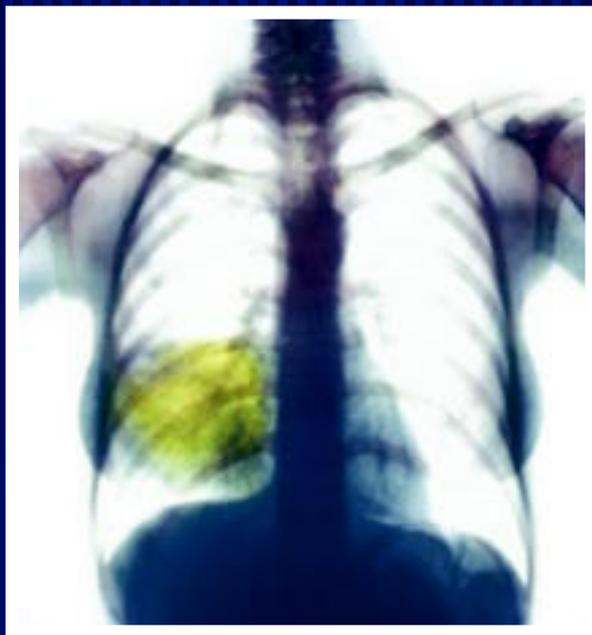




Российское респираторное общество (РРО)
Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов» (ФАР)
Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ)
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)
Альянс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



НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ у ВЗРОСЛЫХ

РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Москва • 2009



**Ответственные редакторы:**

Академик РАМН, профессор
А.Г. Чучалин, чл.-корр. РАМН,
профессор Б.Р. Гельфанд.

Ответственные секретари:

Профессор С.Н. Авдеев, доцент
Д.Н. Проценко.

Авторский коллектив:

Авдеев Сергей Николаевич — д.м.н.,
профессор, заведующий клиническим
отделом НИИ пульмонологии Феде-
рального медико-биологического
агентства (ФМБА) России, Москва.

Белобородов Владимир Борисович —
д.м.н., профессор, кафедра инфекцион-
ных болезней Российской медицинской
академии последипломного образова-
ния, Москва.

Белоцерковский Борис Зиновьевич —
к.м.н., доцент кафедры анестезиологии
и реаниматологии факультета усо-
вершенствования врачей Российского
государственного медицинского уни-
верситета, заведующий отделением
анестезиологии и реанимации Главной
клинической больницы Московского
Патриархата.

Галстян Геннадий Мартинович — д.м.н.,
ведущий научный сотрудник отделения
реанимации Гематологического научно-
го центра РАМН, Москва.

Гельфанд Борис Романович — чл.-корр.
РАМН, д.м.н., профессор, заведующий
кафедрой анестезиологии и реанимато-
логии факультета усовершенствования
врачей Российского государственного

медицинского университета, вице-
президент РАСХИ, Москва.

Дехнич Андрей Владимирович — к.м.н.,
заместитель директора по науке НИИ
антимикробной химиотерапии
Смоленской государственной медицин-
ской академии.

Климко Николай Николаевич — д.м.н.,
профессор, заведующий кафедрой
клинической микологии, аллергологии
и иммунологии Санкт-Петербургской
медицинской академии последиплом-
ного образования, член правления
МАКМАХ, Санкт-Петербург.

Козлов Роман Сергеевич — д.м.н.,
профессор, директор НИИ антимикроб-
ной химиотерапии Смоленской государ-
ственной медицинской академии,
президент МАКМАХ.

Левит Александр Львович — д.м.н.,
профессор кафедры анестезиологии
и реаниматологии ФПКиПП Уральской
государственной медицинской академии,
заведующий отделением анестезиологии
и реанимации Свердловской областной
клинической больницы № 1, Главный
анестезиолог-реаниматолог Свердловской
области, Екатеринбург.

Мишнёв Олеко Дмитриевич — д.м.н.,
профессор, заведующий кафедрой
патологической анатомии Российского
государственного медицинского уни-
верситета, главный научный сотруд-
ник отдела патологической анатомии
Института хирургии имени А.В. Виш-
невского, Главный патологоанатом
Минздравсоцразвития России, первый
вице-президент Российского общества
патологоанатомов, Москва.





Полушин Юрий Сергеевич — д.м.н., профессор, начальник кафедры анестезиологии и реаниматологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Главный анестезиолог Министерства обороны Российской Федерации, президент Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», Санкт-Петербург.

Проценко Денис Николаевич — к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии Городской клинической больницы № 7 Департамента здравоохранения г. Москвы.

Решедько Галина Константиновна — д.м.н., профессор, старший научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии.

Руднов Владимир Александрович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Уральской государственной медицинской академии, вице-президент МАКМАХ, Главный анестезиолог-реаниматолог Екатеринбурга.

Сидоренко Сергей Владимирович — д.м.н., профессор кафедры микробиологии и клинической химиотерапии Российской академии последиplomного образования, вице-президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, Москва.

Синопальников Александр Игоревич — д.м.н., профессор, начальник кафедры пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны Российской Федерации, вице-президент МАКМАХ, Москва.

Чучалин Александр Григорьевич — академик РАМН, д.м.н., профессор, директор НИИ пульмонологии ФМБА России, заведующий кафедрой госпитальной терапии Российского государственного медицинского университета, Главный терапевт Минздравсоцразвития России, президент Российского респираторного общества, Москва.

Щёголев Александр Иванович — д.м.н., профессор, заведующий отделом патологической анатомии Института хирургии имени А.В. Вишневского, профессор кафедры патологической анатомии лечебного факультета Российского государственного медицинского университета, Москва.

Яковлев Сергей Владимирович — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, вице-президент Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов, Москва.

Ярошецкий Андрей Игоревич — к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог Городской клинической больницы № 7 Департамента здравоохранения г. Москвы.





Содержание

Список сокращений	6
Введение	7
Определение и классификация	9
<i>Б.Р. Гельфанд, Ю.С. Полушин, В.А. Руднов, А.Г. Чучалин</i>	
Эпидемиология	11
<i>А.Л. Левит, С.Н. Авдеев, В.А. Руднов, А.Г. Чучалин</i>	
Факторы риска	15
<i>Б.З. Белоцерковский, Б.Р. Гельфанд, Д.Н. Проценко, А.И. Ярошецкий</i>	
Патогенез и клинико-диагностические критерии	17
<i>Г.М. Галстян, Б.Р. Гельфанд, О.Д. Мишнёв, В.А. Руднов, А.И. Синопальников, А.Г. Чучалин</i>	
Этиология и чувствительность возбудителей	30
<i>В.Б. Белобородов, А.В. Дехнич, Р.С. Козлов, Г.К. Решедько, С.В. Сидоренко</i>	
Антимикробная терапия	35
<i>В.Б. Белобородов, Н.Н. Климко, Р.С. Козлов, А.И. Синопальников, С.В. Яковлев</i>	
Неантимикробная терапия	53
<i>С.Н. Авдеев, А.Л. Левит, Д.Н. Проценко, А.И. Ярошецкий</i>	
Профилактика	65
<i>Б.З. Белоцерковский, Г.М. Галстян, В.А. Руднов</i>	
Патологическая анатомия	71
<i>О.Д. Мишнёв, А.И. Щёголев</i>	
Библиография	85



Список сокращений

АБП	– антибактериальный препарат	ОДН	– острая дыхательная недостаточность
АБТ	– антибактериальная терапия	ОПЛ	– острое повреждение лёгких
АГ	– аминогликозиды	ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
АМП	– антимикробный препарат	ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
БАЛ	– бронхоальвеолярный лаваж	ПРВ	– полирезистентные возбудители
БЛРС	– бета-лактамазы расширенного спектра	СПИД	– синдром приобретённого иммунодефицита
ВПЖ	– вентиляция в положении на животе	СОМ	– свободно откашливаемая мокрота
ГОБ	– грамотрицательные бактерии	ТА	– трахеальный аспират
ГКС	– глюкокортикостероиды	ФХ	– фторхинолоны
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт	ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь лёгких
ЗЩ	– «защищённая» щётка	ЦС	– цефалоспорины
ИВЛ	– искусственная вентиляция лёгких	ЭИТ	– эндотрахеальная интубационная трубка
ИТ	– интенсивная терапия	ЭТА	– эндотрахеальная аспирация
КОЕ	– колониеобразующая единица	АРАСНЕ II	– шкала оценки острых и хронических функциональных изменений
КТ	– компьютерная томография	СРIS	– клиническая шкала оценки инфекции лёгких
ЛПУ	– лечебно-профилактическое учреждение	FiO ₂	– фракция кислорода во вдыхаемом воздухе, %
МПК	– минимальная подавляющая концентрация	MRSA	– метициллинорезистентный <i>S. aureus</i>
НВЛ	– неинвазивная вентиляция лёгких	PaO ₂	– парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, мм рт.ст.
НДП	– нижние дыхательные пути	PaO ₂ /FiO ₂	– респираторный индекс
НИ	– нозокомиальные инфекции	РЕЕР	– положительное давление конца выдоха
НМГ	– низкомолекулярный гепарин		
НП	– нозокомиальная пневмония		
НПивл	– нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией лёгких (НПивл = ВАП)		
НФГ	– нефракционированный гепарин		





Введение

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

В 2006 году в России было зарегистрировано 25 852 случая НП, показатель заболеваемости составил 0,8 на 1000 больных. В США в этот же период было зарегистрировано 2 млн больных НП, из которых 88 000 умерли. В целом в нашей стране за последние пять лет не произошло позитивных изменений в работе по учёту и регистрации НП. Регистрация заболеваемости в большинстве лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) остаётся на низком уровне, вместе с тем, по данным Роспотребнадзора, НП в России ежегодно переносят до 8% пациентов, или 2 млн человек.

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

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

В основу настоящих рекомендаций легли два документа: рекомендации по диагностике, лечению и профилактике НП, принятые в 2005 году Российским респираторным обществом (РРО), Межрегиональной ассоциацией клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и Федерацией анестезиологов и реаниматологов (ФАР) России [1], и методические рекомендации по НП в хирургии, принятые Российской ассоциацией специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ) в 2003 году [2]. В подготовке настоящих рекомендаций принимали участие специалисты,





входящие в шесть российских медицинских обществ и ассоциаций – РРО, РАСХИ, МАКМАХ, ФАР, Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов и Российское общество патологоанатомов.

Методология

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

Таблица 1

Система GRADE — система градации и оценки качества рекомендаций

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

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





Определение и классификация

Определение

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

Нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ (НПивл), — пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 часов от момента интубации и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков лёгочной инфекции на момент интубации.

Однако во многих случаях у хирургических больных манифестация НП возможна и в более ранние сроки [1, 2, 4–6].

Классификация

Существует определённая зависимость между сроком развития НП, наличием предшествующей антибактериальной терапии (АБТ), фоновым состоянием пациента, этиологической структурой возбудителей и их устойчивостью к антибиотикам.

В зависимости от срока развития НП принято выделять:

- раннюю НП, возникающую в течение первых пяти 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 наличия полирезистентных бактерий и менее благоприятным прогнозом.

Однако сам по себе срок возникновения НП (в особенности НПивл), без учёта факторов риска выделения бактерий с высоким уровнем резистентности к антибиотикам, имеет ограниченное значение — в силу возможности их участия в этиологии ранней пневмонии, в частности на фоне назначения антибиотиков с целью профилактики или терапии [7–10]. В отечественных ОРИТ излишне широко распространена практика использования АБП с профилактической целью при проведении ИВЛ. В этих условиях этиологическая структура и фенотип резистентности бактерий — возбудителей «ранней» НПивл приближаются к таковым «поздней» [10]. Определённые затруднения вызывает и отсутствие единого подхода к временному разграничению:





срок, отделяющий раннюю пневмонию от поздней, лежит в диапазоне четырёх – семи дней. Таким образом, выделение ранней пневмонии имеет смысл лишь для крайне узкой субпопуляции пациентов, не получавших АБП.

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

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

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

В этой связи оправдано подразделение ранней пневмонии на две группы:

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





Эпидемиология

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

Проблема НИ и инфекционного контроля в ЛПУ в целом и в ОРИТ в частности является приоритетной в здравоохранении, поскольку:

- смертность от НИ выходит на первое место в стационарах;
- инфекции, развившиеся в стационарах, значительно увеличивают стоимость и длительность лечения;
- потеря трудоспособности в результате НИ наносит экономический ущерб больному и его семье.

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

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

НИ составляют 44% от всех инфекций в ОРИТ, а у 18,9% больных они развиваются в ходе интенсивной терапии. Риск развития инфекционных осложнений повышается до 60% при длительности госпитализации более пяти дней [20, 22, 23]. Эпидемиология НИ в ОРИТ была изучена в мультицентровых





исследованиях: European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study [24], Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an IMCS/ICM [17] и EPIC II study [25]. Среди факторов риска развития НП в ОРИТ называют: длительность ИВЛ, реинтубацию, профилактическое применение антибиотиков, тяжесть состояния больного, сопутствующие заболевания дыхательной системы, ожоги, нейрохирургические и кардиохирургические операции, травму, острый респираторный дистресс-синдром, миоплегию, энтеральное питание и др. [26–30].

