности лечения [64]. Наряду с этим установлено, что частота повторных эпизодов НП была больше у пациентов с инфекцией, вызванной *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, и получавших короткий курс терапии, а риск появления полирезистентных возбудителей был выше при длительном курсе терапии. Сходные результаты получены в метаанализе клинических исследований [175].

Таким образом, в настоящее время имеются убедительные данные о возможности сокращения сроков лечения НП до 7–8 суток 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), когда следует обсуждать более длительные курсы антибактериальной терапии. Также целесообразны более длительные курсы антибактериальной терапии (14–28 дней) при стафилококковой (MSSA или MRSA) пневмонии, осложненной бактериемией.

В настоящее время показана возможность сокращения длительности антибактериальной терапии НП с помощью мониторингирования уровня прокальцитонина [175]. Нормализация уровня прокальцитонина или его снижение на 90%

и более от исходной величины является веским аргументом в пользу прекращения антибактериальной терапии.

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 интубированных больных из-за низкой специфичности клинических признаков пневмонии в первые 5 суток оценку динамики инфекционного процесса проводят по суррогатным показателям: нормализации дыхательного коэффициента ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), снижению оценки по балльной шкале CPIS, снижению количества бактерий в трахеальном аспирате 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 антибактериальной терапии обычно отмечается через 48–72 ч после начала терапии, поэтому стартовую терапию НП в течение этого периода времени в большинстве случаев изменять не следует. Исключение составляют случаи прогрессирующего ухудшения состояния или получение результатов микробиологического исследования, требующих изменения антибактериальной терапии.

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

Микроскопия мокроты или содержимого бронхов/трахеи с окраской по Граму должна быть произведена одновременно с назначением эмпирической антибактериальной терапии. Выявление в респираторном секрете грамположительных кокков является важным аргументом в пользу добавления в схему лечения (если они не были назначены ранее) препарата против MRSA (линезолида, ванкомицина или телаванцина).

Получение к 3–5-м суткам лечения отрицательного результата микробиологического исследования биоматериала, полученного с помощью бронхоскопических методов, при условии клинического улучшения состояния пациента является важным аргументом в пользу прекращения антибактериальной терапии.

Окончательную оценку эффективности антибактериальной терапии НП и принятие решения о ее достаточности проводят на основании оценки в динамике клинических и лабораторных показателей. У пациентов с НП_{ивл} сохранение умеренного лейкоцитоза, субфебрилитета, умеренного количества гнойного трахеального секрета, изменений на рентгенограмме, выделение новых микроорганизмов из мокроты или аспирата трахеи не могут служить безусловным обоснованием продолжения антибактериальной терапии или ее замены.

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

Прогностически неблагоприятными рентгенологическими признаками являются:

- поражение новых долей легкого;
- увеличение размера инфильтрата более чем на 50% в течение 48 ч;
- появление очагов деструкции;
- наличие большого плеврального выпота.

Тактика лечения больных с НП представлена на *схеме 1*.

Целенаправленная антибактериальная терапия. При клинической неэффективности лечения НП или после получения результатов микробиологического исследования может потребоваться коррекция эмпирической антибактериальной терапии. Препараты и их комбинации, рекомендуемые для терапии НП, вызванной наиболее распространенными возбудителями, представлены в *табл. 17*.

Схема 1

Тактика ведения пациента с подозрением на НП (включая НП_{ивл}).
Используются следующие категории оценки: эрадикация, суперинфекция



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

Антибактериальная терапия инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз. Как уже было отмечено выше,

Таблица 17

**Выбор антимикробных препаратов для лечения НП
установленной этиологии**

Микроорга- низмы	Препараты 1-й линии ¹	Альтернативные средства ¹
<i>Грамотрицательные</i>		
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , другие энтеро- бактерии (БЛРС–)	ЦС III–IV поколения Пиперацillin/тазо- бактам Цефоперазон/сульбактам ФХ	Карбапенем
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> , другие энтеро- бактерии (БЛРС+)	Карбапенем	Цефоперазон/сульбактам Пиперацillin/тазобактам Цефтазидим/авибактам ²
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> (Carb+)	Режимы терапии не отработаны; возможны различные комбинации карбапенемов, ингибиторозащищенных бета-лактамов, полимиксинов, тигециклина, фосфомицина (более детально рекомендации приведены в табл. 18)	
<i>P. aeruginosa</i>	Пиперацillin/тазо- бактам Цефтазидим Цефепим (все +/- амикацин)	Карбапенем (меропенем, дорипенем, имипенем) Ципрофлоксацин или ле- вофлоксацин Цефоперазон/сульбактам; полимиксин В Колистиметат натрия Цефтазидим/авибактам ² Цефтолозан/тазобактам ²
<i>Acinetobacter</i> <i>spp.</i>	Цефоперазон/сульбак- там	Карбапенем (имипенем, меропенем, дорипенем) Ампициллин/сульбактам ± АГ Тигециклин ³ Полимиксин В Колистиметат натрия ФХ ± АГ Ко-тримоксазол ⁴
<i>S. maltophilia</i>	Ко-тримоксазол ⁵	Тигециклин ФХ
<i>Грамположительные</i>		
Метициллино- чувствитель- ный <i>S. aureus</i> (MSSA)	Оксациллин ⁶ или цефа- золин ⁷	Ампициллин/сульбактам Клиндамицин Левифлоксацин Линезолид

Микроорга- низмы	Препараты 1-й линии ¹	Альтернативные средства ¹
Метициллино- резистентный <i>S. aureus</i> (MRSA)	Линезолид ⁸	Ванкомицин ⁹ Телаванцин ¹⁰ Цефтаролин ¹¹
<i>S. pneumoniae</i>	Цефотаксим или цеф- триаксон	Левифлоксацин или моксиф- локсацин
<i>Атипичные микроорганизмы</i>		
<i>Legionella spp.</i>	Левифлоксацин, или моксифлоксацин, или ципрофлоксацин	Эритромицин + рифампицин

¹ При условии чувствительности к ним выделенного возбудителя.

² В РФ в процессе регистрации (по состоянию на март 2016 г.).

³ На основании инструкции не показан при НП; назначение возможно при отсутствии другой альтернативы лечения (например, при множественной устойчивости, включая устойчивость к карбапенемам) и обосновано в медицинской документации решением консилиума и информированным согласием пациента. При назначении необходимо иметь в виду, что тигециклин целесообразно применять в составе комбинаций с другими антибиотиками, обладающими активностью в отношении *Acinetobacter spp.*, или с рифампицином. Целесообразно также рассмотреть вопрос об увеличении суточной дозы до 200 мг [48].

⁴ Только в комбинации и при отсутствии другой альтернативы лечения.

⁵ Эффективный режим дозирования не изучен; обоснованно назначение в увеличенной дозе — 15 мг/кг по триметоприму.

⁶ Режим дозирования оксациллина: внутривенно 2 г 4–6 раз в сутки.

⁷ Режим дозирования цефазолина: внутривенно 2 г 3–4 раза в сутки.

⁸ В рандомизированных исследованиях документирована более высокая эффективность линезолида при НП и НП_{ивл} по сравнению с ванкомицином.

⁹ Эффективность ванкомицина документирована в случае MRSA с МПК ≤ 1 мкг/мл; при МПК 1,5 или 2 мкг/мл обоснованно увеличение суточной дозы до 3–4,5 г (нагрузочная доза 25–30 мг/кг) или назначение других антибиотиков; при МПК больше 2 мкг/мл необходимо применять другие анти-MRSA-антибиотики.

¹⁰ Эффективен в случае MRSA с МПК ванкомицина ≥ 1 мкг/мл; противопоказан при НП с явлениями острой почечной недостаточности (клиренс креатинина ниже 50 мл/мин).

¹¹ На основании инструкции не показан при НП.

Использованные сокращения: АГ — аминогликозид; БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра; Carb — карбапенемазы; ФХ — фторхинолон; ЦС — цефалоспорин.

с 2011 г. в Российской Федерации при госпитальных инфекциях, вызванных представителями семейства *Enterobacteriaceae*, а также *Acinetobacter spp.*, начали выделять изоляты, устойчивые к карбапенемным антибиотикам. Устойчивость оказалась связанной с продукцией глобально распространенных карбапенемаз: NDM-типа и VIM-типа (металло-бета-лактама-

зы, класс В), КРС-типа (сериновые бета-лактамазы, класс А) и ОХА-48-типа (сериновые бета-лактамазы, класс D). Данные о распространении карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий (КПЭ) и ацинетобактеров на территории РФ крайне фрагментарны, имеются единичные публикации и достаточно многочисленные неопубликованные данные. В Санкт-Петербурге обнаружены представители всех четырех глобально распространенных групп, причем в некоторых стационарах отмечено формирование эндемичных очагов. Из Москвы и других регионов сообщают преимущественно о распространении карбапенемаз ОХА-48-типа. Есть все основания предполагать, что в обозримом будущем частота выделения КПЭ будет возрастать, так же как будет возрастать и количество охваченных регионов.

Обычно КПЭ характеризуются устойчивостью не только к карбапенемам и другим бета-лактамам, но и к большинству антибиотиков других классов (фторхинолонам, аминогликозидам), но часто сохраняют чувствительность к тигециклину, полимиксинам и фосфомицину. В то же время необходимо отметить, что уровень устойчивости к карбапенемам, опосредуемый отдельными карбапенемазами, может существенно различаться. Так, для продуцентов карбапенемаз VIM-и ОХА-типа характерны относительно невысокие значения МПК карбапенемов, наибольшие значения МПК отмечают у продуцентов карбапенемаз NDM-типа. Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют, что меропенем (в максимальных дозах и при продленной инфузии) сохраняет клиническую эффективность при МПК в отношении возбудителей $\leq 8-16$ мкг/мл. Насколько это наблюдение справедливо для других карбапенемов, в настоящее время не установлено.

Количественная оценка чувствительности КПЭ необходима к другим антибиотикам, поскольку практически всегда возникает вопрос о выборе нескольких препаратов для включения в режимы комбинированной терапии. Однако для обоснования адекватной антибактериальной терапии КПЭ-инфекций необходимо не только количественно оценить антибиотикочувствительность патогена, но и выявить тип карбапенемазы, поскольку сериновые и металло-бета-лактамазы различаются

по чувствительности к ингибиторам. Так, наиболее перспективный ингибитор бета-лактамаз авибактам подавляет активность сериновых карбапенемаз (KPC-типа и OXA-типа), но не металло-бета-лактамаз (NDM-типа и VIM-типа).

В настоящее время для детекции КПЭ и типирования карбапенемаз предлагается ряд фенотипических и генетических методов. Выбор конкретных методических подходов и формирование алгоритма диагностики лежит в сфере ответственности руководства каждой лаборатории. Однако два метода достойны упоминания.

Первый — это детекция генов карбапенемаз непосредственно в биологических образцах или в культурах микроорганизмов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Реализация метода ПЦР возможна в нескольких вариантах: моно- и мультиплексные системы лабораторного изготовления с электрофоретической или гибридизационно-флюоресцентной детекцией продуктов амплификации; аналогичные системы коммерческого изготовления, допускающие использование разнообразных амплификаторов; «закрытые» коммерческие системы картриджного типа (система GeneXpert). Последний вариант предполагает минимальное участие оператора и основан на использовании автомата, осуществляющего все этапы исследования от выделения ДНК до учета результата; длительность исследования — менее одного часа, но этот вариант финансово наиболее затратный.

Второй метод — фенотипическая детекция карбапенемазной активности у бактериальных культур, основанная на изменении реакции среды (рН) при ферментативном гидролизе меропенема карбапенемазами исследуемой культуры (RAPIDEC® CARBA NP). Этот метод не позволяет дифференцировать карбапенемазы, однако отличается простотой и быстротой исполнения. К сожалению, он еще не зарегистрирован в Российской Федерации.

