

Государственное образовательное учреждение
Высшего профессионального образования
«Уральская государственная медицинская академия
Федерального агентства по здравоохранению и социального
развития»

На правах рукописи

Демещенко Валерия Александровна

**Нозокомиальная пневмония у пациентов с
абдоминальным сепсисом: факторы риска развития и пути
профилактики**

14.01.20. – Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских
наук

Научный руководитель
д. м. н. профессор Руднов В.А.

Екатеринбург 2011

Список сокращений

- AUC (Area under the ROC curve) - площадь под ROC-кривой
- АБ – антибактериальные препараты
- АБТ – антибактериальная терапия
- АС – абдоминальный сепсис
- БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
- ВБИ – внутрибольничные инфекции
- ВАП – вентилятор-ассоциированная пневмония
- ВАТ – вентилятор-ассоциированный трахеобронхит
- ВДП – верхние дыхательные пути
- ДИ – доверительный интервал
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИМТ – индекс массы тела
- ЗАС – закрытая аспирационная система
- НП – нозокомиальная пневмония
- НДП – нижние дыхательные пути
- ОПН – острая почечная недостаточность
- ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром взрослых
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОР – отношение шансов
- РАСХИ – Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям
- СПОН – синдром полиорганной недостаточности
- ССВО – синдром системного воспалительного ответа
- CPIS (clinical pulmonary infection score) – бальная шкала вероятности развития пневмонии
- СОЛП – синдром острого легочного повреждения
- СД – сахарный диабет

СДК – селективная деконтоминация кишечника

ТС – трахеостомия

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ТБА – трахеобронхиальный аспират

ТБД – трахеобронхиальное дерево

ХОБЛ – хронические обструктивные болезни легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЭТА – эндотрахеальный аспират

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| Введение | 6 |
| Глава 1. Вентилятор-ассоциированная пневмония как клиническая проблема современной интенсивной терапии (обзор литературы) | 13 |
| 1.1. Распространённость, клинические и экономические последствия. | 13 |
| 1.2. Эволюция этиологической структуры и уровня устойчивости к антибактериальным препаратам | 29 |
| 1.3. Вентилятор-ассоциированная пневмония как госпитальная суперинфекция у пациентов с хирургическим сепсисом | 33 |
| 1.4. Пути профилактики нозокомиальной пневмонии в свете современных рекомендательных документов | 38 |
| Глава 2. Материалы и методы исследования | 55 |
| 2.1. Клиническая характеристика больных | 55 |
| 2.2. Методы исследования | 63 |
| Методы статистической обработки | 67 |
| Глава 3. Вентилятор-ассоциированная пневмония как госпитальное инфекционное осложнения пациентов с абдоминальным сепсисом | 68 |
| 3.1. Факторы риска и сроки развития пневмонии у пациентов с абдоминальным сепсисом | 68 |
| 3.2. Этиология вентилятор-ассоциированной пневмонии и фенотип устойчивости к антибактериальным препаратам | 81 |
| Глава 4. Клиническое значение вентилятор-ассоциированной пневмонии при абдоминальном сепсисе | 90 |
| 4.1. Влияние развития пневмонии на течение абдоминального сепсиса | 90 |
| 4.2. Факторы риска неблагоприятного исхода | 92 |

| | |
|--|-----|
| 4.3. Причины смерти больных с абдоминальным сепсисом и атрибутивная летальность | 96 |
| Глава 5. Сравнительная оценка эффективности некоторых подходов профилактики пневмонии у пациентов находящихся на искусственной вентиляции легких | 100 |
| 5.1. Оценка эффективности использования закрытой аспирационной системы с целью профилактики инфекции нижних дыхательных путей | 100 |
| 5.2. Роль трахеостомии для профилактики вентилятор- ассоциированной пневмонии | 109 |
| Заключение | 118 |
| Выводы | 123 |
| Практические рекомендации | 124 |
| Список литературы | 125 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Анализ исходов при целом ряде критических состояний позволяет утверждать, что организация отделений реанимации и, в частности, возможность расширения показаний к искусственной респираторной поддержке играли важную роль в улучшении результатов лечения. Создание новых поколений респираторов и более углублённое понимание влияния на морфофункциональное состояние лёгких процесса искусственной вентиляции способствуют увеличению популяции пациентов с протезированной газообменной функцией на протяжении нескольких недель и месяцев.

Вместе с тем снижение летальности в остром периоде критических состояний сопровождается ростом числа инфекционных осложнений на последующих этапах интенсивной терапии [307]. Их развитие обусловлено взаимодействием комплекса причин, таких как формирование фазы иммуносупрессии синдрома системного воспаления, инвазивность лечения и повреждение отдельных механизмов антиинфекционной защиты на фоне предсуществующей хронической патологии.

Пневмония, развивающаяся в процессе проведения ИВЛ, является самой распространённой формой среди госпитальных инфекций у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а её частота тесно коррелирует с длительностью респираторной поддержки [276,286,311].

Возникновение пневмонии может сопровождаться атрибутивной летальностью, удлинением сроков пребывания в ОРИТ, большими финансовыми затратами.

Среди госпитальных инфекционных осложнений послеоперационного периода у пациентов требующих искусственной респираторной поддержки пневмония также является одним из наиболее

грозных. Её частота варьирует от 6 до 55%, а летальность достигает 70%, и определяются исходной тяжестью пациента, сопутствующей патологией, течением основного заболевания и особенностями терапии [7]. При всей серьёзности внимания к проблеме вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) со стороны специалистов, за рамками рассмотрения остался подробный анализ особенностей ВАП в группе пациентов с абдоминальным сепсисом (АС). В подавляющем большинстве публикаций в анализируемый материал включались больные с самой различной исходной нозологией, имеющие различный набор факторов риска пневмонии и исхода [220,237,292].

Подобное увеличение статистического массива неизбежно повышало гетерогенность его составляющих и служило в определённой степени препятствием для формулировки практических рекомендаций при отдельных нозологиях.

Абдоминальный сепсис – системная воспалительная реакция организма (СВР) на развитие инфекционного процесса в органах брюшной полости и\или забрюшинном пространстве. Возможным следствием СВР на внутрибрюшное инфицирование или первично стерильный некроз тканей является формирование полиорганной недостаточности (ПОН) различной степени выраженности. Для абдоминального сепсиса характерно развитие синхронных (брюшная полость, желудочно-кишечный тракт, забрюшинное пространство) и метасинхронных очагов инфекции (гнойная рана, пневмония, пролежни, катетеры и т. д.) [8].

Краеугольный камень лечения абдоминального сепсиса – адекватная санация инфекционного очага, для достижения которой нередко требуются повторные хирургические вмешательства [8,83]. Однако, подобная тактика как правило увеличивает длительность респираторной поддержки. Наше внимание к популяции пациентов с ВАП на фоне АС продиктовано и рядом других обстоятельств:

- высокой распространённостью интраабдоминальной инфекции среди пациентов хирургических ОРИТ;

- более высоким риском транслокации микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта;

- возникновением воспаления в лёгочной паренхиме на фоне антибактериальной терапии первичного очага инфекции высокоактивными препаратами широкого спектра действия. Какова в этих условиях этиология пневмонии и выбор эмпирической терапии?

- не установлено влияние дополнительного инфекционного очага на течение основной нозологии, послужившей причиной критического состояния.

И, наконец, среди существующих рекомендаций по профилактике ВАП на настоящий момент не сложилось единого мнения в отношении целесообразности использования многоразовой закрытой аспирационной системы, не определены оптимальные сроки трахеостомии для различных категорий пациентов с позиции профилактики развития инфекций нижних дыхательных путей в ходе проведения ИВЛ [11,26,131].

Цель исследования.

Изучение эпидемиологии, этиологической структуры, факторов риска развития, особенностей клинического течения и оптимизация подходов к профилактике развития пневмонии у пациентов с абдоминальным сепсисом, находящихся на длительной искусственной вентиляции легких.