НП занимает третье место в структуре всех госпитальных инфекционных осложнений после инфекций мягких тканей и мочевыводящих путей и составляет 15–18% [2, 31]. Уже в 50-х годах XX века пневмония, вызванная грамотрицательными палочками, рассматривалась в качестве основной причины смерти в стационарах [20]. Этому способствовало расширение использования ИВЛ и антибиотиков [29, 31]. Несмотря на развитие систем инфекционного контроля, НП и сейчас остаётся наиболее частой инфекцией в ОРИТ. В США НП стоит на втором месте среди госпитальных инфекций [31, 32]. Это осложнение развивается у 0,5–0,8% госпитализированных больных, а в ОРИТ — в 10–15 раз чаще (9–24% при ИВЛ более 48 часов). Высокая летальность определяет её медицинское значение: 10–25% вне ОРИТ и 25–70% в ОРИТ [33, 34]. НП значительно ухудшает течение заболевания, увеличивает летальность, длительность госпитализации и стоимость лечения [13, 35, 36]. Особенно остро проблема стоит в ОРИТ хирургического профиля [28, 37].

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

Доказательством важности проблемы НПивл может служить тот факт, что за последние восемь лет было опубликовано около 300 обзоров, касаю-





щихся этой теме [26]. По объёму исследований это сопоставимо с проблемой сепсиса и синдрома острого лёгочного повреждения [43]. Такое количество работ, на наш взгляд, связано с отсутствием единства по вопросам идентификации, предотвращения и интенсивной терапии НПивл, о чём свидетельствуют данные Европейского аудита [21].

Данные, касающиеся влияния НПивл на исходы, атрибутивную летальность, мер профилактики, опубликованные в многочисленных исследованиях, часто различаются. Это связано с разным дизайном исследований: особенностями национальной системы здравоохранения, типом больницы и ОРИТ, тяжестью состояния больных [22, 29, 30, 36, 39, 40, 42, 43].

Развитие НПивл значимо ухудшает исходы лечения. Летальность при НПивл у больных на ИВЛ в 1995 году составляла 24–71% [13, 33, 35]. Из семи исследований в пяти было показано достоверное увеличение атрибутивной летальности при НПивл [34, 44]. Улучшение диагностики, совершенствование антимикробной терапии не привело к существенному снижению летальности в настоящее время. Так, по данным «Руководства по лечению НП в Великобритании», опубликованного в 2008 году, летальность при НПивл составляет 24–50% и увеличивается при наличии полирезистентной флоры до 76% [45].

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

Наиболее проверенными на практике являются определения, разработанные Программой нозокомиальных инфекций (Hospital Infections Program) Центров по контролю заболеваемости США (Centers for Disease Control) для Национальной программы эпидемиологического наблюдения за внутрибольничными инфекциями (США) – National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) [46].





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

Очевидно, что существует необходимость адаптации предложенных критериев регистрации НПивл для стационаров нашей страны с учётом вида ЛПУ и ОРИТ, характера основного заболевания и тяжести состояния больных.





Факторы риска

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

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

Таблица 2

Наиболее значимые факторы риска развития НП

Фактор риска	OR* (95% CI)
Сердечно-лёгочная 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 часов	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)

* *Отношение шансов (odds ratio) — определяется как отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой или как отношение шансов того, что событие произойдёт, к шансам того, что событие не произойдёт.*

Статистический анализ демонстрирует, что практически те же факторы, которые определяют риск развития НП, являются и детерминантами летального исхода при этом осложнении. Вероятность смерти больных повышается при продолжительности ИВЛ более трёх суток на фоне пневмонии, тяжёлом состоянии больных во время начала ИВЛ (APACHE II > 19 баллов), сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы и лёгких, а также у лиц пожилого и старческого возраста. Оценка тяжести состояния в день





начала ИВЛ по АРАСНЕ II является информативной для определения риска развития НПивл в дальнейшем.

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

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





Патогенез и клинико-диагностические критерии

Патогенез нозокомиальной пневмонии

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

Выделяют два вида источников инфицирования нижних дыхательных путей (НДП) — экзогенные и эндогенные.

Эндогенные источники

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

- аспирация секрета ротоглотки, содержащего потенциальных возбудителей НП;
- аспирация нестерильного содержимого пищевода/желудка;
- гематогенное распространение из отдалённого очага инфекции.

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

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





по сравнению с лицами без заселения ротоглотки данными микроорганизмами [52–54].

Частота аспирации существенно возрастает при нарушении сознания, расстройствах глотания, снижении рвотного рефлекса, замедлении опорожнения желудка, угнетении двигательной активности ЖКТ. Опасность аспирации секрета ротоглотки увеличивается у пациентов, которым проводят ИВЛ, в силу наличия эндотрахеальной интубационной трубки (ЭИТ), препятствующей спонтанной экспекторации мокроты и акту глотания. Бактериальная колонизация ротоглотки при ИВЛ увеличивает риск развития пневмонии из-за возможности миграции бактерий вокруг манжеты интубационной трубки.

Кроме того, присутствие ЭИТ в трахее повреждает локальные механизмы антимикробной защиты, усиливает адгезию бактерий к эпителию, а значит — и колонизацию НДП. Формированию и поддержанию колонизации трахеобронхиального дерева способствует образование биоплёнок на поверхности ЭИТ. Образование биоплёнок характерно для бактерий, обладающих адгезинами, обеспечивающими прикрепление к пластиковым поверхностям и белкам внеклеточного матрикса. В составе биоплёнок бактерии оказываются защищенными от действия АБП и факторов антимикробной защиты хозяина. Полагают, что в процессе ИВЛ под действием воздушного потока бактерии из биоплёнок могут разноситься в интактные отделы лёгких [55].

Важную роль в патогенезе НП играет транслокация условно-патогенных бактерий из ЖКТ. Значительное число бактерий, обитающих в желудочно-кишечном тракте здорового человека, как анаэробов, так и аэробов, поддерживает адекватную моторную, секреторную и метаболическую функции желудочно-кишечного тракта. Именно анаэробная часть кишечной микрофлоры обеспечивает колонизационную резистентность и подавляет рост потенциально патогенной аэробной бактериальной микрофлоры. Однако при многих тяжёлых хронических заболеваниях и критических состояниях развивается ишемия кишечной стенки и нарушаются моторная, секреторная и барьерная функции кишечника. Происходит ретроградное заселение кишечной микрофлорой верхних отделов ЖКТ, а также, из-за нарушения барьерной функции энтероцитов, — транслокация бактерий и их токсинов в портальный и системный кровотоки [56, 57].

Желудок в норме является стерильным, прежде всего вследствие кислой реакции его содержимого. Колонизации желудка кишечной флорой способствуют исходная ахлоргидрия/гипохлоргидрия, неадекватная энтеральная питательная поддержка (или её полное отсутствие), наличие назоинтестинального



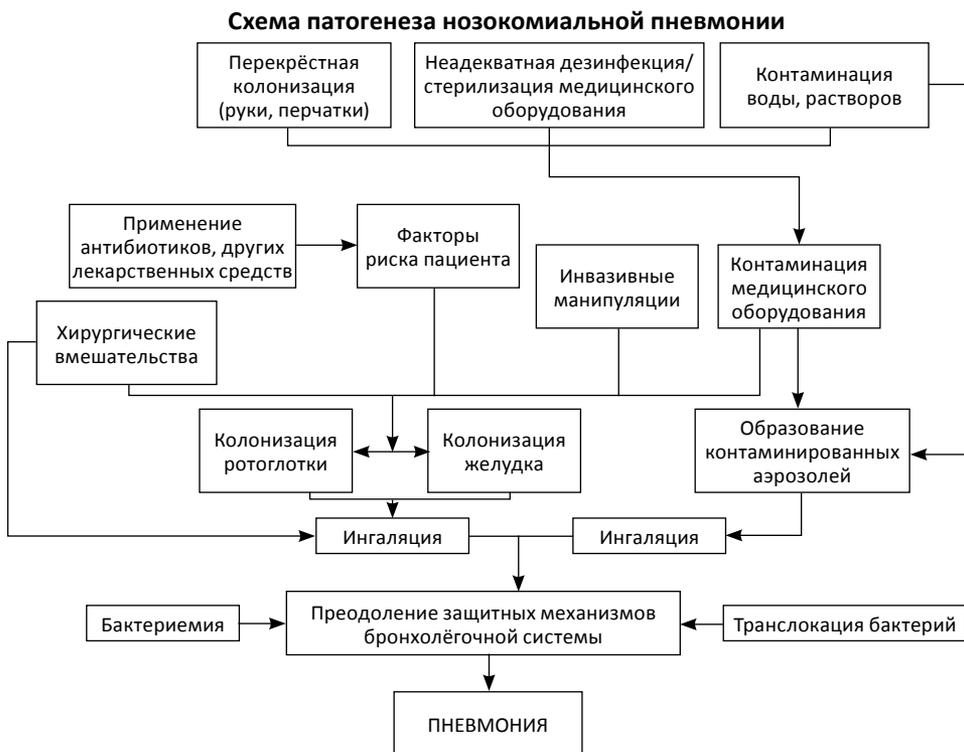


дренирования, назначение лекарственных средств, повышающих рН желудочного содержимого (антациды, H_2 -блокаторы, ингибиторы протонной помпы).

Экзогенные источники

К экзогенным источникам инфицирования лёгких относят объекты внешней среды, прямо или опосредованно соприкасающиеся с дыхательными путями больного. Это воздух, ингалируемые медицинские газы, оборудование для проведения ИВЛ (эндотрахеальные и трахеостомические трубки, респираторы, дыхательные контуры, катетеры для санации трахеобронхиального дерева, бронхоскопы), а также микрофлора других пациентов и медицинского персонала.

Рисунок 1



Диагностика нозокомиальной пневмонии

Клиническая картина НП характеризуется появлением «свежих» очагово-инфильтративных изменений на рентгенограмме грудной клетки в сочетании с такими признаками инфекционного заболевания, как лихорадка, выделе-





ния гнойной мокроты и (или) лейкоцитоз. К числу формализованных диагностических критериев НП следует отнести:

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

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

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

Лучевая диагностика нозокомиальной пневмонии*

Рентгенография грудной клетки в переднезадней и боковой проекциях является обязательной составляющей клинического обследования у больных с подозрением на пневмонию.

* Материал по лучевой диагностике предоставлен М.А. Максимовой, врачом-рентгенологом ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва.





В большинстве случаев полученных при этом данных достаточно для выявления изменений лёгких, определения их характеристик (очаговые, инфильтративные изменения), оценки их объёма и выявления осложнений (полостей распада, абсцессов, плеврита и т.д.). При этом следует иметь в виду, что примерно у 10% пациентов с пневмонией патологических изменений на рентгенограммах грудной клетки не выявляется, а у пациентов с иммунодефицитом различного генеза этот процент может достигать 20–30%.

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

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

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

- больным с высоким клиническим подозрением на наличие лёгочной 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 лёгких).

Стандартная КТ проводится в режиме лёгочного сканирования с толщиной среза 10 мм и дополняется компьютерной томографией высокого разрешения, которая осуществляется в режиме высокого пространственного





разрешения (костный алгоритм), при коллимации 2 мм с шагом томографа 10–20 мм и ограничением поля зрения (FOV) на высоте максимально глубокого вдоха пациента.

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

Установление этиологии нозокомиальной пневмонии по скиалогической картине в большинстве случаев невозможно, однако некоторые особенности рентгеносемиотики при различных видах внутрибольничных пневмоний известны. Клебсиеллёзная инфекция чаще всего вызывает верхнедолевую (лобарную) плевропневмонию, резко отграниченную междолевой плеврой, протекающую часто с увеличением объёма доли вследствие отёка, с характерным прогрессирующим течением, развитием некрозов и полостей распада. Пневмония, вызванная стафилококками, обычно представлена двухсторонними, случайно распределёнными 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 лёгких, с наличием пятнистых участков бронхопневмонической инфильтрации либо множественных узелков с полостями в них.

Динамический рентгенологический или КТ-контроль позволяет оценивать изменения в лёгочной ткани на фоне проводимой терапии. При оценке повторных исследований, особенно в начальные сроки, очень важно акцентировать внимание на появлении свежих фокусов уплотнения лёгочной 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 подчёркнутые 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 плевропневмонии восстановление воздушности лёгочной ткани может имитировать на рентгенограммах появление полостей распада, что легко разграничивается при проведении КТ.

В более поздние сроки течения нозокомиальных пневмоний длительное сохранение имеющихся изменений, увеличение размеров фокусов инфильтрации с нечёткостью 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.

КТ благодаря высокому разрешению контраста и отсутствию проекционных наслоений является наиболее чувствительным методом оценки лёгочной паренхимы. Стандарт для исследования лёгких — спиральная КТ. Она позволяет выявить и количественно оценить воспалительные, в том числе и скрытые, лёгочные поражения, полостные изменения, бронхоэктазы, уточнить локализацию поражений перед выполнением бронхоальвеолярного лаважа, биопсией лёгкого, дифференцировать лёгочные и плевральные изменения.

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 таблице 3.

Таблица 3

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

Показатель	Число баллов
Температура	
$\geq 36,5$ °C или $\leq 36,4$ °C	0
$\geq 38,5$ °C или $\leq 38,9$ °C	1
$\geq 39,0$ °C или $\leq 36,0$ °C	2





Показатель	Число баллов
Число лейкоцитов крови (в мм³)	
≥ 4000 или ≤ 11 000	0
< 4000 или > 11 000	1 + 1 (при наличии юных форм ≥ 50%)
Трахеальный секрет	
Отсутствие трахеального секрета	0
Наличие негнойного трахеального секрета	1
Наличие гнойного трахеального секрета	2
Оксигенация (PaO₂/FiO₂, мм рт.ст.)	
> 240 или наличие острого респираторного дистресс-синдрома (диагноз острого респираторного дистресс-синдрома ставится при соотношении PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 или при давлении заклинивания в лёгочной артерии ≤ 18 мм рт.ст. и наличии острых двухсторонних очагов инфильтрации)	0
≤ 240 и отсутствие острого респираторного дистресс-синдрома	2
Рентгенография органов грудной клетки	
Отсутствие инфильтратов	0
Диффузный инфильтрат	1
Отграниченный инфильтрат	2
Прогрессирование инфильтратов в лёгких	
Отсутствие рентгенографического прогрессирования	0
Рентгенографическое прогрессирование (после исключения острого респираторного дистресс-синдрома и застойной сердечной недостаточности)	2
Культуральное исследование трахеального аспирата	
Малое количество патогенных (преобладающих) бактерий или отсутствие роста	0
Умеренное или значительное количество патогенных (преобладающих) бактерий	1 + 1 (при наличии аналогичных бактерий при окраске по Граму)
Общая сумма	





Микробиологическая диагностика

Важнейший этап диагностического поиска — установление этиологического диагноза НП. Программа микробиологической диагностики включает исследование биологического материала из дыхательных путей, крови и плевральной жидкости.