Режимы антибактериальной терапии инфекций, вызванных КПЭ, не отработаны, поскольку проспективные рандомизированные исследования практически отсутствуют. Таким образом, однозначные рекомендации по выбору оптимального антибиотика представить сложно. Результаты некоторых кли-

нических исследований показали, что эффективность тигециклина и полимиксинов В и Е (антибиотиков, к которым КПЭ, как правило, сохраняют чувствительность) в монотерапии не превышает 50%. Наряду с этим, в большинстве ретроспективных исследований или исследованиях случай—контроль документирована более высокая эффективность комбинированного применения антибиотиков (два или три препарата) по сравнению с монотерапией. Показана эффективность различных комбинированных режимов антибактериальной терапии (карбапенем + колистиметат натрия или полимиксин В; карбапенем + тигециклин; тигециклин + колистиметат натрия или полимиксин В; карбапенем + тигециклин + колистиметат натрия; фосфомицин + тигециклин или колистиметат натрия) [48; 152; 162; 181]. Важно отметить, что в большинство исследований были включены пациенты с инфекциями, вызванными продуцентами карбапенемаз КРС-типа, и неизвестно, насколько полученные данные можно экстраполировать на инфекции, вызванные продуцентами других карбапенемаз.

Таким образом, на фоне существенного дефицита надежной информации наиболее обоснованны в настоящее время рекомендации о применении комбинированной антибактериальной терапии при выделении КПЭ или ацинетобактеров. Однако данные, которые позволили бы отдать предпочтение какой либо конкретной схеме, отсутствуют. Рекомендации по лечению инфекций, вызванных КПЭ, суммированы в *табл. 18*. Как уже отмечалось, существенную помощь при выборе терапии оказывает количественная оценка чувствительности к карбапенемам. При значении МПК меропенема или дорипенема 8,0 мкг/мл и меньше можно с достаточной уверенностью рекомендовать включение карбапенемов в схему лечения; вторым компонентом могут быть либо полимиксины, либо тигециклин. Необходимости включения в схему лечения третьего антибиотика, скорее всего, нет.

При значении МПК меропенема или дорипенема более 8,0 мкг/мл целесообразность назначения карбапенемов сомнительна, хотя следует указать на сообщения о проявлении *in vitro* синергизма между карбапенемами и полимиксинами или тигециклином даже при высоком уровне устойчивости к кар-

Таблица 18

**Рекомендованные схемы антибактериальной терапии НП,
вызванной карбапенемазопroduцирующими энтеробактериями
и ацинетобактериями**

Микроорганизм	Схемы терапии
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Acinetobacter spp.</i>	При МПК меропенема или дорипенема $\leq 8,0$ мг/мл Максимальные дозы меропенема* или дорипенема* (продленная инфузия) + полимиксины или тигециклин в зависимости от чувствительности возбудителя Цефтазидим/авибактам**
	При МПК меропенема $> 8,0$ мг/мл Полимиксины + тигециклин +/- аминогликозиды +/- фосфомицин Эртапенем + меропенем Цефтазидим/авибактам**
	При отсутствии данных о значениях МПК меропенема Различные комбинации трех или четырех антибиотиков: карбапенем*; тигециклин; полимиксины; цефоперазон/сульбактам или ампициллин/сульбактам; фосфомицин; аминогликозид

Примечания:

* — рекомендованы максимальные суточные дозы (меропенем 4–6 г, дорипенем 3 г, имипенем 4 г);

** — в РФ в процессе регистрации (по состоянию на март 2016 г.), цефтазидим/авибактам активен в отношении *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, неактивен в отношении *Acinetobacter spp.*

бапенемам. Принципиально важным моментом в этом случае будет назначение двух активных антибиотиков, чаще всего это будет полимиксин и тигециклин. Возможно добавление в комбинацию третьего препарата в зависимости от результатов чувствительности (фосфомицина или аминогликозидов). Имеются сообщения об эффективности комбинации из двух карбапенемов, при этом одним из них должен быть эртапенем. Обоснованы также режимы комбинированной терапии, включающие карбапенем и ингибитор бета-лактамаз сульбактам (входящий в состав комбинированных антибиотиков ампициллин/сульбактам и цефоперазон/сульбактам), поскольку сериновые карбапенемазы класса А и D чувствительны к ингибиторам.

Механизм действия цефтазидима/авибактама заключается в подавлении активности бета-лактамаз (БЛРС, КРС, хромосомных бета-лактамаз класса C, а также ОХА-48) за счет авибактама и сохранении тем самым активности цефтазидима в отношении резистентных возбудителей, в том числе устойчивых к карбапенемам представителей семейства *Enterobacteriaceae* и полирезистентных штаммов *P. aeruginosa*.

Деэскалация терапии. Терапия может быть изменена на антибиотики более узкого спектра, если не выделены возбудители, против которых была направлена эмпирическая терапия (например, *P. aeruginosa*, MRSA), или в том случае, если выделенный возбудитель оказался чувствителен к препаратам с более узким спектром активности (например, выделена *E. coli*, чувствительная к цефалоспорином III поколения, при эмпирическом назначении карбапенема).

Подобная тактика, получившая название деэскалации терапии, в настоящее время является общепризнанной при лечении различных нозокомиальных инфекций, в том числе НП. Основное затруднение в данном случае — 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% случаях 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 деэскалационной терапии является назначение пациентам с поздней НП, с факторами риска наличия полирезистентных возбудителей или с НП_{ИВЛ} стартовой комбинированной терапии, включающей несколько антибактериальных препаратов, перекрывающих максимально широкий спектр возбудителей. В последующем на основании предварительных микробиологических данных проводится отмена отдельных препаратов. Так, при внедрении подобной тактики у пациентов с НП_{ИВЛ} удалось в течение первых 48 ч терапии провести отмену одного препарата у 36,5% и двух —

у 61,5% пациентов. При этом такая высокая частота деэскалации антибактериальной терапии была достигнута несмотря на то, что в 25% случаев были выделены штаммы *P. aeruginosa* и в 15,4% — MRSA, и это не привело к ухудшению результатов лечения (в сравнении с историческим контролем). В данном 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 антибактериальной терапии при лечении пациентов с НП_{ИВЛ}, привел к менее оптимистичным результатам. Оказалось, что в целом деэскалация терапии проводилась нечасто — менее чем 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 этом исследовании наиболее часто НП_{ИВЛ} была вызвана *P. aeruginosa*, что также послужило основной причиной необходимости эскалации режима терапии. Следует отметить, что в группе пациентов, которым потребовалась эскалация режима терапии, летальность составила почти 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.

В России проблемой проведения деэскалации терапии являются сложности с достоверным определением чувствительности к антибактериальным препаратам в микробиологических лабораториях и выявлением некоторых механизмов устойчивости к антибиотикам. Возможность использования этого метода оптимизации антибактериальной терапии определяется наличием в структуре лечебного учреждения лаборатории, регулярно проводящей внутренний контроль и участвующей в программах внешней оценки качества.

Наиболее реальный пример проведения деэскалации на практике — назначение при поздней НП_{ИВЛ} в эмпирическом режиме карбапенема и линезолида (ванкомицина) и коррекция терапии на следующий день по результатам микробиоло-

гического исследования: при отсутствии грамположительных кокков возможна отмена линезолида или ванкомицина, при отсутствии грамотрицательных бактерий — карбапенема.

Таким образом, при всех положительных моментах проведения деэскалации эмпирической антибактериальной терапии (клинических, микробиологических, экономических) ее возможная реализация на практике определяется соблюдением всех необходимых условий: своевременного и корректного взятия материала для микробиологического исследования, наличие качественной микробиологической лаборатории, проведения микробиологического мониторинга в отделении.

Антифунгальная терапия. Микотическая НП возникает преимущественно у иммунокомпрометированных больных. Основной возбудитель микотической НП — *Aspergillus spp.*; другие микромицеты (*Rhizopus spp.*, *Mucor spp.*, *Fusarium spp.* и пр.) встречаются значительно реже. *Pneumocystis jirovecii* обычно является возбудителем внебольничной пневмонии. *Candida spp.* вызывают НП крайне редко, поражение легких возможно при гематогенной диссеминации или аспирации желудочного содержимого.

Высокий риск микотической НП у больных с длительной нейтропенией (количество нейтрофилов в периферической крови меньше 500 клеток/мм³ на протяжении более 10 дней), при реакции «трансплантат против хозяина» и цитомегаловирусной инфекции после алло-ТКСК, после трансплантации легких, у пациентов с первичным иммунодефицитом (хроническая гранулематозная болезнь и пр.), а также при длительном (более 3 нед.) использовании системных ГКС (преднизолон более 0,3 мг/кг/сут) или применении иммуносупрессоров (анти-TNF, циклоспорина А и пр.).

Риск микотической НП в ОРИТ повышен при использовании системных ГКС у пациентов с ХОБЛ, респираторным дистресс-синдромом и печеночной недостаточностью, а также у больных СПИДом и тяжелой инфекцией H1N1.

У больных с длительной нейтропенией частота грибковой НП составляет 3–20%, у пациентов в ОРИТ без нейтропении — 0,33–4%. Кроме того, вспышки грибковой НП могут быть связаны с высокой концентрацией спор *Aspergillus spp.*

в воздухе при поражении этими грибами системы вентиляции или проведении ремонта.

Препарат выбора для лечения инвазивного аспергиллеза — вориконазол (IA), альтернативные — каспофунгин (IIB) и липидный комплекс амфотерицина В (IIB). Обычно начинают внутривенное применение вориконазола, при стабильном состоянии пациента возможен прием *per os*. При использовании вориконазола необходимо учитывать возможность лекарственных взаимодействий. Например, при назначении вориконазола следует отменить рифампицин или другие индукторы ферментов цитохрома P450, поскольку в этих случаях терапевтическая концентрация вориконазола в плазме и тканях обычно не достигается.

Оценку эффективности антифунгальной терапии при отсутствии быстрого ухудшения состояния следует проводить на 4–7-е сутки. При неэффективности начального лечения следует исключить другие микозы (мукоормикоз), резистентность *Aspergillus spp.* (редко), взаимодействия с другими лекарственными средствами, а также особенности фармакокинетики вориконазола (определение концентрации препарата в сыворотке крови). В этих случаях назначают вориконазол, если его не применяли ранее, а также комбинации антимикотиков с разными механизмами действия: вориконазол и эхинокандин или липидный комплекс амфотерицина В и эхинокандин (BII), или позаконазол (BII).

Применение амфотерицина В не рекомендовано в связи с недостаточной эффективностью и высокой токсичностью (DI). Итраконазол для приема внутрь не применяют в связи с вариабельной биодоступностью (DII). Флуконазол неактивен против большинства возбудителей, в том числе *Aspergillus spp.*, его не следует применять для лечения аспергиллеза легких (DI).

Антифунгальную терапию продолжают до исчезновения клинических признаков заболевания, эрадикации возбудителя из очага инфекции, купирования или стабилизации радиологических признаков, а также завершения периода нейтропении. Средняя продолжительность лечения до стабилизации состояния больного составляет 20 дней, достижения полной

ремиссии — 60 дней. Однако у больных с сохраняющейся иммуносупрессией необходимо более длительное лечение.

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

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

Резюме рекомендаций по антимикробной терапии НП. При подозрении на НП следует немедленно начать адекватную эмпирическую антибактериальную терапию, так как отсрочка в назначении адекватного лечения сопровождается ухудшением прогноза (уровень рекомендаций А).

Для обеспечения максимальной эффективности антибактериальной терапии пациентов с тяжелой НП критически важным является использование антимикробных препаратов в адекватных дозах (уровень рекомендаций А).

Для стартовой эмпирической терапии НП антимикробные препараты следует назначать внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клиническим улучшением и нормальной функцией ЖКТ возможен переход на пероральную терапию с использованием антибиотиков с хорошей биодоступностью (уровень рекомендаций В).

Ингаляционный путь введения некоторых антибактериальных препаратов (колистиметат натрия, тобрамицин, амикацин, цефтазидим) может применяться в качестве дополнительной терапии у пациентов с НП_{ИВЛ}, вызванной полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами (уровень рекомендаций В).

Возможно использование комбинированной антибактериальной терапии у пациентов с высокой вероятностью

НП, вызванной полирезистентными возбудителями. Однако в настоящее время нет надежных данных по преимуществам этого подхода перед монотерапией за исключением повышения вероятности адекватного выбора эмпирической терапии. Более высокая эффективность комбинированной терапии документирована при НП, вызванной энтеробактериями или ацинетобактериями, продуцирующими карбапенемазы (уровень рекомендаций В).