Задачи исследования

1. Определить наиболее значимые факторы риска развития ВАП с позиций оценки общей тяжести состояния, особенностей хирургического лечения и интенсивной терапии.
2. Изучить этиологическую структуру пневмонии и фенотип резистентности возбудителей, формирующихся на фоне проводимой антибиотикотерапии и их влияние на исход основного заболевания.
3. Установить факторы риска летального исхода у пациентов с абдоминальным сепсисом и септическим шоком при развитии пневмонии.
4. Оценить эффективность использования закрытых аспирационных систем с целью профилактики инфекционных осложнений нижних дыхательных путей в процессе искусственной респираторной поддержки.
5. Выявить оптимальные сроки трахеостомии с позиций профилактики вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с абдоминальным сепсисом.

Научная новизна работы

Впервые у лиц с абдоминальным сепсисом, нуждающихся в проведении ИВЛ определена распространённость пневмонии, факторы риска её развития и неблагоприятного исхода. Установлена этиология

инфекционного процесса в лёгочной паренхиме, характер и уровень устойчивости возбудителей к антибактериальным препаратам, доказано наличие атрибутивной летальности. Выполнено научное обоснование подходов, направленных на снижение частоты и тяжести инфекционных осложнений со стороны респираторного тракта возникающих в ходе проведения ИВЛ.

Практическая значимость

У пациентов с абдоминальным сепсисом, нуждающихся в проведении длительной искусственной респираторной поддержки определены факторы риска развития пневмонии и неблагоприятного исхода, что позволяет выделить группу лиц для динамического контроля и целенаправленного проведения комплекса профилактических мер. Определены оптимальные схемы стартовой эмпирической антибактериальной терапии при возникновении пневмонии в процессе интенсивной терапии.

Обоснована целесообразность использования закрытых аспирационных систем для санации трахеобронхиального дерева с целью снижения колонизации и последующего инфицирования. Выделена категория пациентов, которым показано выполнение ранней трахеостомии.

Положения, выносимые на защиту

1. В качестве факторов риска развития пневмонии в процессе проведения ИВЛ у лиц с абдоминальным сепсисом выступают: септический шок, ОРДС, интестинальная недостаточность, неконтролируемая седация пациентов с использованием миоплегии и открытый способ санации трахеобронхиального дерева. Неадекватная стартовая антибактериальная терапия пациентов абдоминального сепсиса также является независимым фактором риска развития пневмонии.

2. Предикторами риска смерти при развитии пневмонии у пациентов с абдоминальным сепсисом являются септический шок, острая почечная недостаточность и тромбоцитопения.
3. Использование закрытой аспирационной системы снижает риск колонизации нижних дыхательных путей и замедляет развитие инфекционного процесса.
4. Выполнение ранней трахеостомии (до 7 суток ИВЛ) у пациентов с абдоминальным сепсисом не снижает риск развития пневмонии, не сокращает сроки ИВЛ и время пребывания в ОРИТ. Операция ранней трахеостомии повышает выживаемость в субпопуляции лиц с крайне высоким риском смерти: APACHE-II более 25 баллов или тяжестью ПОН по шкале SOFA более 7 баллов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано пять статей, из них четыре в журналах, рекомендованных ВАК.

Апробация результатов исследования

Материалы работы доложены на Девятом съезде «Федерации анестезиологов и реаниматологов», (г.Иркутск, 2004г.); Второй Всероссийской научно-методической конференции, (г.Анапа, 2005г.); Научно-практической конференции «Инфекционная безопасность в ОРИТ», (г. Екатеринбург, 2005г.); Научно-практической конференции «Вклад молодых специалистов в теорию и практику анестезиологии и реаниматологии», (г. Екатеринбург, 2006г.); XVIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания, (г. Екатеринбург, 2008г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на страницах, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего работы 18 отечественных и зарубежных авторов. Иллюстрированный материал представлен таблицами и рисунками.

Глава 1. Вентилятор - ассоциированная пневмония как клиническая проблема современной интенсивной терапии (обзор литературы).

1.1. Распространённость ВАП, клинические и экономические последствия.

Нозокомиальная пневмония (НП) является вторым по частоте видом внутригоспитальных инфекций (ВБИ) [185] и составляет 15% - 18% [222]. К одному из наиболее важных факторов развития нозокомиальной пневмонии относится длительная ИВЛ [276]. При ее применении риск развития инфекции увеличивается в 6-21 раз [26,71,129,276,311].

Вентилятор-ассоциированной (ВАП) считается нозокомиальная пневмония, возникающая через 48 часов после интубации трахеи и проведения искусственной вентиляции лёгких при отсутствии признаков лёгочной инфекции в момент интубации [129,171,198]. Клинические испытания показывают возникновение ВАП возможно и ранее 48 часов, особенно у пациентов в критическом состоянии. По мнению Б. Р. Гельфанда, применительно к ВАП этот срок следует сократить до 24 часов [6]. ВАП является независимым прогностическим признаком неблагоприятного исхода у тяжелых больных, требующих ИВЛ [35]. ВАП развивается у 10-50% интубированных пациентов, с каждым следующим днем ИВЛ риск ее возникновения увеличивается на 1-3% [72,222].

Вентилятор-ассоциированная пневмония является причиной смерти 15% госпитализированных больных [57,219], атрибутивная (дополнительная летальность в связи с развитием пневмонии в процессе ИВЛ) летальность составляет 1-23% до 30-62% по мнению ряда авторов [33,35,49,64,58,187,228]. Однако, при ретроспективном анализе летальности, проведенном в 361 ОРИТ 20 стран мира, не было доказано никакого

увеличения летальности у пациентов с ВАП (38,1% vs 37,9%), но статистически доказано увеличение сроков ИВЛ и пребывания в ОРИТ.

Некоторые авторы отмечают факторы, связанные с летальностью: исходная тяжесть заболевания, шок, развитие ОПН, ОРДС с прогрессирующей гипоксемией [159,234]. Тем не менее некоторые исследования не показали увеличения летальности при развитии ВАП [51], а также исследование во Франции пациентов с ОРДС не показало разницы в летальности пациентов с развитием пневмонии и пациентов без таковой [209]. В случае, когда пневмония была вызвана мультирезистентными микроорганизмами, летальность увеличивается более чем в 2 раза, может достигать 76% [35,265].

С прогностической точки зрения наиболее неблагоприятна поздняя ВАП, так как ее возбудителями являются преимущественно мультирезистентные микроорганизмы [228,229,265]. Летальность при пневмониях в гнойной абдоминальной хирургии достигает 50-70% в зависимости от основного заболевания, возбудителя, адекватности лечения [106,283].

В США регистрируется более 200000 случаев ВАП в год, каждый из которых приводит к удлинению госпитализации в среднем 4-9 суток (192,310). Удлинение госпитализации подчеркивает значительное финансовое бремя, наложенное развитием ВАП [58,179,287,259,260]. Однако, точная и универсальная оценка таких сверхзатрат трудна. Анализ стоимости, действительно, зависит от широкого разнообразия факторов, которые отличаются от одной страны к другой, включая систему здравоохранения, организация больницы и ОРИТ, категорию пациентов и так далее [64,105,249,250]. Ежегодные расходы в США на лечение нозокомиальных пневмоний составляют до 1,2 млрд. долл. в год [183,210].

Распространенность ВАП в каждом конкретном ОРИТ за определенный период времени рассчитывается по формуле: *Частота развития ВАП × 1000 / Общее количество дней ИВЛ.*

Распространенность ВАП существенно варьирует в различных отделениях реанимации (данные NNIS): 4,7 (педиатрические) и 34,4 (ожоговые) [290,291]. Точные данные относительно эпидемиологии ВАП в России ограничены недостатком стандартизированных критериев для её диагностики, низкой оснащенности и гетерогенности пациентов ОРИТ [13].

1.2.1 Диагностика ВАП (современное состояние проблемы).

У большинства пациентов диагностика ВАП является сложной задачей. Диагноз ставится на основании системных признаков инфекции, образования новых или увеличения имеющихся инфильтратов на рентгенограммах [171,244].