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

Пункцию вены следует проводить только после полного высыхания антисептика, причём нельзя пальпировать её 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 большей 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» удаётся обнаружить и при исследовании образцов из НДП.

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

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

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

Значение культурального исследования мокроты также состоит и в выявлении резистентных штаммов вероятных возбудителей НП. Следует помнить, что даже при выделении из мокроты микроорганизмов могут возник-





нуть сложности с интерпретацией результата исследования. С целью разграничения колонизации и инфекции следует проводить критическую оценку значимости выделенных микроорганизмов, так как образцы мокроты часто контаминированы микрофлорой, колонизирующей ротоглотку и верхние дыхательные пути у госпитализированных пациентов.

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

У интубированных пациентов с подозрением на НП наиболее доступным способом получения материала для микробиологического исследования является **эндотрахеальная аспирация (ЭТА)**. Подобно исследованию мокроты у неинтубированных пациентов, ЭТА характеризуется ограниченной диагностической ценностью — при чувствительности, достигающей 38–82%, специфичность метода не превышает 72–85%. В этой связи основное значение микробиологического исследования эндотрахеальных аспиратов состоит в исключении определённых 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 остаётся противоречивой.

При исследовании образца, полученного при проведении **бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ)**, можно судить о микробной обсеменённости большого числа альвеол (10^6). Чувствительность и специфичность исследования образца БАЛ при титре микробных тел $> 10^4$ КОЕ составляют 63–100 и 66–96% соответственно [5].

Определённой популярностью пользуется метод взятия материала из бронхов с помощью **«защищённой» щётки (ЗЩ)**, которая предотвращает контаминацию микрофлорой верхних дыхательных путей. Данный метод заключается в использовании «защищённого» катетера-щётки, который выдвигается примерно на 3 см от конца бронхоскопа в нужный субсегментарный от-





дел бронхиального дерева. Если при этом визуализируется гнойный секрет, то щётка проворачивается в нём несколько раз; после взятия материала щётка вытягивается во внутреннюю канюлю, та — в наружную, после чего катетер извлекается из внутреннего канала бронхоскопа. После очистки канюли 70% раствором этилового спирта она отрезается стерильными ножницами, помещается во флакон, содержащий 1,0 мл транспортной среды, и максимально быстро доставляется в микробиологическую лабораторию. Диагностически значимым уровнем микробной обсеменённости, 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 таблице 4, являются результаты лечения. В этой связи важно подчеркнуть, что в настоящее время только в одном рандомизированном исследовании получены некоторые доказательства преимуществ использования инвазивных диагностических методов (ЗЩ и БАЛ) по сравнению с неинвазивной тактикой ведения пациентов.

Метаанализ четырёх рандомизированных контролируемых исследований (628 пациентов), в которых оценивалась ценность инвазивных методов диагностики НПивл, показал отсутствие влияния их использования на летальность, однако оно приводило к снижению частоты назначения АМП.

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

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





Таблица 4

**Краткая характеристика методов получения клинического материала
для микробиологического исследования при НП**

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

Рекомендации

1. Микроскопия окрашенного по Граму мазка свободно откашливаемой мокроты или ТА может быть использована для выбора эмпирической АБТ и увеличения диагностической ценности шкалы CPIS (*уровень рекомендаций B*).
2. Наличие нового и прогрессирующего инфильтрата на рентгенограмме органов грудной клетки в сочетании с двумя из трёх клинических признаков (температуры > 38 °С, лейкоцитоза/лейкопении, гнойного отделяемого из дыхательных путей) является наиболее точным клиническим критерием для начала эмпирической АБТ (*уровень рекомендаций B*).
3. Повторный анализ необходимости назначения АБТ проводится на основании клинической оценки (в динамике) и результатов коли-





- чественного исследования материала из НДП на третий день терапии (или раньше — по решению лечащего врача) (*уровень рекомендаций В*).
4. Оценка по модифицированной шкале CPIS ≤ 6 является объективным критерием для отбора группы пациентов с низким риском наличия бактериальной НП, однако требует дополнительного подтверждения для пациентов с НПивл (*уровень рекомендаций В*).
 5. Количественное культуральное исследование следует проводить при изучении образцов, полученных ЭТА, БАЛ или ЗЩ, причём каждый из этих методов имеет определённый диагностический порог, преимущества и недостатки. Выбор конкретного метода зависит от доступности, стоимости метода и локальной экспертизы (*уровень рекомендаций В*).





Этиология и чувствительность возбудителей

Этиология

НП может вызываться различными возбудителями (табл. 5) и иметь полимикробный характер. НП и НПивл наиболее часто вызываются аэробными грамотрицательными микроорганизмами, такими как *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Acinetobacter* spp. Достаточно часто при НП выделяются грамположительные бактерии, включая метициллинорезистентные *S. aureus* (MRSA).

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

НП, вызванная анаэробами, может быть следствием аспирации у неинтубированных пациентов, однако редко встречается у пациентов с НПивл.

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

Следует подчеркнуть, что выделение некоторых микроорганизмов из мокроты или трахеального аспирата свидетельствует скорее о колонизации материала, чем об их этиологической значимости. К микроорганизмам, которые не имеют этиологической значимости при НП у пациентов без иммунодефицитных состояний, относятся *Streptococcus viridans*, *Enterococcus* spp., коагулазонегативные стафилококки, *Neisseria* spp., грибы.



Таблица 5

Этиология НП

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



Таблица 6

Факторы риска некоторых возбудителей НП

Клинические ситуации	Микроорганизмы
Интубация	<ul style="list-style-type: none">● <i>Pseudomonas aeruginosa</i>● <i>Staphylococcus aureus</i>● <i>Acinetobacter</i> spp.
Предшествующая АБТ	<ul style="list-style-type: none">● <i>Pseudomonas aeruginosa</i>● MRSA● <i>Klebsiella</i> spp., <i>E. coli</i> (БЛРС+)● <i>Acinetobacter</i> spp.
Аспирация	<ul style="list-style-type: none">● Анаэробы

Выводы

1. Чаще всего НП имеет полимикробную этиологию и вызывается бактериями (*уровень рекомендаций А*).
2. Большинство случаев НП вызывается аэробными грамотрицательными бактериями (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp.) и грамположительными кокками (*S. aureus*) (*уровень рекомендаций А*).
3. Анаэробы, легионеллы, вирусы и грибы являются редкими возбудителями НП (*уровень рекомендаций В*).
4. *Streptococcus viridans*, *Enterococcus* spp., коагулазонегативные стафилококки, *Neisseria* spp. не имеют этиологической значимости при НП у пациентов без иммунодефицитных состояний (*уровень рекомендаций С*).
5. Распространённость полирезистентных возбудителей варьирует в зависимости от популяции пациентов, стационара, типа ОРИТ, что подчёркивает необходимость проведения локального эпидемиологического мониторинга (*уровень рекомендаций В*).
6. Полирезистентные возбудители чаще выделяются от пациентов с тяжёлыми хроническими заболеваниями, факторами риска развития пневмонии и поздней НП (*уровень рекомендаций В*).

Чувствительность к антибиотикам основных возбудителей НП

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





Важным является периодическое обновление этих данных, так как резистентность к АМП может изменяться со временем в зависимости от структуры и частоты их использования.

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

Enterobacteriaceae

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

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

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

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

P. aeruginosa

Данный микроорганизм обладает способностью выработки резистентности ко всем имеющимся в клинической практике АМП, причём у 30–50% пациентов она развивается при проведении монотерапии.

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

- цефалоспорином III–IV поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидиму, цефоперазону, цефепиму, причём рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП);





- сульбактамсодержащим бета-лактамам (цефоперазону/сульбактаму или пиперациллину/тазобактаму),
- карбапенемам с антисинегнойной активностью (меропенему, имипенему, дорипенему, причём рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП);
- фторхинолонам с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацину, левофлоксацину);
- аминогликозидам (гентамицину, амикацину, причём рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП);
- полимиксином В и Е.

Acinetobacter spp.

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

Для проведения адекватной терапии НП, вызванной *Acinetobacter spp.*, следует знать резистентность к:

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

S. maltophilia

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

S. aureus

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





Антимикробная терапия

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

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

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

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

На сегодняшний день несомненно, что ключевым моментом, во многом определяющим исход лечения пациента с НП, является **незамедлительное назначение адекватной эмпирической антимикробной терапии** (*уровень рекомендаций А*). Результаты многочисленных клинических исследований достоверно свидетельствуют, что при неадекватном выборе стартового режима антибактериальной терапии его коррекция в процессе лечения уже не может благоприятно повлиять на показатели летальности у пациентов с НП.

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

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





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

Основными условиями выбора адекватной эмпирической терапии являются:

1. Широкий спектр активности в отношении наиболее актуальных возбудителей с учётом данных исследования чувствительности локальной флоры.
2. Длительность госпитализации до момента возникновения НП (ранняя и поздняя).
3. Учёт наличия факторов риска полирезистентных возбудителей. Например, при наличии факторов риска синегнойной инфекции режимы антимикробной терапии должны включать препараты с антисинегнойной активностью, с учётом 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); при этом альтернативные препараты (рифампицин, цiproфлоксацин, левофлоксацин) следует применять только при документированной к ним чувствительности по данным локального мониторинга, предпочтительно комбинированное их применение.

Эмпирическая терапия

Адекватная эмпирическая антимикробная терапия является необходимым условием, приводящим к снижению летальности, сокращению продолжительности лечения в ОРИТ и ЛПУ и затрат, связанных с лечением. Адекватная эмпирическая антимикробная терапия должна быть начата в максимально ранние сроки после подтверждения диагноза НП и получения материала (мокрота, БАЛ, кровь и др.) для микробиологического исследования.





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

При ранних НП у пациентов, 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 оправдано назначение антибактериальных препаратов без антисинегнойной активности или анти-MRSA-активности: антистрептококковые цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), или фторхинолоны (офлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин), или пиперациллин/тазобактам, или карбапенем без антисинегнойной активности — эртапенем.

Этиологическая структура поздней НП (а также пневмонии у больных, получавших ранее антибактериальные препараты с лечебной или профилактической целью или имеющих другие факторы риска устойчивых микроорганизмов) и чувствительность возбудителей менее предсказуемы. Предполагаемые режимы антибактериальной терапии должны обладать антисинегнойной и антистафилококковой активностью, а также действовать на штаммы энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра. Понятно, что наиболее надёжным режимом эмпирической терапии будет применение карбапенемов в комбинации с линезолидом или ванкомицином, однако такие рекомендации во всех случаях малоосуществимы на практике из-за высокой стоимости этих препаратов. По всей видимости, назначение в качестве стартовой терапии антисинегнойных карбапенемов (меропенем, дорипенем или имипенем) в сочетании с препаратами, активными против MRSA (линезолид, ванкомицин), оправдано в тяжёлых случаях НПивл у больных, находящихся в критическом состоянии в результате развития полиорганной недостаточности или септического шока. Кроме того, назначение карбапенемов и линезолида/ванкомицина должно обсуждаться во всех случаях неэффективности стартового эмпирического режима терапии с применением адекватных антибиотиков.

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





Таблица 7

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

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Staphylococcus aureus</i>¹ • Энтеробактерии: <ul style="list-style-type: none"> — <i>Escherichia coli</i> — <i>Klebsiella pneumoniae</i> — <i>Enterobacter</i> spp. — <i>Proteus</i> spp. — <i>Serratia marcescens</i> 	<p>Цефалоспорин III поколения без антисегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим),</p> <p align="center">или</p> <p align="center">фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин),</p> <p align="center">или</p> <p align="center">пиперациллин/тазобактам,</p> <p align="center">или</p> <p align="center">карбапенем без антисегнойной активности (эртапенем)</p>
<p>¹ При высокой частоте MRSA в отделении — рассмотреть вопрос о дополнительном назначении линезолида или ванкомицина.</p>	

Оригинальные и генерические препараты

Все имеющиеся доказательные данные по эффективности и безопасности антимикробной терапии нозокомиальных пневмоний были получены при исследовании оригинальных препаратов. До настоящего времени число публикаций результатов адекватно спланированных и качественно проведённых исследований, подтверждающих сопоставимую клиническую и микробиологическую эффективность оригинальных и генерических препаратов, ограничено. В связи с этим при выборе бета-лактамов у пациентов с жизнеугрожающими инфекциями, в том числе нозокомиальной пневмонией, следует применять оригинальные препараты. В случае получения качественных данных о сопоставимой эффективности генерических препаратов и оригинальных необходимо отдельно рассмотреть вопрос об их включении в формуляр. Несомненно, при лечении жизнеугрожающих инфекций фактор стоимости препарата не может превалировать над факторами эффективности и безопасности.