При возможности следует применять монотерапию (уровень рекомендаций А), за исключением случаев, когда комбинированная терапия требуется для расширения спектра активности, например добавление линезолида, или ванкомицина, или телаванцина к бета-лактаму при высоком риске инфицирования MRSA (уровень рекомендаций В).

Учитывая отсутствие адекватных данных по эффективности и безопасности воспроизведенных копий антимикробных лекарственных средств, при выборе антибиотиков следует отдавать предпочтение оригинальным препаратам (уровень рекомендаций С).

При эффективной антибактериальной терапии НП и НП_{ивл}, ее длительность может быть сокращена до 7–8 дней за исключением инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, а также *S. aureus* с бактериемией (уровень рекомендаций А).

Препарат выбора для лечения аспергиллеза легких — вориконазол (уровень рекомендаций А). При неэффективности вориконазола препаратами 2-го ряда являются эхинокандины (уровень рекомендаций В). При невозможности применения вориконазола или эхинокандинов допустимо использование обычной или липидной формы амфотерицина В (уровень рекомендаций А).

При клинической эффективности лечения и получении адекватных микробиологических данных об этиологии НП и чувствительности выделенных возбудителей возможна деэскалация антибактериальной терапии (уровень рекомендаций В).

Респираторная терапия при нозокомиальной пневмонии

*А.И. Ярошецкий, А.И. Грицан, И.Б. Заболотских,
А.Л. Левит, С.Н. Авдеев*

Методы мобилизации и удаления бронхиального секрета. Гиперпродукция и недостаточный клиренс секрета бронхиального дерева может представлять серьезную проблему для многих пациентов, которым проводят ИВЛ. Для улучшения экспекторации бронхиального секрета используют как рутинные «ручные» методы физиотерапии (например, перкуссию грудной клетки руками врача в сидячем и «дренажном» положении пациента), так и специальные «механические» методы улучшения дренажа дыхательных путей на основе высокочастотных колебаний воздушного потока — высокочастотную компрессию грудной стенки, высокочастотную перкуссионную вентиляцию легких, виброакустический массаж грудной клетки, а также положительное экспираторное давление. Применение этих методов по сравнению с отсутствием терапии достоверно увеличивает клиренс и объем выделяемого бронхиального секрета у пациентов с муковисцидозом и при проведении длительной ИВЛ [53].

У самостоятельно дышащих пациентов не получено различий между «ручными» и «механическими» методами, но «механические» методы гораздо менее трудозатратны и лучше переносятся пациентом. При проведении ИВЛ роль «ручных» методов значительно уменьшается, а часть этих методов невозможно применить технически.

Высокочастотная компрессия грудной стенки (high frequency chest wall compression, HFCWC) осуществляется за счет передачи высокочастотных колебаний со специального

надуваемого жилета, надетого на грудную стенку пациента, на паренхиму легких и дыхательные пути. Этот жилет плотно облегает грудную клетку и соединен с воздушным компрессором, надувающим его в пульсовом режиме, при этом частоту осцилляций и давление воздуха в жилете регулируют в зависимости от задач терапии и состояния пациента: при более низких частотах увеличивается объем воздуха, перемещаемого в легкие, при более высоких частотах возрастает скорость воздушного потока [112].

Высокочастотная компрессия грудной стенки увеличивает мукоцилиарный клиренс, количество выделяемой мокроты во время проведения процедуры и непродолжительное время после нее. Увеличение клиренса происходит при увеличении частоты компрессии с 5 до 13 Гц, максимальный эффект увеличения клиренса до 340% достижим при частоте 13 Гц. Амплитуда колебаний должна быть установлена на максимально переносимую пациентом. Возможно последовательное изменение частоты перкуссии в интервале от 5 до 13 Гц по 5 мин до достижения общей длительности сеанса 30 мин, а также установка максимально эффективной частоты перкуссии (13 Гц) на 15–30 мин с максимально переносимой амплитудой. Частота сеансов должна быть не реже 2 раз в сутки. Переносимость высокочастотной компрессии грудной стенки выше ручных методов мобилизации бронхиального секрета [69].

Положительное экспираторное давление (РЕР). Используют резистор диаметром 2–3,5 мм, просят пациента произвести 8–10 глубоких вдохов длительностью 3–4 с последующими выдохами через резистор длительностью 5–6 с, после этого 8–10 спокойных выдохов. Технология применима только у спонтанно дышащих пациентов, способных к выполнению этой процедуры.

Постуральный дренаж. Используют шесть различных положений грудной клетки — сидя, на правом боку, на левом боку, наклонившись вперед и так далее в соответствии с данными рентгенографии. В течение пятиминутного периода нахождения пациента в каждом из шести положений применяют различные «ручные» методы экспекторации мокроты — чередование глубоких вдохов с голосовыми вибрациями на вы-

дохе и спокойного дыхания с ручной перкуссией грудной клетки сжатой в кулак кистью над выбранными зонами легких. В сравнительном исследовании постурального дренажа, положительного экспираторного давления и высокочастотных компрессий грудной стенки у самостоятельно дышащих пациентов с муковисцидозом при адекватном соблюдении всех методик не получено достоверных различий между количеством бронхиального секрета, степенью бронхиальной проходимости и переносимостью [53].

Высокочастотная перкуSSIONная вентиляция легких (high frequency percussive ventilation, HFPV) — метод респираторной терапии, при котором маленькие объемы воздуха («перкуссии») подаются пациенту с высокой регулируемой частотой (100–600 циклов в минуту) и управляемым относительно низким уровнем давления через специальный открытый дыхательный контур (фазитрон), реагирующий на изменения легочного импеданса [42]. Пульсирующий быстрый поток воздуха при высокочастотной перкуSSIONной вентиляции создает в дыхательных путях колебательные движения, способствующие мобилизации бронхиального секрета, а противофазный воздушный поток перемещает секрет в проксимальном направлении, откуда его можно удалить [204]. В рандомизированном исследовании было показано, что добавление HFPV к традиционной физиотерапии у трахеостомированных пациентов по 10 мин 2 раза в сутки позволяет улучшить газообмен, уменьшить работу дыхания и достоверно уменьшает число случаев НП_{ивл}.

Респираторная поддержка. Особенности патоморфологии и патофизиологии при пневмонии обуславливают основные принципы проведения респираторной поддержки. Для пневмонии характерны:

- повреждение бронхиального и альвеолярного эпителия, что ведет к obturации бронхов, появлению ателектазов;
- развитие альвеолярного и интерстициального отека;
- преобладание альвеолярного отека с выпадением фибрина в альвеолах, а также (на поздних стадиях) коллагена и нейтрофилов (зоны «консолидации» на КТ-картине легких);

- невысокое плевральное давление;
- низкая рекрутабельность альвеол.

В связи с этим при развитии нозокомиальной пневмонии «в чистом виде» невысока эффективность применения «высокого» положительного конечно-экспираторного давления (РЕЕР), маневров рекрутирования альвеол, которые эффективны при непрямом повреждении легких (например, при остром респираторном дистресс-синдроме вследствие перитонита). Однако у пациентов с нозокомиальной пневмонией может наблюдаться сочетание этиологических факторов, а также прямого (ушиб легких, пневмония) и непрямого (ОРДС) повреждения альвеол в различных комбинациях. Например, тяжелая политравма с ушибом легких и НП_{ИВЛ}, абдоминальный сепсис с развитием ОРДС и НП_{ИВЛ}. При комбинации этих факторов при проведении респираторной поддержки следует учитывать сочетание различных патофизиологических и патоморфологических свойств респираторной системы. Более подробно особенности респираторной поддержки при остром респираторном дистресс-синдроме описаны в клинических рекомендациях Федерации анестезиологов и реаниматологов РФ «Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома» (2015) (www.far.org).

Респираторная поддержка в различных режимах является методом временного протезирования функции внешнего дыхания, обеспечивает поддержание газообмена в легких, снижает работу дыхания и предоставляет время для восстановления функций легких. У значительной части пациентов с нозокомиальной пневмонией и ОДН при отсутствии септического шока и нарушений сознания возможно поддерживать адекватный газообмен в легких при спонтанном дыхании с ингаляцией кислорода, созданием постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP), высокоскоростного назального потока кислорода и неинвазивной вентиляции легких.

Стандартная кислородная терапия через кислородную маску или носовые канюли при развитии нозокомиальной пневмонии, как правило, не обеспечивает адекватную концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси, адекватный потребностям пациента поток, а также необходимое увлажнение. Более

того, использование кислорода способствует образованию резорбционных ателектазов за счет коллабирования альвеол при уменьшении инспираторной фракции азота.

Высокоскоростной назальный поток кислорода обеспечивает поток до 100 л/мин, заданную инспираторную фракцию кислорода до 100% и адекватное увлажнение, при этом происходит уменьшение работы дыхания и создание повышенного давления в дыхательных путях (по аналогии с CPAP — постоянным положительным давлением в дыхательных путях).

При сравнении ингаляций кислорода через обычную лицевую маску, высокоскоростного назального потока кислорода и неинвазивной масочной вентиляции легких только последние два метода обеспечивают уменьшение частоты и работы дыхания [207]. Переносимость высокоскоростного назального потока кислорода у многих пациентов выше, чем неинвазивной вентиляции легких через маску. В мультицентровом рандомизированном исследовании FLORALI применение высокоскоростного назального потока кислорода по сравнению с неинвазивной вентиляцией и стандартной ингаляцией кислорода через лицевую маску у пациентов с внебольничной и нозокомиальной пневмонией привело к уменьшению частоты интубации трахеи при индексе $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ менее 200 мм рт. ст., а также к снижению летальности. При этом наибольшая летальность отмечена в группе неинвазивной ИВЛ [91].

Неинвазивная вентиляция как альтернатива интубации трахеи и инвазивной ИВЛ возможна при сохранении сознания, контакта с пациентом, индексе $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ более 175 мм рт. ст. и стабильной гемодинамике. У пациентов с иммуносупрессией (в том числе с пневмоцистной пневмонией), у онкогематологических пациентов и при ХОБЛ неинвазивная вентиляция является методом выбора [44; 96; 196].

При неинвазивной вентиляции следует использовать уровень РЕЕР 5–10 см вод. ст., уровень инспираторного давления (PS) 8–14 см вод. ст. выше уровня РЕЕР.

При неэффективности неинвазивной вентиляции — гипоксемии, метаболическом ацидозе или отсутствии увеличения индекса $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ в течение 2 ч, высокой работе дыхания

(десинхронизация с респиратором, участие вспомогательных мышц, «провалы» во время триггирования вдоха на кривой «давление—время») показана интубация трахеи.

Показания для начала респираторной поддержки

Абсолютные (только интубация трахеи, инвазивная ИВЛ):
апноэ, кома, остановка кровообращения.

Относительные:

- нарушения сознания (возбуждение, делирий, оглушение, сопор, кома) — только интубация трахеи, инвазивная ИВЛ;
- нарушение глоточных рефлексов, кашлевого толчка, парез голосовых связок (только интубация трахеи, инвазивная ИВЛ);
- сохраняющаяся гипоксемия (PaO_2 ниже 60 мм рт. ст. или SpO_2 менее 90%);
- сохраняющаяся (или появившаяся) гиперкапния;
- участие вспомогательных дыхательных мышц;
- частота дыхания более 35 в минуту;
- шок, нестабильная гемодинамика (только интубация трахеи, инвазивная ИВЛ).

Как можно более раннее начало инвазивной вентиляции легких улучшает прогноз, а отсрочка интубации трахеи при наличии показаний — ухудшает.

В процессе проведения респираторной поддержки следует использовать следующие основные параметры.

1. Дыхательный объем (DO , Vt) — не более 6–8 мл/кг идеальной массы тела («протективная» ИВЛ) (В).
2. Частота дыхания и минутный объем вентиляции (MVE) — минимально необходимые для поддержания PaCO_2 на уровне 35–45 мм рт. ст. (кроме методологии «допустимой гиперкапнии») (С).
3. Фракция кислорода в дыхательной смеси (FiO_2) — минимально необходимая для поддержания достаточного уровня оксигенации артериальной крови (С).
4. Выбор РЕЕР — минимально достаточный для обеспечения максимального рекрутирования альвеол и минимального перераздувания альвеол и угнетения гемодинамики («протективная» ИВЛ) (А).