Клиническими признаками пневмонии являются лихорадка, кашель и \или появление гнойной мокроты, лейкоцитоза; но у госпитализированных пациентов они не надежны [165]. По данным аутопсии чувствительность клинических признаков составляет 54-72%, специфичность - 57-83%. Часть пациентов, которым клинически был поставлен диагноз пневмонии, необоснованно получают антибактериальную терапию [302].

У пациентов ОРИТ пневмонию клинически могут имитировать гнойный трахеобронхит; рентгенологически - ателектазирование, ОРДС, ТЭЛА [13].

На основании клиники ВАП диагностируют в 2 раза чаще, чем это подтверждается бактериологически [30,75]. Поэтому в диагностики важна динамика клинических, лабораторных, рентгенологических признаков.

У оперированных пациентов, находящихся на ИВЛ, гипертермия, лейкоцитоз, сдвиг формулы влево может быть следствием операции, либо основного очага инфекции (например, в брюшной полости). Отсутствие однозначных клинических признаков пневмонии при ИВЛ может приводить к раннему либо позднему назначению антибактериальной терапии [319].

Адекватная ранняя эмпирическая антибактериальная пневмония сопровождается повышением выживаемости, поэтому диагноз необходимо установить как можно ранее [24,182,151,100].

Подозрение на НП при ИВЛ должно возникать если имеются 2 и более признаков: - гнойный характер мокроты

- лихорадка более 38 °С или гипотермия

- лейкоцитоз $> 11 \times 10^9$, лейкопения $< 4 \times 10^9$; сдвиг влево более 20%, наличие юных форм в лейкоцитарной формуле

- респираторный коэффициент < 300 .

При наличии данных признаков проводится рентгенологическое исследование, которое позволяет установить не только сам факт наличия очаговой инфильтрации лёгочной ткани, но и оценить степень тяжести НП (мультилобарная инфильтрация, быстрое прогрессирование пневмонической инфильтрации, кавитация).

Анализируя возможности рентгенологического метода исследования, представляется важным отметить, что это не самый надежный диагностический метод [199], при компьютерной томографии обнаруживается до 30% инфильтратов у больных с интактной рентгенограммой [45,207].

Важнейшим этапом диагностического поиска является установление этиологического диагноза пневмонии. Исследование материала проводится из дыхательных путей, крови, плевральной жидкости. Исследование крови является обязательным. До начала терапии берут до 20 мл венозной крови, так как это приводит к существенному повышению частоты положительных

результатов. Чувствительность этого метода не превышает 25%, а специфичность зависит от вероятности того, что пациент может иметь несколько источников бактеремии [147].

У интубированных пациентов для получения материала производится эндотрахеальная аспирация (ЭТА). С целью разграничения колонизации от инфекции следует проводить критическую оценку значимости выделенных микроорганизмов, так как образцы мокроты часто бывают контаминированы микрофлорой, колонизирующей верхние дыхательные пути. ЭТА характеризуется: диагностически значимыми являются 10^5 КОЕ/мл, чувствительность - 38-82%, специфичность метода - 72-85% [13].

При использовании методики «защищенного слепого» катетера чувствительность метода увеличивается до 100%, специфичность до 82%, диагностическим титром будет $>10^4$. При исследовании образца, полученного из бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) можно судить о микробной обсеменённости большого числа альвеол. Титр составляет 10^4 , чувствительность - 72-100% [59,60,233,271,274,305]. Применение БАЛ оказывается полезным с целью дифференциальной диагностики ВАП и ОРДС [74,182]. При ВАП в жидкости БАЛ выявляют достоверно большее количество полиморфно - ядерных лейкоцитов, а при ОРДС - содержание альбумина [2]. Существующий метод защищенной браш-биопсии, диагностический титр которого - 10^3 , специфичность метода - 71 - 100%, но в России этот метод пока мало доступен [13].

Забор материала с помощью бронхоскопа имеет несколько отрицательных моментов: главная техническая проблема состоит в надлежащем выборе области осуществления выборки в трахеобронхиальном дереве, ориентировка обычно происходит с учётом рентгенограммы пациента (проблема у пациентов с множественными инфильтративными тенями). Сама бронхоскопия имеет отрицательные моменты: гипоксия, гипотония, аритмии, бронхоспазм, что крайне неблагоприятно у критических

пациентов, и может являться самостоятельным фактором риска развития пневмонии, вследствие того, что может смещать бактерии, локализующиеся на биопленках, выстилающих слизистую оболочку бронхов. Результаты мета-анализа показали, что инвазивная диагностическая тактика не обеспечивает достоверных преимуществ в отношении улучшения исхода заболевания у пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией [258]. При этом другое исследование у пациентов с ВАП продемонстрировало, что задержка с началом антибактериальной терапии (АБТ), вызванная проведением бронхоскопии и ожиданием результатов микробиологического исследования БАЛ, оказывает неблагоприятное влияние на исход инфекции у пациентов (показатели летальности) [29,182]. Достоверно лучшие показатели выживаемости наблюдались только у пациентов, которым до проведения бронхоскопии была эмпирически назначена адекватная стартовая АБТ; поэтому диагностика с помощью специальных инвазивных методик является спорной [128].

Методы диагностики пневмонии такие как - окраска полученного материала по Грамму и полуколичественная культура ЭТА или количественная культура экземпляров полученных через БАЛ (с помощью бронхоскопа) - в настоящее время являются противоречивыми [108,109,138,158,208,258,275,277]. Продолжены дискуссии по поводу диагностики пневмонии – что предпочтительнее – БАЛ или ЭТА, но исследовательская работа 2006 года показала, что при адекватной эмпирической АБТ любой диагностический метод приемлем [52,160].

Диагностический торакоцентез показан только при наличии плеврального выпота с толщиной слоя свободно смещаемой жидкости на латерограмме не менее 10 мм, прежде всего для дифференциальной диагностики эмпиемы плевры и парапневмонического плеврита. Исследование плевральной жидкости включает биохимию, микроскопию мазков, культуральное исследование [129].

Гистологический метод диагностики - выявление в ходе микроскопии образцов легочной ткани признаков бронхиолита, очаговой бронхопневмонии, сливной бронхопневмонии или абсцесса легких. Материалы для исследования могут быть получены как в ходе прижизненной биопсии (трансторакальной или выполненной через бронхоскоп), так и при посмертном исследовании легочной ткани. Прижизненная биопсия позволяет уточнить диагноз в 46% случаев, однако у пациентов в критическом состоянии является причиной наступления летального исхода в 8,6% наблюдений [116]. Из-за риска осложнений эти методы забора материала у больных на ИВЛ могут быть рекомендованы только в виде исключения при быстро ухудшающемся, нестабильном состоянии больного в сочетании с отсутствием положительного эффекта от проводимой антибиотикотерапии и неполной уверенностью в достоверности диагноза ВАП. Желательность получения биопсийного материала в этой ситуации иногда оправдывается необходимостью прижизненно исключить опухолевый процесс, туберкулез легких и ряд других заболеваний.

Необходимо отметить, что оценке достоверности и диагностической значимости применяемых методов верификации пневмонии посвящена едва ли не большая часть всех публикаций по теме ВАП. Очевидно, что этот факт отражает определенную неудовлетворенность клиницистов существующими подходами в выявлении пневмонии во время ИВЛ. Большинство экспертов по проблеме ВАП считает, что ни один из перечисленных выше методов, примененный отдельно от других, не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью для достоверной диагностики ВАП. Ещё 10 - 15 лет назад в качестве «золотого стандарта» диагностики выступали результаты гистологического исследования, однако теперь достоверность и этого метода поставлена под сомнение.

Тонкоигольная биопсия лёгкого не внедрена в рутинную практику из-за технических сложностей и того, что на интерпритацию данных заметно влияет субъективный фактор [13].

Серологические исследования имеют ограниченную диагностическую ценность; серологические тесты имеют эпидемиологическое значение и могут оказаться полезными при диагностике легионеллезной инфекции. При всех вышеперечисленных инструментальных и бактериологических методах исследования для постановки диагноза необходимо от 48 до 72 часов.