Монотерапия и комбинированная терапия

До настоящего времени остаётся открытым вопрос о необходимости назначения комбинированной терапии при НП. Нет ни одного метаанализа





Таблица 8

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

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты ¹
<ul style="list-style-type: none"> ● <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ● <i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС+)² ● <i>Acinetobacter</i> spp.³ ● MRSA⁵ 	<p align="center">Карбапенем с антисинегнойной активностью (меропенем, имипенем, дорипенем),</p> <p align="center">ИЛИ</p> <p align="center">Ингибиторозащищённый бета-лактам с антисинегнойной активностью (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам),</p> <p align="center">ИЛИ</p> <p align="center">Цефалоспорин III–IV поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефепим)⁴</p> <p align="center">ПЛЮС</p> <p align="center">(при наличии факторов риска MRSA)</p> <p align="center">Линезолид</p> <p align="center">ИЛИ</p> <p align="center">Ванкомицин</p>
<p>¹ При необходимости к любому из режимов терапии может быть присоединён фторхинолон с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин) или амикацин с учётом локальных данных чувствительности возбудителей.</p> <p>² При наличии БЛРС-продуцирующих энтеробактерий препаратами выбора являются карбапенемы и цефоперазон/сульбактам.</p> <p>³ Препаратами выбора при наличии <i>Acinetobacter</i> spp. являются цефоперазон/сульбактам или карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем).</p> <p>⁴ Только при условии благоприятной локальной ситуации с чувствительностью возбудителей к этим препаратам.</p> <p>⁵ Препаратом выбора при MRSA-НП является линезолид, который характеризуется достоверно более высокой клинической эффективностью. Ванкомицин следует применять только при невозможности назначения линезолида. При недоступности линезолида и ванкомицина в качестве «терапии отчаяния» можно рассмотреть вопрос о назначении ко-тримоксазола и рифампицина.</p>	

либо систематического обзора, посвящённого 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.

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

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

Противогрибковая терапия

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

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

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





- длительная нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении > 10 дней) в период диагностики или в предыдущие 60 дней;
- длительное (> 3 -х недель) использование системных глюкокортикоидов (например, преднизолон $> 0,3$ мг/кг/сут) в предыдущие 60 дней;
- использование иммуносупрессоров (циклоsporин, анти-ФНО, алемтузумаб и пр.) в предыдущие 90 дней;
- СПИД.

У больных с длительной нейтропенией частота грибковой НП составляет 3–20%, у больных в ОРИТ без указанных факторов риска – 0,33–5,8%. Вспышки грибковых инфекций лёгких могут быть связаны с высокой концентрацией спор *Aspergillus* spp. в воздухе при поражении этими грибами системы вентиляции или проведении ремонта.

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

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

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

Препаратом выбора для лечения аспергиллёза лёгких является вориконазол. После стабилизации состояния возможен переход на пероральный приём препарата, но всегда важно продолжать применение вориконазола до полного излечения пациента. При неэффективности вориконазола препаратом второго ряда является каспофунгин. Применение амфотерицина В ограничивают недостаточная эффективность и высокая токсичность, препарат используют преимущественно по экономическим причинам. К амфотерицину В снижена чувствительность *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans* и *Aspergillus conicus*, *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp., а также возбудителей зигомикоза (*Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и др.). Позаконазол и итраконазол активны против большинства возбудителей грибковой НП, но возможность их применения ограничена в связи с отсутствием формы для в/в введения. По-





законазол является препаратом «глубокого резерва» и применяется только при неэффективности/непереносимости начального лечения. Применение итраконазола ограничено вариабельной биодоступностью препарата в капсулах и высокой частотой гастроинтестинальной токсичности раствора для приёма внутрь.

Флуконазол неактивен против большинства возбудителей, в том числе *Aspergillus* spp., его не следует применять для лечения аспергиллёза лёгких.

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

Путь введения и дозирование АМП

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

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

Следует также помнить, что эффективность некоторых антибактериальных препаратов (например, бета-лактамов) зависит от длительности поддержания их концентрации в очаге инфекции выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) возбудителя, что требует частого их введения. Перспективным подходом также является назначение бета-лактамов методом длительной или постоянной инфузии, что имеет определённые 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 по-





вышению эффективности терапии. Кроме того, для аминогликозидов было показано, что при однократном введении их правильно рассчитанной суточной дозы (с учётом должной массы тела пациента и функции почек) повышается не только их эффективность, но и безопасность. Дозы препаратов, используемые для терапии НП, представлены в таблице 9.

В последние годы также появляются данные об аэрозольном пути введения некоторых препаратов, в частности аминогликозидов и полимиксина В. Несмотря на теоретические преимущества подобного подхода (более высокие концентрации в лёгочной ткани и пр.) и отдельные сообщения об эффективности в отношении полирезистентных *P. aeruginosa* (для полимиксина), требуется получение более достоверных доказательств для определения возможности широкого клинического применения данного пути введения.

Таблица 9

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

Цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности	
Цефотаксим	2 г 3–4 раза в сутки ¹
Цефтриаксон	2 г 1–2 раза в сутки ¹
Цефалоспорины с антисинегнойной активностью	
Цефепим	2 г 2–3 раза в сутки ²
Цефтазидим	2 г 3 раза в сутки
Цефоперазон	2–3 г 2–3 раза в сутки
Карбапенемы	
Дорипенем	0,5 г 3 раза в сутки (4-часовая инфузия) ³
Имипенем	0,5–1 г 4 раза в сутки или 1 г 3–4 раза в сутки ⁴
Меропенем	0,5 г 3–4 раза в сутки или 1 г 3 раза в сутки (3-часовая инфузия) ^{4,5}
Эртапенем	1 г 1 раз в сутки
Ингибиторозащищённые бета-лактамы	
Пиперациллин/тазобактам	4,5 г 3–4 раза в сутки
Цефоперазон/сульбактам	2–4 г 2–3 раза в сутки
Аминогликозиды	
Амикацин	15–20 мг/кг 1 раз в сутки ⁶
Гентамицин	5–7 мг/кг 1 раз в сутки ⁶
Фторхинолоны без антисинегнойной активности	
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки
Офлоксацин	400 мг 2 раза в сутки





Фторхинолоны с антисинегной активностью	
Ципрофлоксацин Левифлоксацин	600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки 500 мг 1–2 раза в сутки ⁷
Антифолаты	
Ко-тримоксазол	960–1920 мг 2 раза в сутки
Рифамицины	
Рифампицин	300–450 мг 2 раза в сутки
Препараты с активностью против MRSA	
Линезолид Ванкомицин	600 мг 2 раза в сутки 15–20 мг/кг 2 раза в сутки ⁸
Противогрибковые препараты	
Вориконазол	Начинают с в/в введения по 6 мг/кг 2 раза в первые сутки, затем по 4 мг/кг 2 раза в сутки. После стабилизации состояния пациента возможен переход на пероральный приём. Внутрь насыщающая доза у пациентов с массой тела < 40 кг – 0,2 г 2 раза в сутки, а при массе > 40 кг – 0,4 г 2 раза в сутки, поддерживающая доза у пациентов с массой тела < 40 кг – 0,1 г 2 раза в сутки, а при массе > 40 кг – 0,2 г 2 раза в сутки
Каспофунгин	В первые сутки — 70 мг, затем по 50 мг/сут
Амфотерицин В: – обычный – липидные формы	0,6–1,5 мг/кг/сут 3–5 мг/кг/сут

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

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

³ Максимально разрешённая доза. Может быть недостаточна при выделении слабочувствительных возбудителей (МПК > 4 мкг/мл).

⁴ В случае *Enterobacteriaceae* эффективен в дозе 1,5–2 г/сут, в случае неферментирующих микроорганизмов доза должна быть выше (3–4 г/сут).

⁵ В случае штаммов *P. aeruginosa* с низкой чувствительностью суточная доза может быть увеличена до 6 г.

⁶ Остаточные концентрации гентамицина и амикацина должны быть соответственно < 1 мкг/мл и < 4–5 мкг/мл.

⁷ При выделении *P. aeruginosa* суточная доза должна быть 1 г.

⁸ Остаточные концентрации ванкомицина должны быть 15–20 мкг/мл.

Длительность терапии

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





В исследовании, проведённом с использованием оценки состояния пациентов с НПивл по шкале CPIS в динамике, было показано: при назначении адекватной терапии заметное улучшение наблюдалось к 3–5-му дню терапии, что было подтверждено соответствующими изменениями показателя PaO_2/FiO_2 , достоверно лучшими, чем в группе пациентов с неэффективностью терапии [59].

Возможность сокращения длительности терапии НП подтверждается и результатами многоцентрового, двойного слепого, рандомизированного, контролируемого исследования, показавшего, что назначение адекватной эмпирической терапии в течение 8 и 15 дней у пациентов с НПивл приводило к одинаковой клинической эффективности лечения [60]. 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.

Таким образом, имеются убедительные данные о возможности сокращения сроков лечения НП до семи-восьми суток без снижения клинической эффективности, за исключением случаев НПивл, вызванных неферментирующими микроорганизмами (*P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.), или выявления гнойных осложнений (эмпиема плевры, абсцедирование) — в этих случаях следует обсуждать более длительные курсы 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 больных с интубацией трахеи из-за низкой специфичности клинических признаков пневмонии в первые пять суток оценку динамики инфекционного процесса проводят по суррогатным показателям: восстановлению дыхательного коэффициента (PaO_2/FiO_2), снижению количества баллов по шкале CPIS, снижению количества бактерий в аспирате трахеи или БАЛ. В качестве информативных показателей адекватности лечения могут быть использованы абсолютные значения концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина в динамике.

Клиническое улучшение на фоне адекватной антибактериальной терапии обычно отмечается через 48–72 часа после начала терапии, поэтому стартовую терапию НП в течение этого периода в большинстве случаев менять





не следует. Исключение составляют случаи прогрессирующего ухудшения состояния или получение результатов микробиологического исследования, требующих изменения антибактериальной терапии.

Коррекцию эмпирического режима антибактериальной терапии следует проводить через 48–72 часа 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) (табл. 10). Микроскопия мокроты или содержимого бронхов/трахеи с окраской по Граму должна быть произведена сразу после назначения эмпирической антибактериальной терапии. Выявление в респираторном секрете грамположительных кокков является важным аргументом в пользу добавления в схему лечения препарата против MRSA — линезолида или ванкомицина (если он не был назначен ранее).

Получение к 3–5-м суткам лечения отрицательного результата микробиологического исследования биоматериала 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 решение о её достаточности выносят на основании оценки в динамике клинических и лабораторных показателей. У больных НПивл сохранение умеренного лейкоцитоза, субфебрильной лихорадки, умеренного количества гнойного трахеального секрета, изменений на рентгенограмме, выделение новых микроорганизмов из мокроты или аспирата трахеи не могут служить безусловным обоснованием продолжения антибактериальной терапии или её замены.

Рентгенография органов грудной клетки имеет ограниченную ценность при оценке динамики тяжёлой 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 отстаёт от клинического улучшения.

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

Тактика лечения больных с НП представлена на схеме 1.





Схема 1

Тактика ведения пациента с подозрением на НП (включая НПивл)

Используются следующие категории оценки: эрадикация, суперинфекция



Коррекция антибиотикотерапии

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

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





Де-эскалация терапии

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

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

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

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





Таблица 10

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

Микроорганизмы	Препараты выбора ¹	Альтернативные препараты ¹
Грамотрицательные		
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> (БЛРС-)	ЦС III–IV поколения Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам ФХ	Карбапенемы
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> (БЛРС+)	Карбапенемы	Цефоперазон/сульбактам
<i>Enterobacter</i> spp., <i>Morganella</i> spp., <i>Serratia</i> spp.	Карбапенемы	Цефоперазон/сульбактам + амикацин Цефепим + амикацин ФХ + амикацин
<i>P. aeruginosa</i>	Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам Цефепим Цефтазидим ²	Карбапенемы (меропенем, дорипенем, имипенем) Ципрофлоксацин Левифлоксацин
<i>Acinetobacter</i> spp.	Цефоперазон/сульбактам	Карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем) ФХ ± АГ (нетилмицин или амикацин) Ампициллин/сульбактам
<i>S. maltophilia</i>	Ко-тримоксазол	Пиперациллин/тазобактам Тикарциллин/клавуланат
Грамположительные		
Метициллиночувствительный <i>S. aureus</i> (MSSA)	Оксациллин ³ Цефазолин ⁴	Амоксициллин/клавуланат Клиндамицин
Метициллинорезистентный <i>S. aureus</i> (MRSA)	Линезолид	Ванкомицин Ко-тримоксазол ± рифампицин ^{1,5}
<i>S. pneumoniae</i>	Цефотаксим Цефтриаксон Цефепим Амоксициллин/клавуланат	Левифлоксацин Моксифлоксацин
«Атипичные»		
<i>Legionella</i> spp.	Левифлоксацин Моксифлоксацин	Эритромицин ± рифампицин

¹ При условии чувствительности к ним выделенного возбудителя.

² При необходимости к любому из перечисленных препаратов может быть добавлен амикацин.

³ Режим дозирования: 2 г в/в 4–6 раз в сутки.

⁴ Режим дозирования: 2 г в/в 3–4 раза в сутки.

⁵ Только при невозможности применения линезолида и ванкомицина.

АГ — аминогликозиды; БЛРС — бета-лактамазы расширенного спектра;

ФХ — фторхинолоны; ЦС — цефалоспорины.