5. Скорость пикового инспираторного потока — в диапазоне от 30 до 80 л/мин (D).
6. Профиль инспираторного потока — нисходящий (рампообразный) (D).
7. Соотношение вдох/выдох (I/E) — неинвертированное (менее 1:1,2) (C).
8. Применение вентиляции в положении лежа на животе (прон-позиции) пациентам при сочетании с тяжелым ОРДС, морбидным ожирением и пациентам, которым противопоказано применение протокола настройки РЕЕР (A).
9. Синхронизация больного с респиратором — использование седативной терапии (в соответствии с протоколом седации) и при тяжелом течении ОРДС непродолжительной (обычно менее 48 ч) миоплегии, а не гипервентиляции ($\text{PaCO}_2 < 35$ мм рт. ст.) (C).
10. При выборе режима респираторной поддержки следует отдать предпочтение вспомогательным режимам вентиляции, в которых нет полностью аппаратных вдохов (D).
11. Соблюдение протокола отлучения пациента от аппарата ИВЛ — ежедневно необходимо оценивать критерии прекращения ИВЛ (C).

Режимы респираторной поддержки. Проведение «безопасной» ИВЛ возможно как в режимах с управляемым давлением (PC), так и в режимах с управляемым объемом (VC) [17; 65]. При этом в режимах с управляемым объемом желательно использовать нисходящую форму инспираторного потока, так как она обеспечивает лучшее распределение газа в разных отделах легких и меньшее давление в дыхательных путях.

Режимы вспомогательной вентиляции:

- вентиляция с поддержкой инспираторного давления (pressure support ventilation, PSV);
- вентиляция с двухфазным давлением в дыхательных путях (biphasic positive airway pressure, BIPAP, BiLevel, Biphasic);
- адаптивная поддерживающая вентиляция (adaptive support ventilation, ASV);

- пропорциональная вспомогательная вентиляция (proportional assist ventilation, PAV, PAV+).

Они имеют преимущества перед любыми режимами, где параметры аппаратного вдоха полностью заданы врачом (A/CMV, PCV, SIMV), за счет лучшей вентиляции базальных отделов легких, предотвращения атрофии респираторных мышц, более равномерного распределения газа, сокращения длительности респираторной поддержки и частоты развития вентилятор-ассоциированной пневмонии.

В настоящее время отсутствуют убедительные данные о преимуществе какого-либо из вспомогательных режимов респираторной поддержки. При применении управляемых режимов респираторной поддержки следует как можно быстрее перейти к режимам вспомогательной вентиляции.

При развитии ОРДС следует установить дыхательный объем не более 8 мл/кг идеальной массы тела (желательно 6 мл/кг идеальной массы тела) (уровень рекомендаций В).

Настройка РЕЕР. Основным методом открытия коллабированных альвеол (а следовательно, улучшения артериальной оксигенации) и предотвращения их коллапса — это настройка РЕЕР. В идеале величина РЕЕР является оптимальной при максимальном раскрытии коллабированных альвеол (максимальной функциональной остаточной емкости, ФОЕ), минимальном перераздувании уже открытых альвеол и минимальном влиянии на гемодинамику. Для этого при выборе величины РЕЕР следует учитывать потенциальную рекрутабельность альвеол [93] и факторы, способствующие коллапсу альвеол извне: давление органов средостения, внутрибрюшное давление, внесосудистую воду легких, индекс массы тела. Величину оптимального РЕЕР следует настраивать индивидуально у каждого пациента и оптимизировать ее в процессе проведения респираторной поддержки.

При отсутствии факторов риска ОРДС при нозокомиальной пневмонии ввиду низкой рекрутабельности альвеол достаточно применения эмпирического «невысокого» уровня РЕЕР от 5 до 10 мбар. При настройке РЕЕР следует учитывать, что НП часто возникает на фоне острого респираторного дистресс-синдрома и наоборот. Наиболее часто применим

эмпирический метод настройки РЕЕР или настройка РЕЕР по таблице $\text{FiO}_2/\text{РЕЕР}$. Выбор метода также может определяться доступностью дополнительных методов оценки физиологии дыхания: мониторинга конечно-экспираторного объема легких (end-expiratory lung volume, EELV), транспульмонального давления, статической петли «давление—объем». Величина нижней точки перегиба на статической петле «давление—объем» часто отсутствует и не соответствует величине «оптимального» РЕЕР [31; 35; 209].

Основой оценки рекрутабельности альвеол является механизм повреждения и время от начала развития ОРДС. Пациенты с непрямым повреждением легких (например, при перитоните, панкреонекрозе) в ранней стадии ОРДС (1–7-й дни) чаще всего имеют хороший потенциал для рекрутирования альвеол. При непрямом повреждении легких величина оптимального РЕЕР выше, чем при прямом повреждении.

Основным дополнительным методом оценки рекрутабельности альвеол является компьютерная томография (КТ) легких, которую следует выполнять всем пациентам с диффузными изменениями на рентгенограмме (при доступности метода и транспортабельности пациента). При преобладании гомогенного повреждения по типу «матового стекла» по данным КТ потенциал рекрутирования чаще высокий [209]. Диагностика гомогенного повреждения альвеол возможна без компьютерной томографии: увеличение давления плато выше 25 мбар или снижение податливости респираторной системы менее 30 мл/мбар, наличие выраженной точки перегиба на статической петле «давление—объем» (более 10 мбар) [35]. Также критериями рекрутабельности альвеол являются повышенное внутрибрюшное давление (более 15 мм рт. ст.) и ИМТ более 27 кг/м².

Величина эффективного и относительно безопасного РЕЕР у пациентов с высокой рекрутабельностью обычно составляет 12–16 мбар. При внутрибрюшной гипертензии (давление в мочевом пузыре более 15 мм рт. ст.) величина РЕЕР должна быть не ниже 10 мбар. При ИМТ выше 30 кг/м² величина РЕЕР должна быть не ниже 10–12 мбар [8; 36]. При сочетании высокой рекрутабельности и ожирения величина РЕЕР может составлять до 24 мбар.

Таблица 19

**Рекомендуемые комбинации FiO_2 /PEEP в соответствии
с рекрутабельностью альвеол**

FiO_2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6–0,7	0,8	0,9	1,0
PEEP	5	8	10	10	12	14	16	18	18	20	20	20–22	22	22–24

Для пациентов с высоким потенциалом рекрутирования простым и достаточно точным методом настройки РЕЕР является таблица FiO_2 /РЕЕР. В соответствии с ней можно установить соотношение между инспираторной фракцией кислорода (FiO_2) и РЕЕР для достижения целевых значений PaO_2 ; следует использовать минимально достаточную комбинацию (табл. 19):

При низком потенциале рекрутирования (например, прямом повреждении легких — пневмонии, ушибе легких) достаточно эмпирического пошагового применения минимального установочного РЕЕР в эскалационном режиме: 5–8–10 мбар.

Противопоказания к применению РЕЕР при ОРДС в большинстве случаев носят относительный характер, так как в большинстве ситуаций польза от применения РЕЕР превышает вред. К абсолютным противопоказаниям относятся:

- недренированный пневмоторакс;
- буллезная эмфизема;
- бронхоплевральный свищ;
- трахеопищеводный свищ;
- нестабильная гемодинамика;
- рефрактерная артериальная гипотензия или снижение АД при применении РЕЕР на 20 мм рт. ст. и более;
- жизнеугрожающие аритмии;
- выраженная гиповолемия.

Положительный эффект от применения РЕЕР следует оценивать по следующим критериям:

- увеличение SpO_2 ;
- изменение аускультативной картины легких: равномерное проведение дыхательных шумов, появление дыхания над дорсальными отделами легких, исчезновение фено-

мена инспираторного открытия легких, слышимого как задержка дыхательных шумов, исчезновение крепитирующих или влажных хрипов;

- увеличение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$;
- уменьшение PaCO_2 ;
- уменьшение площади и интенсивности инфильтративных теней на рентгенограмме органов грудной клетки;
- уменьшение площади зон «матового стекла» и уменьшение рентгенологической плотности на компьютерной томограмме легких;
- увеличение статической податливости респираторной системы;
- увеличение податливости легких;
- увеличение EELV;
- отсутствие негативного эффекта на гемодинамические показатели.

В процессе проведения респираторной поддержки при улучшении клинической картины и/или уменьшении рекрутабельности следует постепенно снижать величину РЕЕР. Снижать уровень РЕЕР следует в соответствии с таблицей $\text{FiO}_2/\text{РЕЕР}$, при этом в первую очередь следует уменьшать инспираторную фракцию кислорода, затем инспираторное давление, а в последнюю очередь — РЕЕР.

Маневры рекрутирования альвеол. Маневр рекрутирования альвеол — это кратковременное повышение давления и объема в респираторной системе для открытия коллабированных альвеол. Показания и противопоказания к рекрутированию альвеол соответствуют таковым для настройки РЕЕР — их можно применять только у пациентов с высоким потенциалом рекрутирования и низким риском угнетения гемодинамики.

Вентиляция легких в положении лежа на животе (прон-позиции). Применение прон-позиции приводит к улучшению оксигенации, уменьшению летальности у пациентов только в случае использования в ранние сроки тяжелого ОРДС при длительности не менее 16 ч в сутки (как продемонстрировано в рандомизированном исследовании и двух метаанализах; уровень рекомендаций А).

Показания к применению прон-позиции [98]:

- тяжелый ОРДС ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ менее 150 мм рт. ст. с FiO_2 более 60% и РЕЕР более 5 мбар);
- высокий риск отрицательного влияния РЕЕР на гемодинамику и/или противопоказания к настройке РЕЕР (например, прямое повреждение легких);
- морбидное ожирение (необходимо, чтобы живот не оказывал давления на диафрагму, например за счет подкладывания под грудь и таз пациента валиков).

Длительность применения прон-позиции для достижения эффекта — не менее 16 ч в сутки [94].

При неэффективности предлагаемого алгоритма респираторной поддержки (невозможно достичь целевых значений газообмена и критериев безопасной ИВЛ) следует рассмотреть альтернативные методы коррекции нарушений газообмена (методы резерва): APRV (airway pressure release ventilation), высокочастотную осцилляторную вентиляцию (high frequency oscillation, HFO), вентиляцию супермалыми дыхательными объемами (3 мл/кг идеальной массы тела) в сочетании с экстракорпоральным удалением углекислого газа (ECCO₂R), экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО).

Для принятия решения о начале использования методов резерва обязательно применять для настройки РЕЕР хотя бы один из специальных физиологических методов — установку РЕЕР по нулевому транспульмональному давлению на выдохе и/или в соответствии с максимальным объемом легких в конце выдоха (EELV). Отсутствие эффекта от применения этих методов может служить поводом для использования методов резерва.

Профилактика нозокомиальной пневмонии

*О.В. Игнатенко, Б.З. Белоцерковский, Т.В. Попов,
Г.М. Галстян, В.А. Руднов, О.Н. Еришова*

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

Программа профилактики НП основана на понимании факторов риска и включает комплекс взаимосвязанных мероприятий организационного, технического и медицинского характера, усиливающих антиинфекционную защиту самого пациента и снижающих вероятность контаминации и инфицирования. Относительно простые подходы и манипуляции способны существенно уменьшить риск развития НП. Об этом красноречиво свидетельствуют результаты работы тех учреждений, где плотность заболеваемости НП удалось сократить до 3,7 случаев на 1000 дней ИВЛ [117].

Некоторые основные мероприятия, направленные на устранение модифицируемых факторов риска НП, имеющие наиболее высокую степень обоснованности [14; 22; 72; 100; 115; 116; 157], приведены ниже.