В связи с этим группа ученых предложила метод диагностики пневмонии немедленно; чувствительность которого составляет 98%, а специфичность-90%. Методом иммуноблотинга определяют уровень TREM-1, уровень которого повышается при бактериальных инфекциях и не изменяется при заболеваниях неинфекционной природы. TREM-1 содержится на мембранах активированных фагоцитов и может быть найден в бронхоальвеолярной или перитониальной жидкостях. При ИВЛ быстрое обнаружение TREM-1 в БАЛ может быть полезно в установлении или исключении диагноза бактериальной и грибковой пневмонии [34,122].

В последних работах указывается, что использование прокальцитонинного теста с высокой достоверностью диагностирует пневмонию при проведении ИВЛ (322). Этот метод является достаточно тонким диагностическим инструментом для подтверждения факта наличия в организме больного бактериального воспалительного процесса, но едва ли он может претендовать на возможность топической диагностики: повышение уровня указанного соединения в плазме отмечается не только при бактериальной пневмонии, но и при сепсисе, бактериальной патологии почек, туберкулезе и т.д. Важно, что повышение концентрации прокальцитонина находится в прямой корреляции со степенью тяжести инфекционного процесса, а концентрация указанного соединения и её

динамика могут быть использованы в качестве прогностического критерия. В силу этого обстоятельства, высокая чувствительность метода может оказаться весьма полезной для мониторинга эффективности применяемой антибиотикотерапии [67], а также служить одним из критериев излеченности больного с ВАП [92,205,206,280]. Следует отметить, что концентрация в крови прокальцитонина в норме (да и при большинстве патологических состояний) очень низкая, что требует применения модифицированных лабораторных методик, повышающих точность проводимого анализа.

Широкое распространение для выявления пациентов с низкой вероятностью ВАП и для определения ответа на лечение получила шкала CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) [247], которая помогает унифицировать постановку диагноза ВАП. Она представляет собой балльную оценку 7 клинических, лабораторных и рентгенологических параметров. Сумма баллов 7 и более с высокой долей вероятности указывает на то, что определяемая у пациента клиническая симптоматика обусловлена инфекционным процессом в лёгких, а при 6 и менее баллов – диагноз НП сомнителен. Шкала CPIS также может применяться для контроля динамики состояния пациента и для принятия решения о необходимости изменения или прекращения антибактериальной терапии [242].

Резюмируя выше перечисленное: в настоящее время отсутствует «золотой стандарт» диагностики инфекций при проведении ИВЛ, что приводит к ложно-положительным или ложно-отрицательным диагнозам. При полном отсутствии общепризнанных патогномоничных признаков заболевания, реаниматолог оказывается в достаточно сложной ситуации и вынужден основывать своё заключение о развитии ВАП на комбинации симптомов и синдромов, каждый из которых, как правило, не вполне достоверны. Тем не менее, осведомленность врача-реаниматолога в вопросах клинико-лабораторных проявлений ВАП в большинстве случаев позволяет принять правильное диагностическое решение.

Как известно, далеко не во всех случаях лечение ВАП заканчивается благоприятным исходом. В связи с этим в практической работе врача-реаниматолога возникают ситуации, требующие от него умения адекватно оценить результаты патологоанатомического вскрытия и гистологического исследования легких умерших больных.

В течение 15 лет в период с середины 80-х и до конца 90-х гг. заключение патогистологического изучения легочной ткани признавались практически неоспоримым при диагностике ВАП [208]. Этот метод и в настоящее время остаётся наиболее достоверным критерием в спорных вопросах о наличии у больного ВАП.

С патогистологической точки зрения ВАП представляет собой очаги уплотнения легочной ткани с интенсивной аккумуляцией лейкоцитов в бронхиолах и в прилегающих альвеолах. В данном определении пневмонии не принимается во внимание тяжесть и распространенность заболевания.

Marquette С.Н. с соавт. [208] определяет ВАП, как уплотнение легочной ткани на уровне вторичных долек в сочетании с интенсивным накоплением полиморфноклеточных лейкоцитов, фибринозного экссудата и фрагментированных клеточных элементов внутри просвета альвеол. Под абсцессом легких понимается пневмония, ассоциированная с тканевым некрозом и грубым повреждением легочного строения. Fabregas N. выделяет 4 стадии развития ВАП: [110]

Раннюю стадию (0-2 день) – застой крови в легочных капиллярах с увеличением в них числа полиморфноклеточных лейкоцитов.

Промежуточную стадию (3-4 день заболевания) – наличие фибрина, небольшого числа эритроцитов и полиморфноклеточных лейкоцитов в просвете альвеол.

Развитую стадию ВАП (с 5 по 7 день) - полиморфноклеточные лейкоциты заполняют значительную часть объема альвеол, выявляются

макрофаги, имеющие фагоцитированные и фрагментированные клеточные элементы.

Стадия обратного развития (> 7 дня) – воспалительный экссудат из альвеол начинает исчезать за счет активного фагоцитоза мононуклеарными клетками.

Необходимо остановиться на критериях, предложенных Johanson J.W. с соавт. [156] для диагностики ВАП. На основании экспериментальных исследований ими были выделены легкая, умеренная и тяжелые формы бронхопневмонии. Легкая форма определяется как наличие рассеянных нейтрофильных инфильтратов, локализующихся в терминальных бронхиолах и прилегающих к ним альвеолам. Умеренная пневмония определяется как распространение легкой формы с образованием более крупных сливных очагов между соседними дольками. В просвете бронхиол нередко присутствует гнойное отделяемое. Тяжелая форма пневмонии характеризуется образованием еще более крупных очагов пневмонии, которые могут даже определяться макроскопически и обычно ассоциируются с тканевыми некрозами. Схожая классификация описана в работе Rouby J.J. [297].

Обобщая приведенные данные, следует заключить, что данные посмертного гистологического исследования являются в настоящее время наиболее достоверным методом в диагностике ВАП, но и этот метод имеет определенные ограничения и нуждается в стандартизации подходов при вынесении заключения о наличии заболевания [230].

1.1.2. Патогенез и факторы риска ВАП.

Считается, что госпитальная пневмония развивается при взаимодействии достаточного количества вирулентных микроорганизмов с макроорганизмом, у которого исходно или под воздействием микроорганизма нарушены механизмы защиты. В патогенезе пневмонии при ИВЛ отмечают несколько ключевых моментов. Важную роль играют факторы риска и условия, способствующие их реализации.

Нормальный человеческий дыхательный тракт обладает разнообразными механизмами защиты паренхимы лёгких от инфекции: анатомический барьер (глотка, гортань, голосовые связки), мукоцилиарный клиренс, двойная фагоцитарная система, которая вовлекает альвеолярные макрофаги и нейтрофилы [129].

Колонизация ротоглотки анаэробами, *Streptococcus pneumoniae* и др. встречается у многих здоровых людей; Г- флора встречается в норме редко. Вероятность орофарингеальной и трахеальной колонизации Г- флорой (*Ps. aeruginosa*, энтеробактериями) возрастает по мере длительности пребывания в стационаре и увеличения степени тяжести заболевания [1].

У пациентов со сниженной резистентностью организма [64,193]: пожилой возраст, иммуносупрессия, приём стероидных гормонов, тяжелое течение заболевания – исходно высокий балл по АРАСНЕ-11 или АРАСНЕ-111 [87], шок, ОРДС, если они имеют хронические обструктивные болезни лёгких, получали антибактериальную терапию до госпитализации в ОРИТ – происходит колонизация ротоглотки и желудка вирулентными микроорганизмами, аспирация орофарингеальной флоры и нарушения иммунных механизмов [64,137,138,287]. Колонизация существенно увеличивается при назначении антибиотиков, при коме [86], ацидозе, азотемии, диабете [64,204], поэтому пациентам в ОРИТ рекомендован

контроль гликемии и инсулинотерапия, что положительно влияет на длительность ИВЛ, сроки госпитализации и летальность.

Вероятность развития пневмонии у пациентов с колонизацией верхних дыхательных путей Г-микрофлорой - это больные с хроническими болезнями легких (ХОБЛ), курильщики, пациенты с несанированной ротовой полостью - возрастает почти в 10 раз по сравнению с пациентами без Г-колонизации флорой [87,241].