лом де-эскалация терапии проводилась нечасто — менее чем в 20% случаев. Эскалация (т.е. «усиление» терапии, расширение её спектра) была отмечена почти с такой же частотой — в 15% случаев. Возможно, это связано с тем, что в данном исследовании наиболее часто НПивл была вызвана *P. aeruginosa*, что было также 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 де-эскалация ($p = 0,001$). Это является ещё одним косвенным подтверждением несомненной необходимости начинать эмпирическую терапию НПивл с режима, перекрывающего широкий спектр наиболее вероятных возбудителей.

Проблемой проведения де-эскалации в России являются сложности с достоверным определением чувствительности к антибактериальным препаратам в микробиологических лабораториях и определением 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 реальным примером проведения де-эскалации на практике является назначение при поздней НПивл в эмпирическом режиме карбапенема или цефоперазона/сульбактама и линезолида и коррекция терапии на следующий день по результатам микроскопии материала нижних дыхательных путей или выделенных микроорганизмов: при отсутствии грамположительных кокков возможна отмена линезолида, при отсутствии грамотрицательных бактерий — карбапенема или цефоперазона/сульбактама.

Таким образом, при всех положительных моментах проведения де-эскалации эмпирической антибактериальной терапии (клинических, микробиологических, экономических) её возможная реализация на практике определяется соблюдением всех необходимых условий: наличия качественной микробиологической лаборатории, адекватного материала для исследования, полученного с помощью инвазивных методов, постоянного проведения микробиологического мониторинга в отделении.

Исходы НП

Исход терапии НП может определяться по клиническим и микробиологическим критериям. С клинической точки зрения может отмечаться улуч-





шение, разрешение, замедленное разрешение, рецидив, неэффективность терапии и летальный исход.

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

Резюме рекомендаций по антимикробной терапии НП

1. При подозрении на НП следует немедленно начать адекватную эмпирическую антибактериальную терапию, так как отсрочка в назначении адекватного лечения сопровождается ухудшением прогноза (*уровень рекомендаций А*).
2. Для обеспечения максимальной эффективности эмпирической терапии у пациентов с тяжёлой НП критически важным является использование антимикробных препаратов в адекватных дозах (*уровень рекомендаций А*).
3. Для эмпирической терапии НП антимикробные препараты следует назначать внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клиническим улучшением и нормальной функцией ЖКТ возможен переход на пероральную терапию с использованием антибиотиков с хорошей биодоступностью (*уровень рекомендаций В*).
4. Использование аэрозольного пути введения не повышает эффективности терапии НПивл, однако он может применяться в качестве дополнительной терапии у пациентов с НП, вызванной полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами, и неэффективностью системной антибактериальной терапии (*уровень рекомендаций В*).
5. Возможно использование комбинированной терапии у пациентов с высокой вероятностью НП, вызванной полирезистентными возбудителями. Однако недостаточно данных по преимуществам данного подхода перед монотерапией (за исключением повышения вероятности адекватности эмпирической терапии) (*уровень рекомендаций В*).
6. При возможности следует применять монотерапию (*уровень рекомендаций А*), за исключением случаев, когда комбинированная терапия требуется для расширения спектра активности, например добавле-





- ние линезолида или ванкомицина к бета-лактаму при высоком риске инфицирования MRSA (*уровень рекомендаций C*).
7. Учитывая отсутствие адекватных данных по эффективности и безопасности воспроизведённых копий антимикробных лекарственных средств, при выборе бета-лактаменных антибиотиков следует отдавать предпочтение оригинальным препаратам (*уровень рекомендаций C*).
 8. При эффективной эмпирической антибактериальной терапии её длительность может быть сокращена до 7–8 дней (*уровень рекомендаций B*).
 9. Препаратом выбора для лечения аспергиллёза лёгких является вориконазол (*уровень рекомендаций A*). При неэффективности вориконазола препаратом второго ряда является каспифунгин (*уровень рекомендаций B*). При невозможности применения вориконазола и каспифунгина допустимо использование обычной или липидной формы амфотерицина В (*уровень рекомендаций A*).
 10. При клинической эффективности лечения и получении адекватных микробиологических данных об этиологии НП и чувствительности выделенных возбудителей возможна де-эскалация антибактериальной терапии (*уровень рекомендаций B*).





Неантимикробная терапия

Профилактика тромбозов глубоких вен

Больные, госпитализированные в стационар, особенно в ОРИТ, относятся к группе риска развития тромбозов глубоких вен. Получено достаточно данных о целесообразности профилактики тромбозов глубоких вен у больных ОРИТ: по данным нескольких РКИ и метаанализов, профилактическое назначение гепарина приводит к уменьшению риска развития тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии лёгочной артерии [61–63]. Таким образом, больные с НП должны получать профилактическую антитромботическую терапию при отсутствии противопоказаний (тромбоцитопения, тяжёлые коагулопатии, активное кровотечение, недавний геморрагический инсульт) (*уровень рекомендаций А*). Рекомендовано назначение либо (а) низких доз нефракционированных гепаринов (НФГ) 2 или 3 раза в сутки, либо (б) низкомолекулярных гепаринов (НМГ) 1 раз в сутки. НФГ предпочтительнее, чем НМГ, у больных с почечной недостаточностью. У больных с очень высоким риском венозного тромбоза НМГ имеют преимущества перед НФГ [64, 65] (*уровень рекомендаций С*). У больных с противопоказаниями к терапии гепаринами рекомендовано использование механических средств профилактики (компрессионные чулки) [66, 67] (*уровень рекомендаций А*). У больных с высоким риском венозных тромбозов (тромбозы в анамнезе, травма, ортопедическая операция) должны быть использованы фармакологические и механические средства профилактики (*уровень рекомендаций С*).

Профилактика стрессовых повреждений желудка

Эффективность профилактики развития стрессовых язв и желудочного кровотечения доказана у больных, госпитализированных в ОРИТ, особенно с такими состояниями, как коагулопатия, гипотензия, сепсис и проведение ИВЛ [68]. Для предотвращения развития стрессовых язв и желудочного кровотечения больным с НП показано назначение H_2 -блокаторов [69, 70] (*уровень рекомендаций А*) или ингибиторов протонной помпы (*уровень рекомендаций В*). Эффект профилактической антистрессовой терапии более выражен у наиболее тяжёлых больных. Преимущество профилактики стрессовых язв должно быть взвешено против потенциального эффекта препаратов на рН желудка, предрасполагающего к развитию НПивл [71]. В настоящее время не получено данных о роли энтерального питания в профилактике стрессовых язв.





Внутривенные иммуноглобулины

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

Глюкокортикостероиды (ГКС)

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

Неинвазивная вентиляция лёгких (НВЛ)

У больных с НП, возникшей вне связи с ИВЛ, имеющих гипоксемию ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ мм рт.ст.) и другие признаки острой дыхательной недостаточности (выраженная одышка в покое и ЧД > 30 /мин), может быть принята попытка проведения НВЛ (при условии, что больным не показана немедленная интубация трахеи) [77, 78]. НВЛ позволяет избежать развития многих механических осложнений, в то же время обеспечивая эффективное восстановление газообмена и разгрузку дыхательной мускулатуры у больных с острой дыхательной недостаточностью. Возможность использования НВЛ у больных с тяжёлой пневмонией была показана в нескольких контролируемых исследованиях [79, 80]. Использование НВЛ хорошо переносилось данными больными, не затрудняло удаление бронхиального секрета и приводило к значимому уменьшению тахипноэ, снижению абсолютного риска интубации трахеи более чем на 25% и уменьшению длительности пребывания больных в ОРИТ [79]. Очень важным является быстрое определение





неэффективности НВЛ, потому что в нескольких исследованиях показано, что задержка своевременной интубации трахеи и инициации инвазивной респираторной поддержки ухудшает прогноз данных больных [77, 81]. Больные с выраженной гипоксемией ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ мм рт.ст.) являются неподходящими кандидатами для НВЛ [81]. Таким образом, применение НВЛ может быть рекомендовано неинтубированным больным НП с гипоксемией, особенно больным с фоновым заболеванием ХОБЛ, при условии хорошего дренирования дыхательных путей и на ранних этапах развития острой дыхательной недостаточности (ОДН) (*уровень рекомендаций В*).

Искусственная вентиляция лёгких

Особенности биомеханики лёгких при нозокомиальной пневмонии не позволяют в большинстве случаев добиться эффекта от методов респираторной поддержки, направленных на «открытие» альвеол (манёвры «открытия» альвеол, положение лёжа на животе, настройка положительного давления конца выдоха), в силу ряда причин:

1. Морфологически альвеолы при пневмонии заполнены экссудатом и не могут быть вовлечены в газообмен.
2. Поражение носит локальный характер, что не позволяет повысить давление в зоне коллапса альвеол.

Применение методов «открытия» альвеол возможно при сочетании пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома, так как в этом случае поражение лёгких носит более гомогенный характер, существуют зоны коллабированных альвеол, которые могут быть вовлечены в газообмен.

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

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

- двухсторонние гомогенные инфильтраты на рентгенограмме;
- типичную КТ-картину «мокрой губки»;
- наличие нижней точки перегиба на статической кривой «давление — объём».





Применение методов «открытия» альвеол при нозокомиальной пневмонии в отсутствие острого респираторного дистресс-синдрома противопоказано, так как не только не улучшает газообмен и транспорт кислорода, а напротив — приводит к перераздуванию альвеол и выраженному угнетению сердечного выброса [83].

Показания для ИВЛ:

1. Отсутствие самостоятельного дыхания (апноэ).
2. Остановка кровообращения и сердечно-лёгочная реанимация.
3. Патологические типы дыхания (нейрогенное гиперпноэ, гипопноэ, апнейзисы, дыхание Куссмауля, гаспинг).
4. Кома.
5. Гипоксемия, резистентная к ингаляции кислорода.
6. Увеличенная работа дыхания (тахипноэ выше 40 в минуту, диспноэ, участие в дыхании вспомогательных мышц, стойкая тахикардия).
7. Нарастание гипоксемии и гипокапнии в динамике.
8. Респираторный ацидоз, нарастание гиперкапнии в динамике.
9. Высокий риск аспирации желудочного содержимого.
10. Уменьшение PaO_2/FiO_2 менее 200 мм рт.ст.

Задачи респираторной поддержки при пневмонии:

1. Оптимизация газообмена.
2. Уменьшение работы дыхания и снижение потребления O_2 дыхательными мышцами.
3. Предотвращение волюмотравмы — минимизация перераздувания альвеол.
4. Предотвращение ателектатического повреждения — циклического открытия-закрытия альвеол.
5. Предотвращение органной лёгочной воспалительной реакции — биотравмы.

Оптимизация газообмена

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





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

- **Обеспечение артериальной оксигенации (т.е. артериального pO_2).** Целевым значением PaO_2 при проведении респираторной поддержки следует считать 55–85 мм рт.ст., не следует увеличивать PaO_2 выше 100 мм рт.ст., так как используемые при этом высокие инспираторные фракции кислорода повреждают лёгочную ткань за счёт развития резорбционных ателектазов и повреждения сурфактанта [86]. Не следует использовать манёвры «открытия» альвеол для улучшения оксигенации при пневмонии в отсутствие внелёгочного ОРДС.

Уменьшение работы дыхания и снижение потребления кислорода дыхательными мышцами

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





но сохраняя возможность незначительного инспираторного усилия, при современных методах вентиляции лёгких чаще всего удаётся создать «дыхательный комфорт» без фармакологического угнетения самостоятельного дыхания, снизить максимальное инспираторное давление, улучшить распределение вдыхаемого газа в лёгких, улучшить функцию сердца, повысить отношение PaO_2/FiO_2 , предотвратить развитие дистрофических изменений в дыхательных мышцах [87–89].

Предотвращение динамического перераздувания альвеол — волюмотравмы

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

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

Ателектатическая травма возникает при циклическом открытии альвеол и мелких дыхательных путей на вдохе и коллабировании их на выдохе вследствие истощения запасов сурфактанта и увеличения сил поверхностного





натяжения и объёма закрытия лёгких [93]. Ателектотравма приводит к дополнительному повреждению альвеол, эндотелия капилляров, увеличению проницаемости капилляров лёгких и выдавливанию сурфактанта из альвеол в дыхательные пути с усилением коллабирования альвеол (ателектазирование). Цель предотвращения ателектатической травмы — в увеличении функциональной остаточной ёмкости лёгких (больше объёма закрытия лёгких) и перемещении точки начала вдоха по петле «давление – объём» выше нижней точки перегиба. Для увеличения функциональной остаточной ёмкости используют положительное давление конца выдоха, оптимальные значения которого при пневмонии находятся в пределах 5–10 см вод.ст.

Предотвращение баротравмы

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

Предотвращение прогрессирования органной лёгочной и системной воспалительных реакций — биотравмы

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





Концепция безопасной ИВЛ и «малых» дыхательных объёмов

Стратегия респираторной терапии, позволяющая минимизировать отрицательные эффекты ИВЛ, была названа безопасной (протективной) (табл. 11). Основная задача безопасной ИВЛ — это снижение давления плато и транспульмонального давления за счёт уменьшения дыхательного объёма [95].

Таблица 11

Основные положения концепции безопасной ИВЛ

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

Под «малым» дыхательным объёмом подразумевают V_t 6 мл/кг идеальной массы тела. Большой V_t — это 12 мл/кг ИМТ (индекс массы тела). Расчёт ИМТ производят с помощью специальных формул:

- мужчины — $50 \pm 0,9 \cdot (\text{рост (см)} - 152,4)$
- женщины — $45,5 \pm 0,9 \cdot (\text{рост (см)} - 152,4)$.