Общие рекомендации по инфекционному контролю

- Эпидемиологический надзор: определение заболеваемости и распространенности НП.
- Локальный микробиологический мониторинг с оценкой распространенности полирезистентных возбудителей; своевременное информирование клиницистов о полученных данных.
- Сокращение предоперационного периода.
- Применение протокола ранней послеоперационной реабилитации.
- Адекватная санация экстрапульмональных очагов инфекции.
- Своевременное удаление всех инвазивных устройств (уровень доказательств B).
- Тщательная обработка рук.
- Достаточная комплектация ОРИТ квалифицированным персоналом; снижение соотношения больной/сестра максимум до 2:1.
- Обучение персонала: гигиена рук, обработка кожного покрова и ротоглотки пациентов, правила ухода за больными с нарушенным сознанием и бульбарными расстройствами, получающим респираторную поддержку и ингаляционную терапию, энтеральное питание.
- Изоляция больных с инфекционными осложнениями и носителей полирезистентной госпитальной микрофлоры.
- Соблюдение рекомендаций по стратегии и тактике антимикробной терапии.

Сокращение продолжительности инвазивной респираторной поддержки

- НИВЛ может быть с успехом использована у пациентов с тяжелой пневмонией, ушибом легких, ХОБЛ и ЗСН (уровень рекомендаций A).
- Ограничительный подход к седативной терапии: мультимодальная аналгезия, дексмедетомидин и пропофол предпочтительнее бензодиазепинов; по возможности полный отказ от седативной терапии; ежедневный перерыв седации для оценки уровня сознания и готовности к экстубации.

- Поддержка спонтанного дыхания и отказ от синхронизации больного с респиратором путем применения мышечных релаксантов; последние показаны строго ограниченной группе больных (тяжелый ОРДС — P/F менее 100, некупирующиеся судороги) (уровень рекомендаций А).
- Применение протоколов перевода на спонтанное дыхание (уровень рекомендаций А).
- Ранняя мобилизация и лечебная физкультура.

Профилактика орофарингеальной колонизации и аспирации

- Следует избегать спонтанной экстубации и реинтубации (уровень рекомендаций А).
- Перед экстубацией следует удалять секрет из ротоглотки и надманжеточного пространства (уровень рекомендаций А).
- Предпочтительна оротрахеальная интубация (в отличие от назотрахеальной) (уровень рекомендаций В) — риск синусита.
- Бесфтолатные зонды, изготовленные из силикона или полиуретана, предпочтительнее полихлорвиниловых.
- Больным, нуждающимся в длительном искусственном энтеральном питании, целесообразна гастростомия (или еюностомия).
- Ведение больного в физиологическом положении: при отсутствии противопоказаний во время введения питательной смеси в зонд следует приподнимать верхнюю часть туловища под углом 30–45°; в перерывах между кормлениями показано изменение положения тела каждые 2–3 ч по схеме «спина — левый бок — правый бок» [38; 72; 116; 127; 212].
- Адекватный туалет ротоглотки: аспирация слизи специальным катетером, полоскание рта, чистка зубов, обработка ротоглотки с 0,12% хлоргексидином не менее 2 раз в сутки [122; 192] (уровень рекомендаций В).
- Селективная деконтаминация ротовой полости.
- Селективная деконтаминация кишечника показана только определенным группам больных (пациенты с абдоми-

нальным сепсисом, синдромом кишечной недостаточности, перенесшие трансплантацию печени, с оценкой по АРАСНЕ II 20–29 баллов) (уровень рекомендаций В). Неоправданно широкое применение СДК способствует росту бактериальной резистентности.

- Регулярная аспирация секрета из надманжеточного пространства показана больным с продолжительностью ИВЛ более 2–3 суток [156] (уровень рекомендаций В).
- Применение эндотрахеальных трубок с манжетами совершенной конструкции (уровень рекомендаций С). Тонкие манжеты из полиуретана, лайкры, силикона, латекса обладают определенными преимуществами перед манжетами из ПВХ [72].
- Поддержание оптимального давления в манжете эндотрахеальной трубки — 25–30 см вод. ст.
- При решении вопроса о профилактике стрессовых повреждений строго оценивать соотношение риск/польза.
- Ранний перевод на энтеральное питание (уровень рекомендаций В): энтеральное питание уменьшает количество осложнений, связанных с центральным венозным катетером, обладает энтеропротективным действием и препятствует транслокации микробов и их токсинов.
- Больным с парезом желудка целесообразно введение питательных смесей в тощую кишку под контролем темпа инфузии [41] (уровень рекомендаций С), однако регулярный мониторинг остаточного объема желудка не снижает частоту развития НП.

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 проводить гигиеническую антисептику рук с помощью спиртового антисептика (уровень рекомендаций А).
- Следует проводить гигиеническую антисептику рук, даже если руки визуально не загрязнены (уровень рекомендаций А).
- Следует проводить гигиеническую антисептику рук перед непосредственным контактом с пациентом; перед

надеванием стерильных перчаток при постановке центрального внутрисосудистого катетера; перед постановкой мочевых катетеров, периферических сосудистых катетеров или других инвазивных устройств, если эти манипуляции не требуют хирургического вмешательства; после контакта с интактной кожей пациента (например, при измерении пульса или артериального давления, перекладывании 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 пациента (уровень рекомендаций В).
- Следует надевать перчатки перед контактом с пациентом и снимать после завершения процедуры. Перчатки необходимо менять при переходе к другому больному и в промежутках между процедурами у одного пациента.
- Не следует применять для антисептики рук салфетки/шарики, пропитанные антисептиком (уровень рекомендаций В).

Рекомендации по интубации трахеи и трахеостомии

- Соблюдение правил асептики при интубации трахеи (уровень рекомендаций А).
- Трахеостомию следует выполнять в стерильных условиях (уровень рекомендаций А).

Рекомендации по уходу за интубированными больными и обслуживанию дыхательной аппаратуры

- Следует использовать стерильные расходные материалы, соприкасающиеся с дыхательными путями пациента (эндотрахеальные трубки, трахеостомические канюли, катетеры для аспирации секрета трахеобронхиального дерева и т.д.) (уровень рекомендаций А).
- Не следует без особых показаний производить замену дыхательного контура, исходя только из продолжительности его применения у пациента. Необходимо свое-

временно удалять любой конденсат в контуре (уровень рекомендаций А).

- При проведении ИВЛ продолжительностью более 48 ч рекомендуется использование увлажнителей испарительного типа (уровень рекомендаций В).
- Для заполнения увлажнителей необходимо использовать только стерильную дистиллированную воду (уровень рекомендаций А).
- Для защиты дыхательного контура от контаминации рекомендуется использование бактериальных фильтров, однако их применение не способствует снижению частоты развития пневмонии (уровень рекомендаций В).
- Фильтры нельзя использовать у пациентов с высоким риском обструкции дыхательных путей вязким и/или кровянистым секретом.

Рекомендации по санации трахеобронхиального дерева

- Перед санацией трахеобронхиального дерева надевать стерильные или чистые одноразовые перчатки (уровень рекомендаций А).
- Для санации трахеи применять только одноразовые стерильные катетеры.
- Для разжижения секрета использовать стерильные растворы (уровень рекомендаций А).
- Применение закрытых аспирационных систем (ЗАС). Основное преимущество ЗАС — предотвращение контаминации внешней среды и рук персонала при разгерметизации дыхательного контура. Использование ЗАС целесообразно больным с тяжелой гипоксемией, нуждающимся в респираторной поддержке с $PEEP > 10$ см вод. ст., а также после проведения маневров рекрутирования альвеол (уровень рекомендаций В).

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

Профилактические мероприятия эффективны только при их комплексном применении [109; 154; 157]. «Профилактический комплекс», обязательный для выполнения во всех

медицинских учреждениях вне зависимости от уровня их оснащённости, должен включать следующие компоненты:

- адекватная антисептическая гигиена рук и применение перчаток;
- использование одноразового расходного материала;
- обработка ротовой полости антисептиками;
- ограничительный подход к седативной терапии, отказ от миорелаксантов;
- постоянная аспирация из надманжеточного пространства при длительной ИВЛ;
- обучение и контроль!

Литература

1. Галстян Г.М., Клясова Г.А., Катрыш С.А., Золотовская И.К., Галстян А.Г., Городецкий В.М. Этиология нозокомиальных пневмоний у онкогематологических больных в отделении реанимации и интенсивной терапии // Клин. микробиол. и антимикроб. терап. — 2011. — Т. 13. — № 3. — С. 231–240.
2. Галстян Г.М., Костина И.Э., Катрыш С.А., Клясова Г.А., Карпова Т.И., Тартаковский И.С. Клинические проявления легионеллезной пневмонии у гематологических больных // Тер. архив. — 2014. — № 3. — С. 46–53.
3. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Милюкова И.А., Гельфанд Е.Б. Эпидемиология и нозологическая структура нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара // Инфекции в хирургии. — 2014. — Т. 4. — С. 24–36.
4. Голубев А.М., Мороз В.В., Лысенко Д.В. и др. ИВЛ-индуцированное острое повреждение легких (экспериментальное, морфологическое исследование) // Общая реаниматология. — 2006. — Т. 4. — С. 8–11.
5. Городецкий В.М., Галстян Г.М., Клясова Г.А. Острая дыхательная недостаточность у больных в гематологической клинике // В кн. Программное лечение заболеваний системы крови / Под ред. В.Г. Савченко. — М.: Практика, 2012. — С. 1011–1031.
6. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации / Отв. ред. Н.Н. Климов. — 2-е изд., доп. и перераб. — М.: Фармтек, 2015. — 96 с.
7. Заболотских И.Б., Грицан А.И., Киров М.Ю., Лебединский К.М., Мазурок В.А., Трембач Н.В., Ярошецкий А.И. Периоперационное ведение больных с сопутствующей дыхательной недостаточностью // Клинические рекомендации ФАР. — 2015.
8. Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Горобец Е.С., Грицан А.И., Мусаева Т.С., Проценко Д.Н., Шифман Е.М., Эпштейн С.Л. Периоперационное ведение больных с сопутствующим ожирением // Клинические рекомендации ФАР. — 2014.
9. Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н., Галстян Г.М., Михайлова Е.А., Любимова Л.С., Менделеева Л.П., Звонков Е.Е., Савченко В.Г. Алгоритм лечения и профилактики кандидоза и аспергиллеза у взрослых больных лейкозами, лимфомами и депрессиями

- кроветворения // Гематология и трансфузиология. — 2007. — Т. 52. — № 4. — С. 3–8.
10. Кузовлев А.Н., Мороз В.В., Голубев А.М., Половников С.Г. Ингалиционный тобрамицин в лечении в ИВЛ-ассоциированной пневмонии // Клин. фармакология и фармакотерапия. — 2014. — Т. 23 (4). — С. 1–7.
 11. Методические указания МУ 4.2.2039–05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории».
 12. Мишнев О.Д., Щеголев А.И. Патологическая анатомия ОРДС // В рук.: Острый респираторный дистресс-синдром / Под ред. Б.Р. Гельфанда, В.Л.Кассиля. — М.: Литтерра, 2007. — С. 48–67.
 13. Национальные клинические рекомендации «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» 2015 г. (документ доступен на сайте Федеральной медицинской электронной библиотеки — <http://feml.scsml.rssi.ru/feml>).
 14. Нозокомиальная пневмония у взрослых // Российские национальные рекомендации. — М.: Боргес, 2009. — 90 с.
 15. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. — 206 с.
 16. Основы инфекционного контроля. Практическое руководство. — 2-е изд. — American International Health Alliance, Washington, DC, 2005.
 17. Острый респираторный дистресс-синдром: Практическое руководство / Под ред. Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля. — М.: Литтерра, 2007. — 232 с.
 18. Пермяков Н.К. Патология реанимации и интенсивной терапии. — М.: Медицина, 1985.
 19. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. — 2010. — Т. 4 (1). — С. 4–37.
 20. Руднов В.А. Вентиляторассоциированная пневмония: дискуссионные вопросы терминологии, диагностики и эмпирической терапии // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2001. — Т. 3. — № 3. — С. 198–208.
 21. Руднов В.А. и др. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. — 2011. — Т. 13 (4). — С. 294–304.
 22. Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность. СанПин 2.1.3.2630. — 2010.