Риск развития пневмонии высок в периоперационном периоде, особенно при операциях на сердце и торакоабдоминальных вмешательствах, у пациентов с черепно-мозговой травмой [64].

В патогенезе ВАП значение имеют количество и вирулентность микроорганизмов, проникающих в нижние дыхательные пути, и ответ на инвазию механических, гуморальных и клеточных защитных факторов макроорганизма. Колонизации нижних дыхательных путей и повышению риска трахеобронхита и ВАП способствуют местная «травма» и воспаление, вызванные эндотрахеальной трубкой.

Интубационная трубка в дыхательных путях нарушает многие защитные механизмы: нарушает естественный барьер между гортаноглоткой и трахеей, затрудняет или полностью исключает отделение образующегося в норме бронхиального секрета посредством мукоцилиарного клиренса и кашля, нарушает целостность эпителиальной выстилки трахеи, угнетает кашлевой рефлекс. Эндотрахеальная трубка представляет собой ловушку для секрета, локализуя его выше раздутой манжеты, т.е. проксимальнее трахеи. Существенную роль в колонизации трахеи играет агрегация микроорганизмов на поверхности эндотрахеальной трубки и формированием биопленки после эндотрахеальной аспирации и бронхоскопии [150]. При электронной микроскопии 96% эндотрахеальных трубок имеют частичную бактериальную колонизацию, а 84% полностью покрыты бактериями,

которые усиливают аккумуляцию флоры и обладают особыми механизмами устойчивости, снижающими эффективность антибиотиков.

Независимым фактором риска является повторная оротрахеальная и назотрахеальная интубация ввиду быстрого развития синуситов. При этом ВАП развивалась у 92% реинтубированных пациентов [80,129,185].

Высококонтаминированный секрет, скапливающийся выше раздутой манжетки, может непосредственно попадать в нижние отделы трахеобронхиального дерева путем микроаспирации. Этот секрет трудно или невозможно удалить. Контоминация ротоглотки кишечными бактериями (аэробы и анаэробы) у здоровых людей непродолжительна и встречается менее чем в 10%; при развитии тяжелых системных состояний колонизация увеличивается до 35% и до 75% при критическом состоянии [1,129]. В последние годы появились трубки с манжетами низкого давления, но давление в них должно быть не менее 20 см.вод.ст.

Таким образом, патогенез пневмонии является мультифакториальным, и обязательным условием развития ВАП является преодоление естественных механизмов противоинфекционной защиты (местный иммунитет, мукоцилиарный клиренс, кашель) [129].

В патогенезе имеют значения пути проникновения инфекции в нижние отделы дыхательного тракта: 1) аспирация секрета ротогортаноглотки, содержащего потенциальные возбудители пневмонии; 2) аспирация нестерильного содержимого желудка; 3) ингаляции микробного аэрозоля; 4) гематогенное распространение из отдаленного очага инфекции; 5) непосредственное проникновение возбудителей в дыхательные пути. Патогенетическое значение упомянутых путей проникновения не равнозначно, основным является аспирация содержимого ротоглотки [177].

Риск пневмоний повышается у пациентов с увеличенным объемом желудка или щелочным рН. В норме желудок является стерильным, вследствие кислой реакции. Колонизация происходит при гипохлоргидрии,

голодании, энтеральном питании, при приёме антацидов, блокаторов H-2 рецепторов, ингибиторов протонной помпы.

Проведен ряд исследований по выявлению факторов высокого риска неблагоприятного исхода заболевания. Этими факторами являются: высокая оценка по шкале APACHE-11, низкий нутритивный статус, патология сердечно-сосудистой системы, пациенты с иммуносупрессией (трансплантации органов, раке, с другими острыми и хроническими заболеваниями также могут иметь иммунологические нарушения, однако их степень трудно оценить) [99,216,241].

Отдельно описаны факторы риска со стороны самого пациента [161]: это возраст более 60 лет, мужской пол, курение, тяжелая соматическая сопутствующая патология, неврологический дефицит [87], политравма, хроническая дыхательная недостаточность [87,117,121], исходный балл по шкале APACHE-11 - более 20, ОРДС [87,129] (у пациентов умерших при явлениях ОРДС при гистологическом исследовании пневмония обнаруживается 73-75% случаев) и кардиогенном отёке лёгких: это связано, по-видимому, с тем, что данная категория пациентов обычно нуждается в более длительной ИВЛ и тем, что поврежденная альвеолярно-капиллярная мембрана является хорошей средой для размножения микрофлоры – это так называемые неизменяемые факторы риска [117,121]; но есть группа факторов риска развития пневмонии, на которые возможно повлиять – строгий контроль инфекции в ОРИТ, эпидемиологические мероприятия, микробиологический мониторинг в стационаре, правильная своевременная адекватная антибактериальная терапия [41,104,151,121,161,169, 245,269,311].

Результаты проспективного когортного исследования показали, что транспортировка пациента из ОРИТ в другие отделения больницы также сопряжена с повышением риска НП [164].

Передача инфекции гематогенным путем из отдаленных очагов наиболее часто отмечается в послеоперационном периоде у больных с

установленными на длительное время внутривенными или мочеполовыми катетерами [172].

Важное значение играют экзогенные источники инфицирования. К ним относят руки медперсонала, контаминированное медицинское оборудование [19] (респираторы, дыхательные контуры, распылители, небулайзеры, бронхоскопы) - прямое и перекрёстное заражение патогенной флорой от рук персонала и оборудования, повторное использование устройств и расходных материалов, предназначенных для однократного применения; источники водоснабжения, а также через вдыхаемый пациентом воздух при несоблюдении санитарно-гигиенических режимов в ОРИТ [32,129,177].

Принимая во внимание существование атрибутивной летальности, увеличения сроков пребывания пациента в ОРИТ, связанных с развитием ВАП позволяет врачам обеспечивать точное прогнозирование критическим пациентам, идентифицировать соответствующие конечные точки, которые используются в терапии и профилактике ВАП, и улучшать экономические последствия, связанных с пневмонией. Учитывая, что ВАП связана с существенным бременем для пациентов ОРИТ, продолженные исследования должны быть нацелены на объяснение патогенеза, подходов к диагностике, профилактике и лечению данного осложнения. Хорошее понимание патогенеза и факторов риска помогает эффективно противодействовать инфекции.

1.2. Эволюция этиологической структуры и уровня устойчивости к антибактериальным препаратам.

Возбудителями ВАП могут быть различные микроорганизмы. Они варьируют в зависимости от времени начала заболевания, факторов риска, времени нахождения в клинике и предпочтительности антибактериальными препаратами.

У пациентов с бактериологически подтвержденной НП - бактерии выделяются примерно в 73% случаев, грибы - 4%, анаэробы – редко [283]. В половине случаев нозокомиальной пневмонии выделение возбудителей оказывается невозможным вследствие применения антибиотиков до забора материала на исследование [198].

Преобладают грамотрицательные бактерии и *St. aureus*. Среди грамотрицательных микроорганизмов доминируют *Ps.aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* Анаэробные микроорганизмы редко являются этиологическими факторами ВАП, значение анаэробов в этиологии ВАП остаётся неясным за исключением пациентов с некротизирующей пневмонией, абсцессами лёгких и плевропульмональными инфекциями [26,70,107,135,153,283,296,308]. Роль анаэробов возрастает при регургитации желудочного содержимого или аспирации [198].

Недостаточно ясной остаётся роль грибов в качестве причины ВАП. Несмотря на то, что они достаточно часто выделяются из дыхательных путей, клинические признаки заболевания отсутствуют [98]. Есть ряд исследований, доказывающие, что бронхиальная колонизация *Candida* – независимый фактор риска ВАП, связана с более длительной госпитализацией и риском развития синегнойной палочки [31]. *Candida albicans* встречается в 68,7%, *C. glabrata* - 20,1%, *C. tropicalis* - 13,1% высевов [193].