При проведении респираторной терапии у больных с пневмонией большее внимание при подборе параметров респираторной поддержки следует уделять не величине дыхательного объёма, а давлению плато — производному показателю, величина которого при респираторной поддержке напрямую коррелирует с вероятностью летального исхода [96]. *Если давление плато > 30 см вод.ст. — целесообразно снизить V_t на 1 мл/кг ИМТ до достижения давления плато < 30 см вод.ст. (уровень рекомендаций B).*

Манёвр «открытия» альвеол

Манёвр «открытия» альвеол (в англоязычной литературе — рекрутмент (recruitment) — это кратковременное повышение давления и/или объёма в респираторной системе в целях «открытия» альвеол, коллабированных вследствие интерстициального отёка, и увеличения конечно-эспираторного объёма лёгких.

В настоящее время доказано, что проведение манёвра «открытия» альвеол улучшает оксигенацию и уменьшает количество коллабированных альвеол [87]. Эффективность данного приёма выше у пациентов с внелёгочным ОРДС





на ранней стадии развития этого осложнения (отёк и ателектазирование). При нозокомиальной пневмонии при отсутствии признаков внелёгочного ОРДС манёвры «открытия» альвеол неэффективны и приводят к выраженному угнетению центральной гемодинамики (*уровень рекомендаций С*).

Проведение ИВЛ в положении пациента лёжа на животе (prone-position)

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

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

Показания к проведению ВПЖ можно сформулировать следующим образом:

1. Индекс оксигенации < 200–250 мм рт.ст. при проведении ИВЛ в оптимальном режиме (PaCO₂ 35–45 мм рт.ст., V_t < 10 мл/кг, давление плато < 35 см вод.ст., оптимальное значение РЕЕР).
2. Невозможность выполнения манёвра «открытия» альвеол у пациентов с пневмонией (низкий потенциал рекрутирования, буллёзные лёгкие, нестабильная гемодинамика или гипотензия).

Противопоказания к проведению ВПЖ носят преимущественно технический характер, а именно: невозможность нахождения пациента в положении на животе (дренажи, выведенные на переднюю грудную или брюшную стенку), диастаз грудины, открытые раны на передней брюшной стенке, нежелательность изменения положения тела больного (переломы рёбер, поли-





травма). Кроме того, абсолютные противопоказания к ВПЖ — повреждения спинного мозга с высоким давлением ликвора и нарушения ритма, которые могут вести к выраженной нестабильности гемодинамики и потребовать дефибрилляции или массажа сердца.

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

Настройка РЕЕР у больных с пневмонией и ОРДС

Цель применения положительного давления конца выдоха (РЕЕР) при пневмонии и остром респираторном дистресс-синдроме — поддержание лёгких в «открытом» состоянии, т.е. недопущение коллапса альвеол на выдохе и повторного открытия их на вдохе (ателектатического повреждения). При этом происходит увеличение функциональной остаточной ёмкости. Воздействие РЕЕР на гемодинамику многокомпонентно, однако отрицательные эффекты РЕЕР проявляются при **перерастяжении** альвеол.

Подбор РЕЕР должен быть индивидуализирован.

Показаниями для настройки РЕЕР являются:

1. Соответствие диагностическим критериям ОПЛ/ОРДС.
2. Ранняя (экссудативная) стадия внелёгочного ОРДС (приблизительно 1–7-й день).
3. Диффузное (гомогенное) поражение лёгких по данным рентгенографии лёгких и/или КТ лёгких.
4. Наличие выраженной нижней точки перегиба на статической кривой «давление – объём».

Неэффективна настройка РЕЕР у пациентов с локальным или негомогенным поражением лёгочной ткани (пневмония), снижением податливости грудной стенки, отсутствием фибропролиферации и фиброза. Этим пациентам достаточно эмпирического пошагового применения минимального установочного РЕЕР 5–8–10 см вод.ст. (*уровень рекомендаций С*).





Противопоказания

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

1. Пневмоторакс.
2. Буллёзная эмфизема.
3. Бронхоплевральная фистула.
4. Трахеопищеводный свищ.
5. Нестабильная гемодинамика:
 - рефрактерная артериальная гипотензия или снижение АД при применении РЕЕР на 20 мм рт.ст. и более;
 - жизнеугрожающие аритмии;
 - гиповолемия.

Оценка эффекта от применения РЕЕР

Эффект от применения РЕЕР следует оценивать по следующим критериям:

1. Изменение SpO₂.
2. Изменение PaO₂/FiO₂.
3. Изменение формы статической кривой «давление – объём» (наличие нижней точки перегиба).
4. Изменение рентгенографической или томографической картины лёгких.
5. Изменение аускультативной картины лёгких.

Физиотерапия

В некоторых центрах больным с НП рутинно назначается физиотерапия (кинезитерапия) [99]. В одном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) проводилась оценка влияния физиотерапии на исходы больных с клиническим диагнозом пневмонии [100]. Не было отмечено достоверных различий по исследуемым показателям (длительность лихорадки, продолжительность госпитализации и летальность больных). Таким образом, в целом значение физиотерапии (кинезитерапии) не доказано у больных с пневмонией (в т. ч. и с НП) [101, 102]. При одностороннем поражении лёгких положение на здоровом боку (*decubitus lateralis*) может улучшить показатели оксигенации [103]. Улучшение физиологических параметров может быть отмечено у больных с обильной продукцией мокроты (*уровень рекомендаций C*). В одном РКИ проведение кинези-





терапии с помощью внутрилёгочной перкуссионной вентиляции у трахеостомированных больных привело к достоверному снижению риска развития НП [104]. Таким образом, проведение физиотерапии может быть рекомендовано у больных с высоким риском развития НП (*уровень рекомендаций В*).

Таблица 12

Схема кинетической терапии

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

Санационная бронхоскопия

Применение санационной бронхоскопии при пневмонии оправдано в случае обструкции дыхательных путей густым секретом — для диагностики нарушений, связанных с нарушением проходимости дыхательных путей. Рутинное применение санационной бронхоскопии при пневмонии у пациентов на ИВЛ приводит к повторному коллапсу альвеол, ухудшению оксигенации и не может быть рекомендовано (*уровень рекомендаций D*).





Профилактика

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 ведёт к снижению селективного давления антимикробных препаратов, применяемых для их лечения, и, соответственно, к улучшению микроэкологической 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 распространённость НП удалось сократить до пяти случаев на 1000 дней ИВЛ [105].

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

Общие рекомендации по инфекционному контролю

- Эпидемиологический надзор: определение частоты развития НП и распространённости НП (число случаев на 1000 дней ИВЛ или на 100 койко-дней).
- Локальный микробиологический мониторинг с оценкой распространённости полирезистентных возбудителей; своевременное информирование клиницистов о полученных данных.
- Сокращение предоперационного периода.
- Адекватная санация экстрапульмональных очагов инфекции.
- Своевременное удаление всех инвазивных устройств (*уровень рекомендаций В*).
- Тщательная обработка рук (жидкое мыло, локтевые краны, одноразовые салфетки и полотенца, антисептики с доказанной эффективностью, достаточная частота обработки).





- Достаточная комплектация ОРИТ квалифицированным персоналом; снижение соотношения «больной/медсестра» максимум до 2:1.
- Обучение персонала: гигиена рук, обработка кожного покрова и ротоглотки пациентов, правила ухода за больными с нарушенным сознанием и бульбарными расстройствами, получающими респираторную поддержку и небулайзерную терапию, искусственное энтеральное питание.
- Изоляция больных с инфекционными осложнениями и носителей полирезистентной госпитальной микрофлоры.
- Контроль за проведением АМТ, направленный на уменьшение селективного давления АМП, снижение риска колонизации и инфекции полирезистентными микроорганизмами (формулярная система, учёт локальных микробиологических данных, де-эскалация, сокращение продолжительности лечения, по показаниям — комбинированная терапия).

Профилактика орофарингеальной колонизации и аспирации

- Следует избегать спонтанной экстубации и реинтубации (*уровень рекомендаций В*)
- Предпочтительна оротрахеальная интубация (в отличие от назотрахеальной) (*уровень рекомендаций В*) — риск синусита
- Ограничение применения миорелаксантов и седативных препаратов (*уровень рекомендаций А*)
- При отсутствии противопоказаний пациент должен находиться в положении с приподнятой под углом 30–45° верхней частью туловища (*уровень рекомендаций В*), особенно при проведении энтерального питания (*уровень рекомендаций В*)
- Адекватный туалет ротоглотки: аспирация слизи специальным катетером, полоскание рта, чистка зубов, обработка ротоглотки с 0,12% хлоргексидином (*уровень рекомендаций В*)
- Постоянная аспирация секрета из надманжеточного пространства (*уровень рекомендаций С*)
- Применение эндотрахеальных трубок с манжетами совершенной конструкции (*уровень рекомендаций С*)
- Контроль за давлением в манжете эндотрахеальной трубки: оптимальное давление — 25–30 см вод.ст.





- Перед экстубацией следует удалять секрет из ротоглотки и надманжеточного пространства (*уровень рекомендаций А*)
- При решении вопроса о профилактике стресс-язв строго оценивать соотношение «риск/польза»
- Определение строгих показаний для НВЛ (*уровень рекомендаций А*): НВЛ может быть с успехом использована у пациентов с тяжёлой пневмонией, ХОБЛ и застойной сердечной недостаточностью, однако при ОРДС на фоне абдоминального сепсиса НВЛ неэффективна и жизнеопасна
- 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

Борьба с экзогенным инфицированием

Гигиена рук медицинского персонала

- При видимом загрязнении руки необходимо мыть водой с мылом в течение 10 секунд. 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 B*)
- Мероприятия по совершенствованию гигиены рук должны быть неотъемлемой частью программы инфекционного контроля в лечебно-профилактическом учреждении и иметь приоритетное финансирование (*уровень рекомендаций B*)

Рекомендации по интубации трахеи и проведению ИВЛ

- Соблюдение правил асептики при интубации трахеи (*уровень рекомендаций A*)
- Применение эндотрахеальных трубок с антимикробным и препятствующим формированию биоплёнки покрытием (*уровень рекомендаций B*)
- Применение протоколов перевода на спонтанное дыхание и протоколов седации с целью сокращения продолжительности ИВЛ (*уровень рекомендаций A*)

Рекомендации по санации трахеобронхиального дерева

- Перед санацией трахеобронхиального дерева надевать стерильные или чистые одноразовые перчатки (*уровень рекомендаций A*)
- Применение закрытых аспирационных систем; максимальная длительность использования у одного пациента не установлена (*уровень рекомендаций B*)
- Для разжижения секрета использовать стерильные растворы (*уровень рекомендаций A*)
- Ежедневно проводить термическую дезинфекцию трубок от системы для санации и резервуара для сбора секрета (*уровень рекомендаций B*)
- Использовать только индивидуальные трубки от системы для санации и резервуар для сбора секрета (*уровень рекомендаций A*)





Рекомендации по трахеостомии и уходу за пациентами с трахеостомой

- Больным, нуждающимся в длительной ИВЛ, показана трахеостомия
- Трахеостомию следует выполнять в стерильных условиях (*уровень рекомендаций А*)
- Замену трахеостомической трубки следует выполнять в стерильных условиях (*уровень рекомендаций В*)
- Трахеостомические трубки многоразового использования следует подвергать стерилизации или дезинфекции высокого уровня (*уровень рекомендаций В*)

Рекомендации по уходу за интубированными больными и обслуживанию дыхательной аппаратуры

- Не следует без особых показаний (видимое загрязнение, падение на пол) производить замену дыхательного контура (*уровень рекомендаций А*); частота замены контура — раз в семь дней (*уровень рекомендаций А*)
- Своевременное удаление конденсата из контура (*уровень рекомендаций А*)
- Для заполнения увлажнителей следует использовать стерильную или пастеризованную воду (*уровень рекомендаций В*)
- Применение теплообменников предпочтительнее, чем использование тепловых увлажнителей (*уровень рекомендаций А*). Теплообменники неприемлемы у пациентов с высоким риском обструкции дыхательных путей.

Для защиты дыхательного контура от контаминации рекомендуется использование бактериальных фильтров. Применение бактериальных фильтров не способствует снижению частоты развития НП (уровень рекомендаций С)

- Преимущественное использование одноразовых материалов для проведения ИВЛ и ухода за дыхательными путями (*уровень рекомендаций А*)
- Надлежащая дезинфекция и стерилизация оборудования для проведения респираторной терапии и бронхоскопов
Предпочтение следует отдавать термическим методам дезинфекции (*уровень рекомендаций А*)
Ингалятор после использования подвергать термической или химической дезинфекции (*уровень рекомендаций А*)
Проводить тщательную очистку всех частей дыхательной аппаратуры перед дезинфекцией (*уровень рекомендаций А*)





Лекарственные средства для профилактики НП

- **Селективная деконтаминация кишечника** показана определённым группам больных (пациенты с политравмой, изолированной черепно мозговой травмой, абдоминальным сепсисом, онкологическими заболеваниями, перенёвшие трансплантацию печени, с оценкой по АРАСНЕ II 20–29 баллов) (*уровень рекомендаций В*)
- Обработка ротовой полости антисептиками (*уровень рекомендаций В*)

Профилактика пневмонии у больных без ИВЛ

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





Патологическая анатомия

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

Разнообразная клинико-анатомическая картина НП обусловлена:

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

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

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





острого повреждения лёгких и в последующем, при наличии соответствующей микрофлоры, — к развитию НПивл.

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

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

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

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





у 35–40% пациентов с ИВЛ. Примечательно, что частота их развития значительно больше у больных, находящихся в коме. Более чем у половины пациентов трахеобронхит выявляется через два-три дня применения ИВЛ.