23. *Спирин А.В., Гринберг Л.М.* Респираторный дистресс-синдром взрослых, ассоциированный с беременностью (по данным патологоанатомических исследований) // Урал. мед. журн. — 2007. — № 12. — С. 72–75.
24. *Тарлыков И.И., Рубан Г.И.* Эпидемиологическая безопасность больных при оказании медицинской помощи // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2013. — Т. 6 (73). — Приложение 1. — С. 3–7. — Материалы III Конгресса по ВБИ 2013.
25. *Тартаковский И.С., Груздева О.А., Галстян Г.М., Карпова Т.И.* Профилактика, диагностика и лечение легионеллеза. — М.: Студия МДВ, 2013. — 344 с.
26. *Тимофеев И.В.* Патология лечения. — СПб.: Северо-Запад, 1999.
27. Федеральный закон от 30.03.1999 г. № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения».
28. *Фокин А.А., Галкин Д.В., Мищенко В.М. и др.* Уроки эпидемиологических исследований нозокомиальных инфекций в России // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. — 2008. — Т. 10. — № 1. — С. 4–14.
29. Формулировка патологоанатомического диагноза при болезнях органов дыхания (класс Х «Болезни органов дыхания» МКБ-10). Клинические рекомендации / Составители Г.А. Франк, А.Г. Чучалин, А.Л. Черняев, О.Д. Мишнев и др. — М.: 2015. — 28 с.
30. *Хмельницкий О.К., Хмельницкая Н.М.* Оппортунистические глубокие микозы // В кн.: Патоморфология микозов человека. — СПб.: 2009. — С. 152–355.
31. *Храпов К.Н.* Респираторная поддержка при тяжелой пневмонии: Дисс. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2011.
32. *Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А.* Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. — 2010. — Т. 12 (3). — С. 186–225.
33. Эпидемиологическое наблюдение за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи: Федеральные клинические рекомендации. — М., 2014. — 58 с.
34. Эпиднадзор за ИСМП в РФ. Роспотребнадзор. — М., 2013.
35. *Ярошецкий А.И., Проценко Д.Н., Ларин Е.С., Гельфанд Б.Р.* Роль оценки статической петли «давление-объем» в дифференциальной диагностике и оптимизации параметров респираторной поддержки при паренхиматозной дыхательной недостаточности // Анест. и реаним. — 2014. — № 2. — С. 21–26.

36. Ярошецкий А.И., Проценко Д.Н., Резепов Н.А., Гельфанд Б.Р. Настройка положительного давления конца выдоха при паренхиматозной ОДН: статическая петля «давление—объем» или транспульмональное давление? // Анест. и реаним. — 2014. — № 4. — С. 53–59.
37. Ярошецкий А.И., Проценко Д.Н., Игнатенко О.В., Ларин Е.С., Новоселова Е.В., Сулимова И.Ю., Гельфанд Б.Р. Роль оценки статической петли «давление—объем» и компьютерной томографии легких в дифференциальной диагностике паренхиматозной дыхательной недостаточности // Анест. и реаним. — 2013. — № 5. — С. 20–24.
38. A Guide to Infection Control in the Hospital. An official publication of the International Society for Infectious Diseases / Eds. G. Bearman, M. Stevens, M.B. Edmond, R.P. Wenzel. — 5th ed. — Boston, MA, USA, 2014.
39. Aarts M.A., Hancock J.N., Heyland D. et al. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // Crit. Care Med. — 2008. — 36 (1). — P. 108–117.
40. 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). — P. 1072–1076.
41. Alhazzani W. et al. Small bowel feeding and risk of pneumonia in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials // Crit. Care. — 2013. — 17. — R127.
42. Allan P.F., Osborn E.C., Chung K.K., Wanek S.M. High-frequency percussive ventilation revisited // J. Burn. Care. Res. — 2010. — 31. — P. 510–520.
43. Annual epidemiological report. European Centre for Disease Prevention and Control. — 2008.
44. Antonelli M. et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome // Crit. Care Med. — 2007. — 35 (1). — P. 18–25.
45. Arendrup M.C., Bille J., Dannaoui E., Ruhnke M., Heussel C.P., Kibbler C. ECIL-3 classical diagnostic procedures for the diagnosis of invasive fungal diseases in patients with leukaemia // Bone Marrow Transplant. — 2012. — 47 (8). — P. 1030–1045. — doi: 10.1038/bmt.2011.246.
46. Ari F., Areabi H., Fink J.B. Evaluation of aerosol generator devices at 3 locations in humidified and non-humidified circuits during adult MV // Respir. Care. — 2010. — 55. — P. 837–844.

47. Aydemir H., Akduman D., Piskin N. *et al.* Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia // *Epidemiol. Infect.* — 2013. — 141 (6). — P. 1214–1222.
48. Bassetti M. *et al.* Preventive and therapeutic strategies in critically ill patients with highly resistant bacteria // *Intensive Care Med.* — 2015. — 41. — P. 776–795.
49. Beal A.L. *et al.* Multiple organ failure syndrome in the 1990's: SIRS and organ dysfunction // *JAMA.* — 1994. — 271. — P. 226–233.
50. Bekaert M. *et al.* Attributive mortality of ventilator associated pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — 184. — P. 1133–1139.
51. Bloos F., Marshall J., Dellinger R., Vincent J.-L. *et al.* Multinational, observational study of procalcitonin in ICU patients with pneumonia requiring mechanical ventilation: a multicenter observational study // *Crit. Care.* — 2011. — 15. — R88.
52. Bonten M. VAP: preventing the inevitable // *Clin. Infect. Dis.* — 2011. — 52 (1). — P. 115–121.
53. Braggion C. *et al.* Short-term effects of three chest physiotherapy regimens in patients hospitalised for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis: a cross-over randomized study // *Pediatr. Pulmonol.* — 1995. — 19. — P. 16–22.
54. Bregeon F. *et al.* Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? // *Anesthesiology.* — 2001. — 94 (4). — P. 554–560.
55. 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). — P. 2187–2196.
56. Catherinot E. *et al.* *Pneumocystis jirovecii* pneumonia // *Infect. Dis. Clin. North Am.* — 2010. — 24. — P. 107–138.
57. Cavalcanti M., Ferrer M., Ferrer R. *et al.* Risk and prognostic factors of VAP in trauma patients // *Crit. Care Med.* — 2006. — 34 (4). — P. 1067–1072.
58. CDC Device-associated Module VAE. January 2015. Modified April, 2015.
59. Celis R. *et al.* Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis // *Chest.* — 1988. — 93 (2). — P. 318–324.
60. Centers for Disease Control and Prevention: Ventilator-Associated Event (VAE). — 2014. — 10. — P. 1–46.
61. Chalmers J. *et al.* Epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes in healthcare-associated pneumonia // *Clinical Infectious Diseases.* — 2011. — 53 (2). — P. 107–113.

62. Chastre J. et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome // *AJRCCM*. — 1998. — 157. — P. 1165–1172.
63. Chastre J., Fagon J. Ventilator-associated pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — 165. — P. 867–903.
64. 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 // *JAMA*. — 2003. — 290 (19). — P. 2588–2598.
65. Chatburn R.L. Fundamentals of mechanical ventilation. — Cleveland Ohio: Mandu Press Ltd, 2003.
66. Chiurazzi C., Motos-Galera A., Torres A. Early identification of ventilator-associated pneumonia // *Annual update in Intensive Care and Emergency Med.* — 2015. — P. 3–14.
67. Chollet-Martin S. et al. Interaction between neutrophils and cytokines in blood and alveolar spaces during ARDS // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1996. — 153. — P. 594–601.
68. Cilloniz C. et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU // *Int. J. Intensive Care*. — 2013. — 20 (1). — P. 18–23.
69. Clinkscale D., Spihlman K., Watts P., Rosenbluth D., Kollef M.H. A randomized trial of conventional chest physical therapy versus high frequency chest wall compressions in intubated and non-intubated adults // *Respir. Care*. — 2012. — 57. — P. 221–228.
70. Conway Morris A., Anderson N., Brittan M. et al. Combined dysfunctions of immune cells predict nosocomial infection in critically ill patients // *Br. J. Anaesth.* — 2013. — 3.
71. Cook D.J., Kollef M.H. Risk factors for ICU-acquired pneumonia // *JAMA*. — 1998. — 279 (20). — P. 1605–1606.
72. Coppadoro A. et al. Novel preventive strategies for ventilator-associated pneumonia // *Crit. Care*. — 2012. — 16. — P. 210.
73. Craven D., Hjalmarson K.I. Ventilator-associated tracheobronchitis and pneumonia: thinking outside the box // *Clin. Infect. Dis.* — 2010. — V. 51. — Suppl. 1. — P. 59–66.
74. 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). — P. 792–796.
75. Cunha B.A., Brush J.L. Nosocomial and Healthcare-Associated Pneumonia. — Updated: Oct 01, 2015. — <http://emedicine.medscape.com/article/234753-overview#a1>.
76. Cunnion, K.M. et al. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1996. — 153 (1). — P. 158–162.
77. Dallas J. et al. Ventilator-associated tracheobronchitis in a mixed surgical and medical ICU population // *Chest*. — 2011. — 139 (3). — P. 513–518.

78. *de Larminat V., Montravers P., Dureuil B., Desmonts J.M.* Alteration in swallowing reflex after extubation in intensive care unit patients // *Crit. Care Med.* — 1995. — 23 (3). — P. 486–490.
79. *Declaux C. et al.* Lower respiratory tract colonization and infection during severe ARDS // *AJRCCM.* — 1997. — 156. — P. 1092–1098.
80. *Dos Santos C.C., Slutsky A.S.* Mechanotransduction, ventilator-induced lung injury and multiple organ dysfunction syndrome // *Intens Care Med.* — 2000. — 26 (5). — P. 638–642.
81. *Dudeck M.A., Weiner L.M., Allen-Bridson K. et al.* National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, Data Summary for 2012, Device-associated Module // *Am. J. Infect. Control.* — 2013. — 41. — P. 1148–1166.
82. *Dutkiewicz R., Hage A.* Aspergillus infection in the critically ill // *Pro Am. Thor. Soc.* — 2010. — 7. — P. 204–209.
83. *El Solh A., Okada M., Bhat A., Pietrantonio C.* Swallowing disorders post orotracheal intubation in the elderly // *Intensive Care Med.* — 2003. — 29 (9). — P. 1451–1455.
84. *El-Solh A.A., Hattemer A., Hauser A.R., Alhajhusain A., Vora H.* Clinical outcomes of type III *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia // *Crit. Care Med.* — 2012. — 40. — P. 1157–1163.
85. *Escande B., Kuhn P., Rivera S. et al.* Secondary surfactant deficiencies // *Arch. Pediatr.* — 2004. — 11 (11). — P. 1351–1359.
86. *Fagon J.Y. et al.* Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1989. — 139 (4). — P. 877–884.
87. *Falcone M. et al.* Healthcare-associated pneumonia // *Int. J. Infectious Diseases.* — 2011. — 15. — P. 545–550.
88. *Ferrari F., Liu Z.H., Lu Q. et al.* Comparison of lung tissue concentrations of nebulized ceftazidime in ventilated piglets: ultrasonic versus vibrating plate nebulizers // *Intensive Care Med.* — 2008. — 34 (9). — P. 1718–1723.
89. *Ferrari F., Lu Q., Girardi C., Petitjean O. et al.* Nebulized ceftazidime in experimental pneumonia caused by partially resistant *Pseudomonas aeruginosa* // *Intensive Care Med.* — 2009. — 35 (10). — P. 1792–1800.
90. *Franquet T.* Imaging of pulmonary viral pneumonia // *Radiology.* — 2011. — 260 (1). — P. 18–39.
91. *Frat J.-P. et al.* High-flow oxygen through nasal cannula in acute hyperemic respiratory failure // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — 372. — P. 2185–2196.
92. *Garnacho-Montero J. et al.* Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome // *Crit. Care.* — 2005. — 9. — R191–199.