Среди мультирезистентных возбудителей преобладают аэробные Г-бактерии, *St. aureus* и *Streptococcus pneumoniae*. *Legionella*, *Pneumocystis carinii*, некоторые вирусы должны быть упомянуты как потенциальные возбудители, но ряд исследователей полагает, что они являются обычными в контексте пневмонии при ИВЛ; их значение занижают из-за трудностей диагностики и идентификации. *Aspergillus species*, *Candida species*, *Legionella pneumophila*, *Pneumocystis carinii*, *Nocardia* и цитомегаловирусы (ЦМВ) встречаются у иммунокомпроментированных пациентов [31,55,56,88,91,211,295,318]. В 40-58% случаев ВАП имеет полимикробную этиологию, а в половине случаев возбудитель не удаётся выделить [227].

Выделены некоторые факторы риска возбудителей пневмонии: *Haemophilus influenzae*: курение, хронический бронхит без предшествующей антибиотикотерапии; *Streptococcus pneumoniae*: предшествующая госпитализация, предшествующая терапия бета-лактамами, исходный иммунодефицит; *Staphylococcus aureus*: ЧМТ, наркомания, сахарный диабет, почечная недостаточность, ИВЛ [33]; *Acinetobacter spp.*: предшествующее лечение антибиотиками широкого спектра, исходный иммунодефицит [252]; *Pseudomonas aeruginosa*: ИВЛ, предшествующее лечение антибиотиками широкого спектра, прием глюкокортикоидов, бронхоэктатическая болезнь, муковисцидоз [23,133,242]; анаэробы: аспирационный синдром, нарушения сознания.

Пневмонию по срокам развития подразделяют на раннюю 3-5сутки ИВЛ и позднюю – после 6 суток ИВЛ. Для ранней ВАП характерны такие возбудители как *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *MSSA*, антибиотикочувствительные *Enterobacteriaceae*. Этиологическими факторами поздней ВАП являются *Ps. aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Kl. pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia* [48,286]. Эти различия связаны с предшествующей антибиотикотерапией и длительностью ИВЛ. Современные стационары и в особенности отделения ОРИТ характеризуются

широким применением антибактериальных препаратов, как для превентивной терапии, так и для лечения основного заболевания, что привело к распространению высокорезистентных штаммов госпитальной флоры [9,136].

Предшествующее антибактериальная терапия и последнее начало ВАП - факторы риска формирования мультирезистентной флорой - *MRSA*, *Ps. aeruginosa*, разновидностей *Acinetobacter* и *St. maltophilia* [43,85,165,168,188,199], что, в свою очередь, будет определять последующую антибактериальную терапию [62,238]. Современные штаммы бактерий (*Kl. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Ac. baumannii*, *Ps. aeruginosa*) развивают устойчивость к широкому спектру беталактамов, аминогликозидам, фторхинолонам [20,62,93,267,270]. Возрастает роль в госпитальном инфицировании неферментирующих микроорганизмов (НГОб), обладающих природной устойчивостью ко многим антибактериальным препаратам [37,270], природные штаммы *Ps. aeruginosa* чувствительны к ограниченному числу препаратов – антисинегнойным пенициллинам, некоторым цефалоспорином, карбапенемам, аминогликозидам, фторхинолонам [97], но при широком использовании этих препаратов госпитальные клоны быстро приобретают устойчивость [215]. Для *Ps.aeruginosa* описана устойчивость ко всем антисинегнойным препаратам. Резистентность к антибиотикам *Ps. aeruginosa* связана с продукцией плазмидных бета-лактамаз, аминогликозидмодифицирующих его ферментов. В настоящее время у *Ps.aeruginosa* достаточно хорошо изучен такой механизм резистентности как эффлюкс – активное выведение антибиотика из клетки, приводящее к появлению штаммов устойчивых к антибактериальным препаратов различных классов [240]. У таких штаммов изменяется структура и энергетический потенциал мембраны, что приводит к снижению способности клеток накапливать большое число антимикробных агентов разных классов. Сейчас все чаще появляются сообщения об имипенем-

резистентных штаммах *Ac. baumannii*, устойчивость *Ac. baumannii* к препаратам широкого спектра действия приводит к тому, что этот микроорганизм нередко становится причиной вспышек госпитальных инфекций, описаны случаи возникновения госпитального сепсиса, вызванного полирезистентными штаммами *Ac. baumannii* [85,173,252,314]. Большое беспокойство ученых вызывают продуценты металло-бета-лактамазы семейства *Enterobacteriaceae*, выделенных из нижних дыхательных путей [46,142,213,257]. На основании Российских исследований можно констатировать о широком распространении полирезистентной флоры Г- в ОРИТ в результате проводимого мониторинга за последние 6 лет [12].

Летальность при ВАП напрямую зависит от типа возбудителя: *Ps. Aeruginosa* - 70-80% [143,239,242]; Г+ бактерии - 5-20%; аэробные Г- бактерии - 20-50%. В нескольких исследованиях ВАП, вызванная *Pseudomonas*, *Acinetobacter* и methicillin-стойким *St. aureus* была связана с увеличенной смертностью [159,284,285]. Летальность при доказанной MRSA значительно выше - 86% против 12% при высевах MSSA; относительный риск смерти составляет 20,7 для MRSA [159].

На сегодняшний день антибиотикорезистентность представляет собой глобальную проблему, касающуюся как нозокомиальных, так и внебольничных инфекций [236]. Она затрудняет выбор эффективной терапии, ухудшает исходы заболеваний, ведет к развитию осложнений, продлению госпитализации, увеличению стоимости лечения [17,93,142,144,149,267].

1.3. Вентилятор-ассоциированная пневмония как госпитальная суперинфекция у пациентов с хирургическим сепсисом.

Одной из наиболее сложных проблем urgentной хирургии и интенсивной терапии остается лечение гнойно-воспалительных заболеваний органов брюшной полости и их осложнений [3,4]. Резко увеличилось число больных с инфицированными формами панкреонекроза, прободением желудочно-кишечного тракта, травматическими повреждениями органов брюшной полости, перитонитом различной этиологии. Летальность при этом не имеет четкой тенденции к снижению и колеблется, по данным последних лет, от 19% до 70% [14,40]. Разумеется, спасение жизни больного в этих случаях зависит от своевременной диагностики и эффективного хирургического вмешательства. Однако любые воспалительные и деструктивные поражения органов брюшной полости являются по своей сути абдоминальным инфекционным заболеванием, нередко приводящим к развитию некурабельного сепсиса [309].

Согласно современным представлениям абдоминальный сепсис является системной воспалительной реакцией организма в ответ на развитие первоначально деструктивного (воспалительного) и вторично инфекционного процесса в органах с различной локализацией в брюшной полости и/или забрюшинном пространстве [4].

Абдоминальный сепсис (АС) чаще всего возникает при многофокусных, крупномасштабных и/или распространенных источниках деструкции и инфицирования в брюшной полости и/или забрюшинном пространстве, топография которых сложна для выполнения идеального хирургического вмешательства [7,8].

Длительно существуют синхронные (брюшная полость, желудочно-кишечный тракт, забрюшинное пространство) и растянутые во времени метахронные (гнойная рана, пневмонический очаг, пролежни, катетеры, дренажи, тампоны) источники эндогенной интоксикации при абдоминальном

сепсисе [3]. При всей серьёзности внимания к проблеме вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) со стороны специалистов, за рамками рассмотрения остался подробный анализ особенностей пневмонии в изолированной группе пациентов с абдоминальным сепсисом [82,105,174,220,237,289,292,304,310].

Кроме того, внимание к популяции пациентов с ВАП на фоне АС продиктовано более высоким риском транслокации микроорганизмов из желудочно-кишечного тракта и возникновением воспаления в лёгочной паренхиме на фоне антибактериальной терапии первичного очага инфекции высокоактивными препаратами широкого спектра действия [224].

В патогенезе развития ВАП имеет значение транслокация условно-патогенных бактерий из ЖКТ [32]. Аспирация большого объёма содержимого желудка реже отмечается в качестве причины. Частота встречаемости аспирации увеличивается при нарушении рвотного рефлекса, акта глотания, угнетении уровня сознания пациента (кома, глубокая седация, миорелаксация), при использовании назогастральных, назоинтестинальных зондов [64,148]. Зонды ухудшают функцию нижнего сфинктера пищевода, что способствует аспирации и бактериальной контоминации трахеобронхиального дерева. Влияние этих факторов возрастает, когда больные лежат на спине, такое положение приводит к усилению рефлюкса желудочно-кишечного содержимого в лёгкие [58,154]. Большинство экспертов одобряет установку постпилорических зондов для питания [58,139].