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

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

- ранняя стадия характеризуется повышенным содержанием нейтрофильных гранулоцитов в капиллярах и фибринозным экссудатом в альвеолах;
- в промежуточной стадии в альвеолах отмечаются нити фибрина, а также небольшое количество эритроцитов и несколько нейтрофилов;
- в стадии выраженных изменений в большинстве альвеол имеются скопления нейтрофилов и единичные макрофаги;
- в стадии разрешения происходит удаление экссудата макрофагами.

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

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





ходах и респираторных бронхиолах. Помимо нейтрофилов видны колонии или отдельные лежащие бактерии. Патология респираторных отделов лёгких при НП на ранних стадиях характеризуется развитием бронхолита и альвеолита. В эксперименте было показано, что уже через 1–1,5 ч ИВЛ в просветах бронхов отмечаются слущивание эпителия и эритроцитов, а также накопление слизистого секрета. Наряду с этим наблюдаются как расширенные, так и обычных размеров альвеолы, а также микроателектазы. Многие межальвеолярные перегородки значительно утолщены за счёт отёка и инфильтрации нейтрофильными гранулоцитами, макрофагами и лимфоцитами. Периваскулярная ткань отёчна, содержит нейтрофилы и лимфоциты. При ИВЛ продолжительностью 2 ч установлены деформация бронхов и накопление в их просветах слизистого секрета, слущённых эпителиоцитов и эритроцитов. Альвеолярные ходы и многие альвеолы расширены, содержат отёчную жидкость, эритроциты, макрофаги, слущённые альвеолоциты. Межальвеолярные перегородки истончены в участках расширения альвеол и, напротив, утолщены и инфильтрированы нейтрофилами в зонах интраальвеолярных кровоизлияний. При увеличении длительности ИВЛ отмечено возрастание степени повреждений бронхиол, альвеол и стенок сосудов [113].

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

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

На материале ранних аутопсий при комплексном микробиологическом и морфологическом изучении лёгких умерших больных, находившихся на ИВЛ, установлено, что НПивл в 92% случаев развивается у больных, находившихся в критическом состоянии, и характеризуется мультифокальностью и различными стадиями морфологических изменений. Частота разви-





тия НПивл возрастает с увеличением длительности применения ИВЛ (более 10 дней) [114].

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

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%) [115]. При этом у большинства умерших пациентов она носила выраженный характер: у 23 имелись сливные очаги, у шести — абсцессы лёгкого. Пневмонические очаги располагались преимущественно в наиболее вентилируемых сегментах лёгких. В двух третях наблюдений имелись положительные бактериологические пробы, в 53% из них выявлены грамотрицательные бактерии, а в 28% — полимикробные ассоциации.

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

Особенности патолого-анатомических изменений лёгких при НП различной этиологии

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

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





вырабатываемых возбудителями, а также высвобождающихся при разрушении нейтрофильных гранулоцитов.

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

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

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

На вскрытии очаги некротизирующего воспаления при синегнойной пневмонии имеют нечёткие границы, различные размеры и форму. 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 они представлены более плотными тёмно-серыми или коричневатыми участками некроза с приподнятыми краями и узким тёмно-красным ободком. В процессе своей жизнедеятельности *P. aeruginosa* продуцируют различные пигменты (сине-зелёный, коричневый, красный, зеленовато-жёлтый), что придаёт своеобразию внешнему виду очагов воспаления на вскрытии. Кроме того, *P. aeruginosa* также синтезируют триметиламин, имеющий запах цветов жасмина.





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

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

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

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

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

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

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





K. pneumoniae продуцируют капсулярные полисахариды, придающие слизистую, клеевидную консистенцию экссудату и вязкий, желатинозный вид мокроте.

Наряду с этим обычно наблюдаются участки некроза клиновидной формы, основание которых обращено к плевре. Характерные признаки — кровоизлияния, а также абсцедирование.

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

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

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





пневмонических очагов 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 бронхопневмония. На разрезе очаги сероватые, серовато-красноватые, с ржавым оттенком. Нередко отмечаются абсцедирование, серозный или серозно-фибринозный плеврит.

При микроскопическом изучении в альвеолах выявляется экссудат, состоящий из нейтрофилов и макрофагов, а также небольшого количества эритроцитов и фибрина. Весьма характерным признаком считается наличие некротизированных лейкоцитов с явлениями кариорексиса. Также часто встречаются гиалиновые мембраны и тромбоз мелких кровеносных сосудов. Во всех пневмонических очагах при импрегнации серебром или при помощи иммуногистохимических реакций выявляются *L. pneumophila*, лежащие как свободно в участках некроза и в гиалиновых мембранах, так и внутриклеточно, преимущественно в макрофагах. *L. micdadei* – 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 чёрным. По периферии очагов воспаления легионеллы встречаются гораздо реже.

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

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





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

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

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

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

Наряду с вышеописанными изменениями при стрептококковом поражении лёгких могут отмечаться менее выраженные признаки некроза респираторных отделов при наличии выраженного повреждения бронхов. При этом наблюдается некроз всей стенки бронха, вследствие чего последний имеет вид канала с гнойным содержимым. В перибронхиальной ткани определяется серозный или фибринозный экссудат, но без признаков бактериального обсеменения. Встречаются также стрептококковые бронхопневмонии и бронхиты с минимально выраженными некротическими изменениями. В таких случаях





поражённые бронхи и альвеолы заполнены нейтрофильным экссудатом, затем лейкоциты подвергаются некрозу и экссудат превращается в бесструктурную массу.

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

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

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

После длительной ИВЛ с высокими концентрациями кислорода в ткани лёгких происходит утолщение межальвеолярных перегородок за счёт увеличения количества ретикулиновых волокон, пролиферации фибробластов и альвеолоцитов. Наряду с этим редуцируются капилляры и нарушается их архитектура. Эти изменения имеют неспецифический характер и сходны с





хронической интерстициальной пневмонией, а также с хроническими формами фиброзирующего альвеолита [120].

Таким образом, патолого-анатомическая картина НПивл складывается из изменений, обусловленных воспалением, вызванным определённым микроорганизмом или несколькими возбудителями, и развивающихся на фоне повреждений, обусловленных ИВЛ. Для получения полноценных данных о морфологическом субстрате НП, а также о её роли в танатогенезе необходимо проведение макроскопического, бактериологического, гистологического изучения биопсийного, операционного и аутопсийного материала.

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

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

Весьма важным является проведение во время аутопсии бактериоскопического исследования. Взятие материала для такого исследования целесообразнее осуществлять самому прозектору или его помощнику. Для этого необходимо сделать несколько мазков или лучше – отпечатков с поверхности разреза различных участков лёгкого. Мазки и/или отпечатки надо делать сразу после разреза ткани, поскольку выделяющаяся с поверхности разре-





за кровь значительно изменит состав клеток мазка и затруднит его исследование. При взятии кусочков для бактериологического и вирусологического исследований необходимо соблюдать правила стерильности.

Полученные препараты окрашивают 1–2% раствором метиленового синего путём нанесения нескольких капель на мазок, предварительно фиксированный нагреванием или в метиловом спирте, а также в смеси Никифорова. Мазки, кроме того, окрашивают по Граму и по Романовскому – Гимзе. На готовых препаратах оценивают клеточный состав экссудата, устанавливают наличие или отсутствие грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, а также фагоцитоз микроорганизмов. Для проведения полноценных клинико-анатомических сопоставлений патологоанатом после установления основного, фоновых и сопутствующих заболеваний совместно с клиницистами выясняет особенности патогенеза НП, определяет её роль в летальном исходе и место в структуре клинического и окончательного патолого-анатомического диагнозов.

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





Библиография

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др., *Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей.* Пульмонология, 2005. № 3: с. 13–36.
2. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н. и др., *Нозокомиальная пневмония в хирургии. Методические рекомендации.* Инфекции и антимикробная терапия, 2003. № 5–6: с. 124–129.
3. Bellomo R. and Bagshaw S.M., *Evidence-based medicine: classifying the evidence from clinical trials — the need to consider other dimensions.* Crit Care, 2006. 10 (5): p. 232.
4. *Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995.* Am J Respir Crit Care Med, 1996. 153 (5): p. 1711–25.
5. *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia.* Am J Respir Crit Care Med, 2005. 171 (4): p. 388–416.
6. Kirtland S.H., Corlev D.E., Winterbauer R.H. et al., *The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria.* Chest, 1997. 112 (2): p. 445–57.
7. Fagon J.Y., Chastre J., Domart Y. et al., *Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques.* Am Rev Respir Dis, 1989. Apr; 139 (4): p. 877–84.
8. Montravers P., Veber B., Aubover C. et al., *Diagnostic and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients: results of the Eole study.* Crit Care Med, 2002. Feb; 30 (2): p. 368–75.
9. Rello J., Ausina V., Ricart M. et al., *Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia.* Chest, 1993. Oct; 104 (4): p. 1230–5.
10. Trouillet J.L., Chastre J., Vuagnat A. et al., *Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria.* Am J Respir Crit Care Med, 1998. Feb; 157 (2): p. 531–9.
11. Celis R., Torres A., Gatell J.M. et al., *Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis.* Chest, 1988. Feb; 93 (2): p. 318–24.
12. Kollef M.H., Silver P., Murphy D.M. et al., *The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality.* Chest, 1995. 108 (6): p. 1655–62.
13. Bregeon F., Ciais V., Carret V. et al., *Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death?* Anesthesiology, 2001. Apr; 94 (4): p. 554–60.
14. Rello J., Sa-Bores M., Correa H. et al., *Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices.* Am J Respir Crit Care Med, 1999. Apr; 160 (2): p. 608–13.
15. *Эпидемиологическое наблюдение: принципы организации и методы проведения / Под ред. Л.П. Зуевой. Методические рекомендации.* СПб., 2004: с. 19.
16. Белобородов В.Б., *Современный взгляд на лечение и профилактику инфекций в ОРИТ.* М., 2005.
17. Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H. et al., *Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study.* Intensive Care Med, 2002. Feb; 28 (2): p. 108–21.
18. Климова Г.М., Ключев В.М., Акимкин В.Г., Карпун Н.А. и др., *Эпидемиология и профилактика септических инфекционных осложнений у больных отделений реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля.* Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 2006. № 3 (28): с. 33–37.
19. Gastmeier P., Geffers C., Sohr D. et al., *Five years working with the German nosocomial infection surveillance system (Krankenhaus Infections Surveillance System).* Am J Infect Control, 2003. Aug; 31 (5): p. 316–21.





20. Morehead R.S. and Pinto S.J., *Ventilator-associated pneumonia*. Arch Intern Med, 2000. Jul 10; **160** (13): p. 1926–36.
21. Richard J., Conti G., Boucherie M. et al., *VAPWAY project: A European audit of VAP prevention practices*. Intensive Care Med, 2008. **34** (Suppl 1): p. 36.
22. Dodek P., Keenan S., Cook D. et al., *Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia*. Ann Intern Med, 2004. Aug 17; **141** (4): p. 305–13.
23. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H. et al., *Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2000. Aug; **21** (8): p. 510–5.
24. Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M. et al., *The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee*. JAMA, 1995. Aug 23–10; **274** (8): p. 639–44.
25. Vincent J.L., *European Prevalence of Infection in Intensive Care. EPIC II study*. 28th ISICEM, 2008.
26. Baker A.M., Meredith J.W., Haponik E.F., *Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. Jan; **153** (1): p. 343–9.
27. Craig C.P. and Conelly S., *Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality*. Am J Infect Control, 1984. **12** (4): p. 233–8.
28. Cunnion K.M., Weber D.J., Broadhead W.E. et al., *Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. Jan; **153** (1): p. 158–62.
29. Cook D.J. and Kollef M.H., *Risk factors for ICU-acquired pneumonia*. JAMA, 1998. **279** (20): p. 1605–6.
30. Soo Hoo G.W., Wen E., Nguyen T.V. et al., *Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia*. Chest, 2005. **128** (4): p. 2778–87.
31. Craven D.E., *Epidemiology of ventilator-associated pneumonia*. Chest, 2000. Apr; **117** (4 Suppl 2): p. 186S–187S.
32. Craven D.E. and Steger K.A., *Epidemiology of nosocomial pneumonia. New perspectives on an old disease*. Chest, 1995. **108** (2 Suppl): p. 1S–16S.
33. Papazian L., Bregeon F., Thirion X. et al., *Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. Jul; **154** (1): p. 91–7.
34. Heyland D.K., Cook D.J., Griffith L. et al., *The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. Apr; **159** (4 Pt 1): p. 1249–56.
35. Bercault N. and Boulain T., *Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study*. Crit Care Med, 2001. Dec; **29** (12): p. 2303–9.
36. Rello J., Lorente C., Bodi M. et al., *Why do physicians not follow evidence-based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia?: a survey based on the opinions of an international panel of intensivists*. Chest, 2002. Aug; **122** (2): p. 656–61.
37. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Белоцерковский Б.З. и др., *Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией лёгких (НПивл), у хирургических больных*. М., 2000: 43 с.
38. Hunter J., Annadurai S. and Rothwell M., *Diagnosis, management and prevention of ventilator-associated pneumonia in the UK*. Eur J Anaesthesiol, 2007. **24** (11): p. 971–7.
39. Kollef M.H., *The prevention of ventilator-associated pneumonia*. N Engl J Med, 1999. **340** (8): p. 627–34.
40. Shorr A.F. and Kollef M.H., *Ventilator-associated pneumonia: insights from recent clinical trials*. Chest, 2005. **128** (5 Suppl 2): p. 583S–591S.
41. Chastre J. and Fagon J.Y., *Ventilator-associated pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165** (7): p. 867–903.