93. *Gattinoni L. et al.* Lung recruitment in patients with ARDS // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — 354. — P. 1775–1786.
94. *Gattinoni L. et al.* Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis // *Minerva Anesthesiol.* — 2010. — 76. — P. 448–546.
95. *Gluecker T. et al.* Clinical and radiologic features of pulmonary edema // *RadioGraphics.* — 1999. — 19. — P. 1507–1531.
96. *Gristina G. et al.* Noninvasive ventilation for acute respiratory failure in patients with hematologic malignancies: a 5-year multicenter observational survey // *Crit. Care Med.* — 2011. — 39 (10). — P. 2232–2239.
97. *Gruson D., Hilbert G., Vargas F. et al.* Usefulness of computed tomography in early detection of pneumonia in leukopenic patients // *Intensive Care Med.* — 2001. — 27. — P. 444.
98. *Guerin C. et al.* Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — 368 (23). — P. 2159–2168.
99. Guidelines for management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and health-care associated pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005. — 171 (4). — P. 388–416.
100. 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. — 2008.
101. *Hanberger H. et al.* Infections, antibiotic treatment and mortality in patients admitted to ICUs in countries considered to have high levels of antibiotic resistance compared to those with low levels // *BMC Infectious Diseases.* — 2014. — 14. — P. 513–521.
102. *Harbarth et al.* Nosocomial infections in Swiss university hospitals: a multi-centre survey and review of the published experience // *Swiss-Noso Network Schweiz Med Wochenschr.* — 1999. — 129 (42). — P. 1521–1528.
103. *Heyland D.K., Dodek P., Muscedere J. et al.* Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia // *Crit. Care Med.* — 2008. — 36 (3). — P. 737–744.
104. *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). — P. 1132–1138.
105. *Horan T.C., Andrus M., Dudeck M.A.* CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting // *Am. J. Infect. Control.* — 2008. — 36. — P. 309–332.

106. Hunter J. Ventilator associated pneumonia // BMJ. — 2012. — 344. — 3325.
107. Husain A.N. Pulmonary infection // In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. — 9th ed. — Elsevier Inc, 2015. — P. 702–711.
108. Jones A.K., Fulcher N.B., Balzer G.J. et al. Activation of the *Pseudomonas aeruginosa* AlgU regulon through mucA mutation inhibits Cyclic AMP/Vfr signaling // J. Bacteriol. — 2010. — 192 (21). — P. 5709–5717.
109. Kalanuria A., Mirski M., Ziai W. VAP in ICU. Annual update in Intensive Care and Emergency Med. — 2014. — P. 65–77.
110. Kang M. et al. Role of HRCT in detection and characterization of pulmonary abnormalities in patients with febrile neutropenia // Lung India. — 2013. — 30 (2). — P. 124–130.
111. Kanne J.P., Yandow D.R., Meyer C.A. Pneumocystis jiroveci pneumonia: high-resolution CT findings in patients with and without HIV infection // AJR. — 2012. — 198. — W555–W561.
112. Kempainen R.R., Milla C., Dunitz J. et al. Comparison of settings used for high-frequency chest-wall compression in cystic fibrosis // Respiratory Care. — 2010. — 55. — P. 695–699.
113. Kieninger A., Lipsett P. Hospital-acquired pneumonia: pathophysiology, diagnosis, and treatment // Surg. Clin. North Am. — 2009. — 89. — P. 439–461.
114. Klompas M., Kleinman K., Murphy M. Descriptive epidemiology and attributive morbidity of ventilator-associated events // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. — 2014. — 35 (5). — P. 502–510.
115. Klompas M. The paradox of ventilator-associated pneumonia prevention measures // Crit Care. — 2009. — 13. — <http://dx.doi.org/10.1186/cc8036>.
116. Klompas M. et al. Strategies to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia in Acute Care Hospitals: 2014 Update // Infection Control and Hospital Epidemiol. — 2014. — 35 (8). — P. 915–936.
117. Koff M.D., Corwin H.L., Beach M.L., Surgenor S.D., Loftus R.W. Reduction in ventilator associated pneumonia in a mixed intensive care unit after initiation of a novel hand hygiene program // J. Crit. Care. — 2011. — 26 (5). — P. 489–495.
118. Kollef M. et al. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in large matched cohort // Infect. Control. Hosp. Epidemiol. — 2012. — 33. — P. 250–256.
119. Kuhn Ch., Craighead J.E. et al. Infections of the lung // In: Anderson's Pathology. — 10th ed. — St. Louis: Mosby Inc, 1996. — P. 1488–1498.
120. Kutz A., Briel M., Christ-Crain M. et al. Prognostic value of procalcitonin in respiratory tract infections across clinical settings // Crit Care. — 2015. — 19. — P. 74.

121. Kwon S.J., Jeon T., Seo D. et al. Quantitative PCR for etiologic diagnosis of methicillin-resistant staphylococcus aureus pneumonia in intensive care unit // *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul)*. — 2012. — 2 (3). — P. 293–301.
122. Labeau S.O., Van de Vyver K., Brusselaers N. et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: A systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect. Dis.* — 2011. — 11 (11). — P. 845–854.
123. Lambert M.L. et al. Clinical outcomes of health-care associated infections and antimicrobial resistance in patients admitted to European intensive-care units: a cohort study // *Lancet Infect. Dis.* — 2011. — 11. — P. 30–38.
124. Lambiase A., Piazza O., Rossano F. et al. Persistence of carbapenem-resistant acinetobacter baumannii strains in an Italian intensive care unit during a forty-six month study period // *New Microbiol.* — 2012. — 35 (2). — P. 199–206.
125. Lau G.W., Hassett D.J., Britigan B.E. Modulation of lung epithelial functions by *Pseudomonas aeruginosa* // *Trends Microbiol.* — 2005. — 13. — P. 389–397.
126. Le Gal G. et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score // *Ann. Inter. Med.* — 2006. — 144 (3). — P. 165–171.
127. Leng Y.X., Song Y.H. et al. Effect of 45 degree angle semirecumbent position on ventilator-associated pneumonia in mechanical ventilated patients: A meta-analysis // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* — 2012. — 24 (10). — P. 587–591.
128. Liam C.K., Pang Y.K., Poosparajah S. Pulmonary tuberculosis presenting as community-acquired pneumonia // *Respirology.* — 2006. — 11. — P. 786–792.
129. Lichtenstein D. General Ultrasound in the Critically Ill. — New York, NY: Springer, 2004;
130. Lichtenstein D.A., Mezière G., Lascols N., Biderman P., Courret J.P., Gepner A., Goldstein I., Tenoudji-Cohen M. Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax // *Crit. Care Med.* — 2005. — 33 (6). — P. 1231–1280
131. Lin Q., Fu F., Shen L., Zhu B. Pentraxin 3 in the assessment of ventilator-associated pneumonia: an early marker of severity // *Heart Lung.* — 2013. — 42 (2). — P. 139–145.
132. Linda R. Greene et al. Guide to the Elimination of Ventilator-Associated Pneumonia, 2009. — APIC, 2009.
133. Lu Q., Girardi C., Zhang M. et al. Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa* // *Intensive Care Med.* — 2010. — 36 (7). — P. 1147–1155.

134. *Lu Y.T., Han C.L., Wu C.L. et al.* Proteomic profiles of bronchoalveolar lavage fluid from patients with ventilator-associated pneumonia by gel-assisted digestion and 2-D-LC/MS/MS // *Proteomics Clin. Appl.* — 2008. — 2 (9). — P. 1208–1222.
135. *Lukaszewicz A.C., Grienay M., Resche-Rigon M. et al.* Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: interest for prognosis and secondary infection prediction // *Crit. Care Med.* — 2009. — 37. — P. 2746–2752.
136. *Luyt C.E., Clavel M., Guntupalli K. et al.* Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia // *Crit. Care.* — 2009. — 13 (6). — R200.
137. *Macht M., Wimbish T., Bodine C., Moss M.* ICU-acquired swallowing disorders // *Crit. Care Med.* — 2013. — 41 (10). — P. 2396–2405.
138. *Magill S.S.* Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care-Associated Infections // *The New England Journal of Medicine.* — 2014. — 370 (13). — P. 1198–1208.
139. *Magret M., Lisboa T., Martin-Loeches I. et al.* Bacteremia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: a prospective and observational multicenter study // *Crit. Care.* — 2011. — 15. — R62. — 26.
140. *Martin T.R. et al.* The function of lung and blood neutrophils in patients with the ARDS: implications for the pathogenesis of lung infections // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1991. — 144. — P. 254–262.
141. *Martinez J.A., Cobos-Trigueros N., Soriano A. et al.* Influence of Empiric Therapy with a beta-Lactam Alone or Combined with an Aminoglycoside on Prognosis of Bacteremia Due to Gram-Negative Microorganisms // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2010. — 54 (9). — P. 3590–3596.
142. *Martin-Loeches I., Papiol E., Almansa R. et al.* Intubated patients developing tracheobronchitis or pneumonia have distinctive complement system gene expression signatures in the pre-infection period: a pilot study // *Med. Intens.* — 2012. — 36 (4). — P. 257–263.
143. *Maruyama T. et al.* A new strategy for health-associated pneumonia // *Clinical Infectious Diseases.* — 2013. — 57 (10). — P. 1373–1383.
144. *Masterton R. 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. of Antimicrobial Chemotherapy.* — 2008. — 62 (1). — P. 5–34.
145. *Matsubara O., Takumara T., Nasu M. et al.* Pathological changes of the lungs after prolonged inhalation of high concentrations of oxygen //

- Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol. — 1986. — 408 (5). — P. 461–474.
146. Mayo P.H., Doelken P. Pleural Ultrasonography // Clin. Chest. Med. — 2006. — 27 (2). — P. 215–227.
147. Meduri G.U. et al. Pneumonia in ARDS. A prospective evaluation of bilateral bronchoscopic sampling // AJRCCM. — 1998. — 158. — P. 870–850.
148. Meersseman W. et al. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study // Intensive Care Med. — 2009. — 35. — P. 1526–1531.
149. Mercier E. et al. Aerosol delivery of amikacin by three nebulizers of varying efficiency in patients on mechanical ventilation // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — 7. — A657.
150. Merrell D.S., Falkow S. Frontal and stealth attack strategies in microbial pathogenesis // Nature. — 2004. — 430. — P. 250–256.
151. Montravers P., Veber B., Aubover C. et al. Diagnostic and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients: results of EOLE study // Crit. Care Med. — 2002. — 30 (20). — P. 368–375.
152. Morrill H.J., Pogue J.M., Kaye K.S., LaPlante K.L. Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. — Open Forum Infect. Dis., 2014.
153. Morris A., Kefala K., Wilkinson T. et al. Diagnostic importance of pulmonary interleukin-1beta and interleukin-8 in ventilator-associated pneumonia // Thorax. — 2010. — 65 (3). — P. 201–207.
154. Morris A.C. et al. Reducing ventilator-associated pneumonia in intensive care: Impact of implementing a care bundle // Crit. Care Med. — 2011.
155. Mortensen B.L., Skaar E.P. Host-microbe interactions that shape the pathogenesis of *acinetobacter baumannii* infection // Cell. Microbiol. — 2012. — 14 (9). — P. 1336–1344.
156. Muscedere J. et al. Subglottic secretion drainage for prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis // Crit. Care Med. — 2011. — 39 (8). — P. 1985–1991.
157. Nair G.B., Niederman M.S. Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates // Int. Care Med. — 2015. — 41. — P. 34–48.
158. Neumann S., Krause S.W., Maschmeyer G., Schiel X., von Lilienfeld-Toal M. Infectious Diseases Working Party (AGIHO); German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors : guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of

- the German Society of Hematology and Oncology (DGHO) // *Ann. Hematol.* — 2013. — 92 (4). — P. 433–442. — doi: 10.1007/s00277-013-1698-0.
159. *Nguyen E.V., Gharib S.A., Palazzo S.J. et al.* Proteomic profiling of bronchoalveolar lavage fluid in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia // *PLoS One.* — 2013. — 8 (3). — e58782. — doi: 10.1371/journal.pone.0058782.
160. *Niederman M.* Hospital-acquired pneumonia, health care-associated pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and ventilator-associated tracheobronchitis: definitions and challenges in trial design // *Clinical Infectious Diseases.* — 2010. — 51 (S1). — P. 12–17.
161. *Niederman M.N., Chastre J., Corkery K. et al.* BAY41-6551 achieves bactericidal tracheal aspirate amikacin concentrations in mechanically ventilated patients with Gram-negative pneumonia // *Intensive Care Med.* — 2012. — 38. — P. 263–271.
162. *Nordmann P., Dortet I., Poirel L.* Carbapenem resistance in Enterobacteriaceae: here is the storm! // *Trends Mol. Med.* — 2012. — 18. — P. 263–272.
163. *Nseir S., Di Pompeo C., Soubrier S. et al.* Impact of ventilator-associated pneumonia on outcome in patients with COPD // *Chest.* — 2005. — 128. — P. 1650–1656.
164. *Pai M., Zwerling A., Menzies D.* Systematic review: a cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update // *Ann. Inter. Med.* — 2008. — 149. — P. 177–184.
165. *Palazzo S.J., Simpson T.A., Simmons J.M., Schnapp L.M.* Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as a diagnostic marker of ventilator-associated pneumonia // *Respir. Care.* — 2012. — 57 (12). — P. 2052–2058.
166. *Palomar M. et al.* Impact of hospital size in the nosocomial infection rate in ICU // *Int. Care Med.* — 2008. — 34 (Suppl. 1).
167. *Pappas P.G. et al.* Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Disease Society of America // *Clin. Infect. Dis.* — 2009. — 48. — P. 503–535.
168. *Paul M., Benuri-Silbiger I., Soares-Weiser K. et al.* Beta-Lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials // *BMJ.* — 2004. — 328. — P. 668–672.
169. *Pelekanou A., Tsagkaris I., Kotsaki A. et al.* Decrease of CD4 lymphocytes and apoptosis of CD14 monocytes are characteristic alterations in sepsis caused by ventilator-associated pneumonia: results from an observational study // *Crit. Care.* — 2009. — 13. — R172.