Значимо остро стоят проблемы развития вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с абдоминальным сепсисом, вызванным процессами в сальниковой сумке - тотальный или субтотальный панкреонекроз - с развитием полиорганной недостаточности. В патогенезе деструктивного панкреатита имеет место быть транслокация бактерий из кишечной стенки преобладанием *E.coli*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, различных

видов стафилококков, стрептококков. Транслокация инфекции во многом связана со снижением антиинфекционной резистентности организма, которое обусловлено основным заболеванием или другими процессами в организме больного и могло быть предсуществующим, а возникновение заболевания (и хирургическое вмешательство) только активизировали его [316].

У пациентов с тяжёлыми формами деструктивного панкреатита, которые требуют проведение искусственной вентиляции лёгких, имеется большое количество факторов для развития ВАП: исходная тяжесть состояния (балы по шкалам Ranson, Glasgow, APACHE-II, SAPS), раннее эмпирическое назначение антибактериальной терапии (ввиду отсутствия методов диагностики неоперированных панкреонекрозов – тонкоигольной аспирации с последующим посевом аспириата на флору), продолжительность АБТ, длительные сроки госпитализации, многократные операции (санации сальниковой сумки и дренирования брюшной полости).

Профилактическое применение антибиотиков у тяжелых пациентов с панкреонекрозом до появления убедительных данных, указывающих на наличие инфекции, является общепринятым, хотя и не имеет под собой строго доказанного обоснования [17,264]. В итоге к концу 1- началу 2 недели заболевания имеются как минимум два очага инфекции – сальниковая сумка и плевральная полость, а к концу второй недели высока вероятность суперинфекции [263].

Адекватное лечение хирургической инфекции предполагает решение двух диагностических задач: дифференциальной диагностики локальной и генерализованной форм инфекции и дифференцирования между инфекционной и другими причинами синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) [224]. В случаях верифицированного первичного инфекционного процесса (острого деструктивного аппендицита, острого холецистита, перфорации полого органа, гнойных хирургических

заболеваний брюшной полости и т. д.) диагностика инфекционного начала, как правило, не представляет затруднений. Однако при остром панкреатите (особенно его деструктивных формах) определено установить, какова природа системной воспалительной реакции на разных этапах течения заболевания, достаточно сложно. Это обусловлено многообразием этиопатогенетических факторов острого панкреатита, ферментной токсемией, вызываемой преимущественно феноменом «уклонения ферментов», и, как следствие, политропностью системных поражений и полиморфностью клинической симптоматики. Вместе с тем от правильного решения этой задачи зависит выбор адекватной лечебной тактики.

Некротизирующие формы острого панкреатита сопровождаются высокой летальностью, которая достигает 40 % и более особенно при гнойно-септических осложнениях, возникающих у 30-70% больных этой категории. Полиорганная недостаточность и сепсис, развивающиеся при инфицировании некротизированных панкреатических и перипанкреатических тканей [10], в настоящее время являются основной причиной летальных исходов при остром панкреатите. Конечной целью в лечении таких пациентов является не только излечение пациента (как клиническое, так и микробиологическое), но и недопущение формирования или всемерное ограничение возникновения резистентности в процессе лечения; а также предупреждение распространения резистентных штаммов в лечебных учреждениях и за их пределами [264].

Таким образом, можно выделить ряд причин, которые определяют высокую частоту развития инфекции нижних дыхательных путей (в первую очередь, ВАП) у пациентов с деструктивным панкреатитом: проведение одной или нескольких операций и анестезий; широкое использование инвазивных лечебных и диагностических методик, что повышает риск экзогенного инфицирования; наличие интраабдоминального очага инфекции с клиническими признаками абдоминального сепсиса; высокая частота

развития синдрома кишечной недостаточности, приводящего к транслокации патогенных бактерий из ЖКТ и способствующего эндогенному инфицированию легких; нередкое развитие острого респираторного дистресс-синдрома как неспецифической реакции легких на многообразные патологические воздействия; применение антибиотиков с первых суток у подавляющего большинства пациентов; возможность развития в послеоперационном периоде различных осложнений, которые не наблюдаются в других группах пациентов. Развитие пневмонии у этой категории пациентов значительно ухудшает течение сепсиса и утяжеляет прогноз заболевания [21].

Резюмируя вышесказанное, следует отметить, что вентилятор-ассоциированная пневмония у хирургических пациентов имеет свои особенности: [253]

- раннее развитие (в первые 3-5 сутки после оперативного вмешательства)
- многофакторное инфицирование
- трудности нозологического и дифференциального диагноза
- сложности назначения эмпирической антибактериальной терапии

Поскольку частота ВАП у больных с гнойными очагами в брюшной полости достигает 65%; причины высокой частоты развития ВАП у больных с абдоминальным сепсисом:

- 1) высокая частота тяжёлых форм ОРДС
- 2) длительная ИВЛ, повторные операции, анестезии
- 3) синдром интестинальной недостаточности
- 4) гематогенный и лимфогенный пути инфицирования из брюшной полости.

Поэтому профилактика септических осложнений - абдоминальных и экстраабдоминальных - имеет одно из важнейших значений в проблеме абдоминального сепсиса [3].

1.4. Профилактика вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Профилактика нозокомиальной пневмонии направлена на прерывании механизмов передачи инфекции и предупреждение эндогенного инфицирования [129,277]. Она может быть эффективной, если проводится в рамках общей системы инфекционного контроля, охватывающей все элементы лечебно-диагностического процесса [161,198,254].

ВАП как главная причина инфекции в ОРИТ заканчивается высокой заболеваемостью, летальностью и затратами системы здравоохранения. Многократные факторы риска развития ВАП вовлекают сложные факторы самого пациента (неизменяемые факторы) и факторы независимые от пациента, которые требуют нескольких различных типов стратегий профилактики [117,121]. Усилия по профилактике должны сосредоточиться на сокращении бактериальной колонизации и ограничения аспирации, необоснованной АБТ и использования инвазивных агрессивных устройств [32]. Хотя множество протоколов по профилактике доступны, они длинные, часто игнорируются, и не всегда осуществимы. Протоколы и рекомендательные письма, направленные на снижения риска колонизации флоры и развития инфекционного процесса должны быть расположены по приоритетам.

Клиницисты (врачи и медсестры) должны знать о факторах риска развития ВАП [32,101]. Контроль источников нозокомиальных патогенов и предупреждение передачи инфекции от пациента пациенту и от медперсонала пациенту [32,132,171,239,277].

Основные направления профилактики - **рекомендации НІСРАС (Hospital Infection Control Practices Advisory Committee):**

- Обучение персонала
- Эпидемиологический контроль
- Прерывание механизмов передачи инфекции

- Предупреждение переноса бактерий персоналом
- Ограничение использования лекарственных средств, способствующих повышению риска эндогенного инфицирования.

Рекомендации РАСХИ/Российская Ассоциация специалистов по Хирургическим Инфекциям (2004г): включают борьбу с эндогенным и экзогенным инфицированием.

Борьба с эндогенным инфицированием:

Предотвращение микробной колонизации ротоглотки, кишечника и кожи. Принимая во внимание микроаспирацию как основной путь проникновения микроорганизмов в респираторный тракт в профилактике ВАП имеют значения меры, направленные на снижение риска микроаспирации: [78] - оротрахеальная интубация трахеи [129,171,198,277]; подъем головного конца кровати на 30-45С, использование функциональных кроватей (категория доказательности А) [126,132]; отказ от неинвазивной респираторной поддержки при ОРДС (категория доказательности В); максимально ранняя активизация пациента; отказ от тотальной седации и миорелаксации (категория доказательности А); стимуляция кашля [129,171,198]; отказ от зондового кормления при парезе ЖКТ (категория доказательности А), контроль за правильным положением зонда перед каждым кормлением; максимально раннего удаления всех трубок, катетеров, зондов, трахеостомической канюли немедленно по устранению клинических показаний для их использования (категория доказательности А) [171,277]; правильное и своевременное удаление секрета из подъязычной и надманжеточной области; с этой целью рекомендуют использовать 0,12% р-р хлоргексидина глюконата; (категория доказательности В); избегать повторных эндотрахеальных и назотрахеальных интубаций (категория В), предотвращать спонтанную экстубацию, перед экстубацией проводить санацию надманжеточного пространства (категория А).