42. *A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia.* N Engl J Med, 2006. **355** (25): p. 2619–30.
43. Chinsky K.D., *Ventilator-associated pneumonia: is there any gold in these standards?* Chest, 2002. **122** (6): p. 1883–5.
44. Fagon J.Y., Chastre J., Hance A.J. et al., *Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay.* Am J Med, 1993. Mar; **94** (3): p. 281–8.
45. Masterton R.G., Galloway A., French G. et al., *Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy.* J Antimicrob Chemother, 2008. Jul; **62** (1): p. 5–34.
46. *Public health focus: surveillance, prevention, and control of nosocomial infections.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 1992. **41** (42): p. 783–7.
47. Torres A., Ewig S., Lode H. et al., *Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective.* Intensive Care Med, 2009. **35** (1): p. 9–29.
48. Sirvent J.M., Torres A., Vidour L. et al., *Tracheal colonisation within 24 h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia.* Intensive Care Med, 2000. **26** (9): p. 1369–72.
49. Drakulovic M.B., Torres A., Bauer T. et al., *Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial.* Lancet, 1999. Nov 27; **354** (9193): p. 1851–8.
50. Ibrahim E.H., Mehlinger L., Prentice D. et al., *Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial.* JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2002. May-Jun; **26** (3): p. 174–81.
51. Craven D.E. and Driks M.R., *Nosocomial pneumonia in the intubated patient.* Semin Respir Infect, 1987. **2** (1): p. 20–33.
52. Craven D.E., Kunches L.M., Kilinsky V. et al., *Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation.* Am Rev Respir Dis, 1986. May; **133** (5): p. 792–6.
53. Winterbauer R.H., Durning R.B., Barron E. et al., *Aspirated nasogastric feeding solution detected by glucose strips.* Ann Intern Med, 1981. Jul; **95** (1): p. 67–8.
54. Holzapfel 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. Aug; **21** (8): p. 1132–8.
55. Adair C.G., Gorman S.P., Feron B.M. et al., *Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia.* Intensive Care Med, 1999. Oct; **25** (10): p. 1072–6.
56. Pingleton S.K., Hinthorn D.R. and Liu C., *Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation. Multiple sources of tracheal colonization include the stomach.* Am J Med, 1986. **80** (5): p. 827–32.
57. Torres A., Serra-Batlles J., Ros E. et al., *Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position.* Ann Intern Med, 1992. Apr 1; **116** (7): p. 540–3.
58. Pugin J., Auckenthaler R., Mili N. et al., *Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic «blind» bronchoalveolar lavage fluid.* Am Rev Respir Dis, 1991. May; **143** (5 Pt 1): p. 1121–9.
59. Luna C.M., Balzaco D., Niederman M.S. et al., *Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome.* Crit Care Med, 2003. Mar; **31** (3): p. 676–82.
60. Chastre J., Wolff M., Fagon J.Y. et al., *Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial.* JAMA, 2003. Nov 19; **290** (19): p. 2588–98.





61. Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y. et al., *A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group.* N Engl J Med, 1999. Sep; **341** (11): p. 793–800.
62. Geerts W. and Selby R., *Prevention of venous thromboembolism in the ICU.* Chest, 2003. **124** (6 Suppl): p. 357S–363S.
63. Attia J., Rav J.G., Cook D.J. et al., *Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults.* Arch Intern Med, 2001. May 28; **161** (10): p. 1268–79.
64. Colwell C.W., Jr., *Recent advances in the use of low molecular weight heparins as prophylaxis for deep vein thrombosis.* Orthopedics, 1994. Jul; **17 Suppl**: p. 5–7.
65. Geerts W.H., Jay R.M., Code K.I. et al., *A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma.* N Engl J Med, 1996. Sep; **335** (10): p. 701–7.
66. Vanek V.W., *Meta-analysis of effectiveness of intermittent pneumatic compression devices with a comparison of thigh-high to knee-high sleeves.* Am Surg, 1998. Nov; **64** (11): p. 1050–8.
67. Hamilton G. and Baker D., *Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism.* Br J Surg, 1999. **86** (8): p. 992–1004.
68. Cook D.J., Witt L.G., Cook R.J. et al., *Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: a meta-analysis.* Am J Med, 1991. Nov; **91** (5): p. 519–27.
69. Levy M.J., Seelig C.D., Robinson N.J. et al., *Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis.* Dig Dis Sci, 1997. Jun; **42** (6): p. 1255–9.
70. Conrad S.A., Gabrielli A., Margolis B. et al., *Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients.* Crit Care Med, 2005. Apr; **33** (4): p. 760–5.
71. Kahn J.M., Doctor J.N. and Rubenfeld G.D., *Stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: integrating evidence and judgment using a decision analysis.* Intensive Care Med, 2006. **32** (8): p. 1151–8.
72. Turgeon A.F., Hutton B., Fergusson D.A. et al., *Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis.* Ann Intern Med, 2007. Feb 6; **146** (3): p. 193–203.
73. Laupland K.B., Kirkpatrick A.W. and Delaney D., *Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis.* Crit Care Med, 2007.
74. Kreymann K.G., de Heer G., Nierhaus A. et al., *Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock.* Crit Care Med, 2007. Dec; **35** (12): p. 2677–85.
75. Colin G. and Annane D., *Corticosteroids and human recombinant activated protein C for septic shock.* Clin Chest Med, 2008. **29** (4): p. 705–12.
76. Patterson T.F., Patterson J.E., Masecar B.L. et al., *A nosocomial outbreak of Branhamella catarrhalis confirmed by restriction endonuclease analysis.* J Infect Dis, 1988. May; **157** (5): p. 996–1001.
77. Brochard L., Mancebo J., Wysocki M. et al., *Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.* N Engl J Med, 1995. Sep; **333** (13): p. 817–22.
78. Ferrer M., Esquinas A., Leon M. et al., *Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial.* Am J Respir Crit Care Med, 2003. Dec 15; **168** (12): p. 1438–44.
79. Confalonieri M., Corini M., Ambrosino N. et al., *Respiratory intensive care units in Italy: a national census and prospective cohort study.* Thorax, 2001. May; **56** (5): p. 373–8.
80. Ferrer M., Esquinas A., Arancibia F. et al., *Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial.* Am J Respir Crit Care Med, 2003. Jul; **168** (1): p. 70–6.





81. Antonelli M., Conti G., Moro M.L. et al., *Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study*. Intensive Care Med, 2001. Nov; **27** (11): p. 1718–28.
82. Wheeler A.P., Carroll F.E. and Bernard G.R., *Radiographic issues in adult respiratory distress syndrome*. New Horiz, 1993. **1** (4): p. 471–7.
83. Malbouisson L.M., Busch C.J., Puybasset L. et al., *Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome*. CT Scan ARDS Study Group. Am J Respir Crit Care Med, 2000. Jun; **161** (6): p. 2005–12.
84. Malbouisson L.M., Muller J.C., Constantin J.M. et al., *Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. May; **163** (6): p. 1444–50.
85. Mancebo J., *Permissive hypercapnia in ARDS*. Intensive Care Med, 1998. **24** (12): p. 1339–40.
86. Lodato R.F., *Oxygen toxicity*. Crit Care Clin, 1990. **6** (3): p. 749–65.
87. Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M. et al., *Beneficial effects of the «open lung approach» with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. Dec; **152** (6 Pt 1): p. 1835–46.
88. Mancebo J., Amaro P., Mollo J.L. et al., *Comparison of the effects of pressure support ventilation delivered by three different ventilators during weaning from mechanical ventilation*. Intensive Care Med, 1995. Nov; **21** (11): p. 913–9.
89. Brochard L., Roudot-Thoraval F., Roupie E. et al., *Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome*. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. Am J Respir Crit Care Med, 1998. Dec; **158** (6): p. 1831–8.
90. Ranieri V.M., Mascia L., Fiore T. et al., *Cardiorespiratory effects of positive end-expiratory pressure during progressive tidal volume reduction (permissive hypercapnia) in patients with acute respiratory distress syndrome*. Anesthesiology, 1995. Oct; **83** (4): p. 710–20.
91. Eichacker P.Q., Gerstenberger E.P., Banks S.M. et al., *Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. Dec 1; **166** (11): p. 1510–4.
92. Jonson B., Richard J.C., Straus C. et al., *Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury: evidence of recruitment above the lower inflection point*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. Apr; **159** (4 Pt 1): p. 1172–8.
93. Lu Q., Malbouisson L.M., Mourgeon E. et al., *Assessment of PEEP-induced reopening of collapsed lung regions in acute lung injury: are one or three CT sections representative of the entire lung?* Intensive Care Med, 2001. Sep; **27** (9): p. 1504–10.
94. Dreyfuss D. and Saumon G., *Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157** (1): p. 294–323.
95. *Протокол ведения больных, диагностика и интенсивная терапия СОПЛ и ОРДС. Методические рекомендации Федерации анестезиологов-реаниматологов РФ*. 2006.
96. *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome*. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. N Engl J Med, 2000. **342** (18): p. 1301–8.
97. Bone R.C., *The ARDS lung. New insights from computed tomography*. JAMA, 1993. **269** (16): p. 2134–5.
98. Ward N.S., *Effects of prone position ventilation in ARDS. An evidence-based review of the literature*. Crit Care Clin, 2002. **18** (1): p. 35–44.
99. Stiller K., *Physiotherapy in intensive care: towards an evidence-based practice*. Chest, 2000. **118** (6): p. 1801–13.





100. Graham W.G. and Bradley D.A., *Efficacy of chest physiotherapy and intermittent positive-pressure breathing in the resolution of pneumonia*. N Engl J Med, 1978. **299** (12): p. 624–7.
101. Kirilloff L.H., Owens G.R., Rogers R.M. et al., *Does chest physical therapy work?* Chest, 1985. Sep; **88** (3): p. 436–44.
102. Hess D.R., *The evidence for secretion clearance techniques*. Respir Care, 2001. **46** (11): p. 1276–93.
103. Choe K.H., Kim Y.T., Shim T.S. et al., *Closing volume influences the postural effect on oxygenation in unilateral lung disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. Jun; **161** (6): p. 1957–62.
104. Clini E.M., Antoni F.D., Vitacca M. et al., *Intrapulmonary percussive ventilation in tracheostomized patients: a randomized controlled trial*. Intensive Care Med, 2006. **32** (12): p. 1994–2001.
105. Rosenthal V.D., Guzman S. and Safdar N., *Reduction in nosocomial infection with improved hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in Argentina*. Am J Infect Control, 2005. **33** (7): p. 392–7.
106. Мишнёв О.Д., Щёголев А.И., *Патологическая анатомия ОРДС*. Острый респираторный дистресс-синдром / Под ред. Б.П. Гельфанда. М.: Литтерра, 2007: 237 с.
107. Тимофеев И.В., *Патология лечения*. СПб.: Северо-Запад. 1999.
108. Torres A., Aznar R., Gattel J.M. et al., *Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients*. Am Rev Respir Dis, 1990. Sep; **142** (3): p. 523–8.
109. Гульдьяев В.Г., *Структурные изменения лёгких и некоторые вопросы патогенеза лёгочных осложнений при искусственной вентиляции в послеоперационном периоде*. Автореф. дис. ..., канд. мед. наук. М., 1977.
110. Dos Santos C.C. and Slutsky A.S., *Mechanotransduction, ventilator-induced lung injury and multiple organ dysfunction syndrome*. Intensive Care Med, 2000. **26** (5): p. 638–42.
111. Escande B., Kuhn P., Rivera S. et al., *[Secondary surfactant deficiencies.]* Arch Pediatr, 2004. Nov; **11** (11): p. 1351–9.
112. Пермяков Н.К., *Патология реанимации и интенсивной терапии*. М.: Медицина, 1985.
113. Голубев А.М., Мороз В.В., Лысенко Д.В. и др., *ИВЛ-индуцированное острое повреждение лёгких (экспериментальное, морфологическое исследование)*. Общая реаниматология, 2006. **4**: с. 8–11.
114. Fabregas N., Torres A., El-Ebiary M. et al., *Histopathologic and microbiologic aspects of ventilator-associated pneumonia*. Anesthesiology, 1996. Apr; **84** (4): p. 760–71.
115. Rouby J.J., *Histology and microbiology of ventilator-associated pneumonias*. Semin Respir Infect, 1996. **11** (1): p. 54–61.
116. Kuhn Ch., Craighead J.E. et al., *Infections of the lung*. 10th ed. Anderson's Pathology. 1996, St. Louis: Mosby Inc. 1488–1498.
117. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 2004, Ph: Elsevier.
118. Britigan B.E., Roeder T.L., Rasmussen G.T. et al., *Interaction of the Pseudomonas aeruginosa secretory products pyocyanin and pyochelin generates hydroxyl radical and causes synergistic damage to endothelial cells. Implications for Pseudomonas-associated tissue injury*. J Clin Invest, 1992. Dec; **90** (6): p. 2187–96.
119. Zurn L. and Schafnitzl I., *[The possibility of artificial pneumococcal infection in intratracheal anesthesia.]* Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir, 1952. **271** (6): p. 540–6.
120. 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. 461–74.
121. Papazian L., Thomas P., Bregeon F. et al., *Open-lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome*. Anesthesiology, 1998. Apr; **88** (4): p. 935–44.





НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ВЗРОСЛЫХ
Российские национальные рекомендации

Подписано в печать 5.06.2009 г.

Формат 60x90¹/₁₆. Бумага офсетная.

Печать офсетная.

Объём 5 печ. листов. Тираж 6000 экз.

Заказ № 583

ООО «Компания БОРГЕС»

ООО «Ярославский печатный двор»

Издано при поддержке компании «Пфайзер»



Представительство компании «Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи»

109147 Москва, ул. Таганская, д. 21,

тел.: (495) 258 55 35, факс: (495) 258 55 38