170. *Pelosi P., Rocco P.R., de Abreu G.M.* Use of computer tomography scanning to guide lung recruitment and adjust positive-end expiratory pressure // *Crit. Opin. Crit. Care.* — 2011. — 17 (3). — P. 268–274.
171. *Pelosi P., Barassi A., Severgnini P., Gomiero B. et al.* Prognostic role of clinical and laboratory criteria to identify early ventilator-associated pneumonia in brain injury // *Chest.* — 2008. — 134 (1). — P. 101–108.
172. *Petrikkos G. et al.* Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis // *Clin. Infect. Dis.* — 2012. — 54 (Suppl. 1). — S23–34.
173. *Piazza O., Wang X.* A clinical approach to ventilator associated pneumonia // *Clin. Transl. Med.* — 2014. — 3. — P. 26.
174. Pneumonia in adults: diagnosis and management. NICE guidelines [CG191]. Published date: December 2014.
175. *Pugh R., Grant C., Cooke R.P. et al.* Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — issue 10. — CD007577.
176. *Pugin J., Auckenthaler R., Mili N. et al.* Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic blind broncho-alveolar lavage fluid // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1991. — 143. — P. 1121–1129.
177. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee // *MMWR Recomm. Rep.* — 2004. — 53(RR-3). — P. 1–36.
178. *Rello J. et al.* Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in large US database // *Chest.* — 2002. — 122. — P. 2115–2121.
179. Risk factors and prevention of hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia in adults. — <http://www.uptodate.com/contents/risk-factors-and-prevention-of-hospital-acquired-ventilator-associated-and-healthcare-associated-pneumonia-in-adults>.
180. *Rodriguez A., Pova P., Nseir S. et al.* Incidence and diagnosis of ventilator-associated tracheobronchitis in intensive care unit: an international online survey // *Crit. Care.* — 2014. — 18 (1). — R32.
181. *Rodriguez-Bano J., Cisneros J.M., Cohos-Trigueros N. et al.* Diagnosis and antimicrobial treatment on invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology // *Enferm Infecc. Microbiol. Clin.* — 2015. — 33 (5). — 337.
182. *Rodriguez-Creixems M., Munoz P. et al.* Diagnosis of nosocomial pneumonia // *Antibiotics for Clinicians.* — 1997. — 1. — Suppl. 2. — P. 29–34.

183. Rogers A.J., McGeachie M., Baron R.M. et al. Metabolomic derangements are associated with mortality in critically ill adult patients // PLoS One. — 2014. — 9 (1). — e87538.
184. Rouby J.J. Histology and microbiology of ventilator-associated pneumonias // Semin. Respir. Infect. — 1996. — 11 (1). — P. 54–61.
185. Santini F., Onorati F., Telesca M. et al. Selective pulmonary pulsatile perfusion with oxygenated blood during cardiopulmonary bypass attenuates lung tissue inflammation but does not affect circulating cytokine levels (dagger) // Eur. J. Cardiothoracic. Surg. — 2012. — 42. — P. 942–950.
186. Sarah S. Lewis et al. Epidemiology of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Pneumonia in Community Hospitals Infect Control Hosp Epidemiol. — 2014. — 35 (12). — P. 1452–1457.
187. Sawa T., Shimizu M., Moriyama K., Wiener-Kronish J. Association between Pseudomonas aeruginosa type III secretion, antibiotic resistance, and clinical outcome: a review // Crit. Care. — 2014. — 18. — 668.
188. Schleicher G.K. et al. Procalcitonin and C-reactive protein levels in HIV-positive subjects with tuberculosis and pneumonia // Eur. Respir. J. — 2005. — 25. — P. 688–692.
189. Seidenfeld J.J. et al. Incidence, site and outcome of infections in patients with the ARDS // Am. Rev. Respir. Dis. — 1986. — 134. — P. 12–16.
190. Shan J., Chen H.L., Zhu J.H. Diagnostic Accuracy of Clinical Pulmonary Infection Score for Ventilator-Associated Pneumonia: A Meta-analysis // Respir. Care. — 2011. — 56 (8). — P. 1087–1094.
191. Sheard S., Rao P., Devaraj A. Imaging of acute respiratory distress syndrome // Respir. Care. — 2012. — 57 (4). — P. 607–612.
192. Silvestri L. et al. Effectiveness of oral Chlorhexidine on nosocomial pneumonia, causative micro-organisms and mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis // Minerva Anestesiol. — 2014. — 80. — P. 805–820.
193. Smith L.A., Kauffman C.A. Pulmonary fungal infections // Respiriology. — 2012. — 17. — P. 913–926.
194. Smith R.S., Wolfgang M.C. and Lory S. An adenylate cyclase-controlled signaling network regulates Pseudomonas aeruginosa virulence in a mouse model of acute pneumonia // Infect. Immun. — 2004. — 72. — P. 1677–1684.
195. Sopena N., Sabrià M. and the Neunos 2000 Study Group. Multicenter Study of Hospital-Acquired Pneumonia in Non-ICU Patients // Chest. — 2005. — 127. — P. 213–219.
196. Squadrone V. et al. Early CPAP prevents evolution of acute lung injury in patients with hematologic malignancy // Intensive Care Med. — 2010. — 36 (10). — P. 1666–1674.

197. *Steingart K.R. et al.* Commercial serologic antibody detection tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review // *PLoS Mes.* — 2007. — 4:e202.
198. *Su L.X., Meng K., Zhang X. et al.* Diagnosing ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with sepsis // *Am. J. Crit. Care.* — 2012. — 21 (6). — e110–e119.
199. *Sutherland K.R. et al.* Pulmonary infection during the ARDS // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1995. — 152. — P. 550–556.
200. *Sydnor E., Perl T.* Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings // *Clin. Microbiology Reviews.* — 2011. — 24 (1). — P. 141–173.
201. *Taccone F.S., Van den Abeele A.M., Bulpa P., Misset B., Meersseman W., Cardoso T., Paiva J.A., Blasco-Navalpotro M., De Laere E., Dimopoulos G., Rello J., Vogelaers D., Blot S.I.* AspICU Study Investigators. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes // *Crit. Care.* — 2015. — 19. — P. 722. — doi: 10.1186/s13054-014-0722-7.
202. *Tarnow-Mordi W. et al.* Hospital mortality in relation to staff workload: a 4-year study in an adult intensive-care unit // *Lancet.* — 2000. — 356 (9225). — P. 185–189.
203. *Torres A., Ferrer M., Badia J.* Treatment Guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia // *Clin. Infect. Diseases.* — 2010. — 51. — P. 48–53.
204. *Toussaint M., Guillet M.-C., Paternotte S., Soudon P., Haan J.* Intrapulmonary effects of setting parameters in portable intrapulmonary percussive ventilation devices // *Respir. Care.* — 2012. — 57. — P. 735–742.
205. *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). — P. 531–539.
206. *Van der Poll T., Opal S.* Host-patogen interaction in sepsis // *Lancet Infect. Dis.* — 2008. — 8. — P. 32–43.
207. *Vargas F. et al.* Physiologic effects of high-flow nasal cannula oxygen in critical care subjects // *Respir. Care.* — 2015. — 60 (10). — P. 1369–1376.
208. *Vicca A.* Nursing staff workload as a determinant of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* spread in an adult intensive therapy unit // *J. Hosp. Infect.* — 1999. — 43 (2). — P. 109–113.
209. *Viera S. et al.* A scanographic assessment of pulmonary morphology in acute lung injury: significance of the lower inflection point detected on the pressure-volume curve // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1999. — 159. — P. 1612–1623.

210. Vincent J.L. *et al.* International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units // JAMA. — 2009. — 202 (21). — P. 2323–2329.
211. Volpicelli G., Elbarbary M., Blaivas M., Lichtenstein D.A., Mathis G., Kirkpatrick A.W., Melniker L. *et al.* International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound // Intensive Care Med. — 2012. — 38(4). — P. 577–591.
212. Wang L., Li X., Yang Z., Tang X., Yuan Q., Deng L., Sun X. Semi-recumbent position versus supine position for the prevention of ventilator-associated pneumonia in adults requiring mechanical ventilation // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2016. — 1 Art. — CD009946.
213. Webb S.A.R., Kahler C.M. Bench-to-bedside review: bacterial virulence and subversion and of host defence // Crit. Care. — 2008. — 12. — 234.
214. Wilson A., Gray D., Karakiozis J., Thomas J. Advanced endotracheal tube biofilm stage, not duration of intubation, is related to pneumonia // J. Trauma Acute Care Surg. — 2012. — 72. — P. 916–923.
215. Winn W.C. Jr, La Sala P.R., Leslie K.O. Bacterial Infection // In: Dail and Hammar's Pulmonary Pathology. Vol 1: Nonneoplastic Lung Disease / Ed. J.F. Jr. Tomashefski. — 3rd ed. — Springer Science + Business Media, 2008. — P. 228–315.
216. Winterbauer R.H., Durning R.B., Barron E. *et al.* Aspirated nasogastric feeding solution detected by glucose strips // Ann. Intern. Med. — 1981. — 95 (1). — P. 67–68.
217. Wunderlink R.G. *et al.* The radiologic diagnosis of autopsy-proven ventilator-associated pneumonia // Chest. — 1992. — 101. — P. 458–463.
218. Yokoe D. *et al.* A compendium of strategies to prevent healthcare-associated infections in acute care hospital: 2014 updates // Infection Control & Hospital Epidemiology. — 2014. — 35. — P. 967–977.
219. Zielińska-Borkowska U., Skirecki T., Złotorowicz M., Czarnocka B. Procalcitonin in early onset ventilator-associated pneumonia // J. Hosp. Infect. — 2012. — 81 (2). — P. 92–97.
220. Zimlichman E. *et al.* Health care-associated infections. A meta-analysis of costs and financial impact on US Health Care System // JAMA Intern Med. — 2013. — 173 (22). — P. 2039–2046.

Научное издание

НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ВЗРОСЛЫХ

Российские национальные рекомендации

*Под редакцией академика РАН Б.Р. Гельфанда;
ответственные редакторы
к.м.н., доцент Д.Н. Проценко, к.м.н., доцент Б.З. Белоцерковский*

Оригинал-макет подготовлен ООО «Медицинское информационное агентство»

Главный редактор *А.С. Петров*

Санитарно-эпидемиологическое заключение

№ 77.99.60.953.Д.000945.01.10 от 21.01.2010 г.

Подписано в печать 04.07.2016. Формат 84 × 108/32

Бумага офсетная. Гарнитура «Minion Pro». Печать офсетная.

Объем 5,5 печ. л. Тираж 1500 экз.

ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»

119048, Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6

Тел./факс: (499) 245-45-55

E-mail: miapubl@mail.ru

<http://www.medagency.ru>

Интернет-магазин: www.medkniga.ru

ISBN 978-5-9986-0284-9



9 785998 602849