Борьба с экзогенным инфицированием включает:

- гигиена рук медицинского персонала (мероприятия по совершенствованию гигиены рук должны быть неотъемлемой частью программы инфекционного контроля в лечебно-профилактическом учреждении) [269], (категория доказательности А). В США существует «Директива гигиены рук».

- правильный уход за трахеостомой: выполнять процедуру и замену трахеостомической трубки только в стерильных условиях (категория А).

- уход за дыхательной аппаратурой, правильная её эксплуатация, стерилизация и дезинфекция (категория А, В) [19,50].

- использование бактериальных фильтров-тепловлагообменников, смена которых должна проводиться каждые 24 часа (категория С).

- только однократное использование всех трубок, зондов, катетеров [277].

- санация дыхательных путей – правильная, безопасная и своевременная согласно протоколу: использование стерильных катетеров однократного применения (категория А), для лаважа использовать стерильные растворы, процедуру проводить в стерильных либо одноразовых перчатках (категория доказательности С).

Пациенты, находящиеся на ИВЛ имеют самый высокий риск развития пневмонии. Одна из рекомендаций относительно профилактики пневмоний является санация дыхательных путей.

В норме секрет дыхательных путей отхаркивается или глотается. Потеря контроля над дыхательными путями, увеличение продукции секрета, неадекватный кашель, патология лёгких, которая приводит к сгущению секрета, могут приводить к скоплению и задержки мокроты. Нарушения сознания, эндотрахеальная или трахеостомическая трубки нарушают эффективность кашля.

Под санацией подразумевают механическую аспирацию материала из носа, рта, гортаноглотки, трахеи, главных бронхов. Эта процедура требуется для удаления слюны, легочного секрета, крови, рвотных масс, (выполняется только в стерильных или чистых одноразовых перчатках, согласно рекомендациям РАСХИ), часто является ключевым моментом в обеспечении вентиляции и оксигенации.

Санация осуществляется путём создания вакуума через специальный катетер; может выполняться совместно с физиотерапевтическими процедурами, бронхиальным дренажом, перкуссией, стимуляцией кашля. Секрет должен быть мобилизован из периферических бронхов в трахею и главные бронхи для того, чтобы санация была эффективной.

Несмотря на кажущуюся безопасность процедуры, трахеальная аспирация может быть очень некомфортной и потенциально опасной для больного. Много побочных эффектов связаны с артериальной десатурацией. Снижение $SpO_2 < 90\%$ потенциально опасно; однако нет абсолютных противопоказаний к проведению санации, если недостаточная проходимость дыхательных путей может привести к ухудшению состояния.

Все системы для санации – строго индивидуальны у каждого пациента - требуют источника вакуума с регулятором, банку-ловушку, трубки и катетер. Стандартные катетеры ранжируются по размерам и строению дистального конца. Большинство авторов рекомендуют использовать катетер, диаметр которого составляет не более половины диаметра искусственных дыхательных путей; большой диаметр увеличивает риск развития ателектазов и гипоксии. Существуют катетеры с прямым либо изогнутым концом, это облегчает вхождение в левый главный бронх.

Очень важна при санации техника манипуляции: травма может произойти, когда слизистая трахеи инвагинируется в отверстие в конце или сбоку катетера, вызывая отек слизистой и даже лёгочное кровотечение. Риски свойственны любой санации - гипоксемия (десатурация). Причины

гипоксемии при открытой санации связаны со многими факторами, включающими прерывание механической вентиляции, потерей ПДКВ; кашлем, бронхоспазмом, которые ведут к увеличению внутричерепного давления; аритмии-брадикардии и даже тахикардии могут произойти из-за десатурации (влияние *n.vagus*).

В связи с этим изобретены закрытые аспирационные системы (ЗАС), где с помощью адаптера санационный катетер (системы Мюлли) вводится в дыхательные пути без разгерметизации контура и прекращения ИВЛ. Закрытая аспирационная система позволяет пациентам поддерживать вентиляцию и кислородонасыщение в течение всего периода санации дыхательных путей. При использовании ЗАС [180,312,321] снижен риск развития гипоксии, травмы слизистой трахеи (пронумерованный катетер), остановки сердечной деятельности (ввиду меньшего количества дисаритмий), лёгочного ателектазирования, бронхоконстрикции, бронхоспазма, экзогенного инфицирования дыхательных путей (ввиду замкнутости контура). Это особенно важно при длительной ИВЛ, тяжелых формах ОРДС с критическим газообменом [186,256,262,279].

Имеется исследование, в котором проводилось сравнение газового состава крови во время и после различных типах санаций. Гипоксемия и умеренная гиперкапния в течении 15 минут наблюдалась при открытом типе санации, чего не отмечалось при закрытой системе, что говорит в пользу использования ЗАС. Однако в работе нет указаний на сравнимость групп между собой, тяжесть состояния пациентов, степень дыхательной недостаточности [256].

Снижение инфекционных осложнений при длительной ИВЛ (трахеобронхитов, пневмонии и, следовательно, летальности) является перспективным направлением исследований.

Большинство современных работ направлено на оценку эффективности ЗАС с позиций вероятности снижения частоты

инфицирования нижних дыхательных путей (НДП), сроков ИВЛ, летальности в ОРИТ, а также стоимости ЗАС по сравнению с открытыми одноразовыми санационными системами (ОАС). О положительной роли ЗАС, снижения частоты ВАП и снижения летальности сообщают ряд статей [19,63,65,77,155,279,320]. Национальные рекомендации 2009 года (РАСХИ) сообщают о высоком уровне использования ЗАС в профилактике пневмонии (уровень рекомендации В).

Однако, не все специалисты доказывают положительную роль закрытых систем санации трахео-бронхиального дерева (ТБД) для профилактики пневмонии при проведении ИВЛ [89,196,200,201,254,268]. Проведенные мета-анализы в 2006 [96] и 2007 [157] годах также не доказали, что ЗАС играют роль в профилактике ВАП, трахеобронхитов и летальности. L. Lorente и соавт. не обнаружили различия в частоте ВАП при использовании ЗАС по сравнению с открытой аспирацией – 13,8% vs 14,3% [201,203].

Вероятно, они могли быть обусловлены различием между исследуемыми популяциями, которое заключалось в преобладании плановых кардиохирургических больных, меньшем общем индексе тяжести состояния APACHE-II – 14,4 балла у испанских коллег. Пациенты с сепсисом в частности составляли только 6% от всех включённых в разработку. Авторы не показывают среднюю длительность ИВЛ, но, судя по характеру нозологии, она должна быть меньшей, а поскольку частота развития ВАП помимо тяжести состояния тесно коррелирует с длительностью проведения ИВЛ, то представляется, что и риск её возникновения должен снижаться.

При невысоком риске развития пневмонии в ходе проведения ИВЛ, обнаружить преимущество того или иного профилактического подхода сложнее. Кроме того, ничего не сообщается об используемых других профилактических мерах. Не ясно насколько был унифицирован общий

протокол профилактики в рамках выполненной работы и международных Ассоциаций специалистов. Также следует учитывать отличия микробного пейзажа в ОРИТ различного профиля (терапевтического, хирургического, травматологического). Большинство работ посвященных ЗАС включают пациентов неврологического, нейрохирургического, кардиохирургического или смешанного профиля [273].

В настоящее время продолжены дискуссии относительно кратности замены ЗАС, что, в свою очередь, влияет на стоимость лечения пациентов. Высокую стоимость при отсутствии других выгод показала работа M. Kollef еще в 1997 году [166]. Не известные сроки замены ЗАС указаны в рекомендациях РАСХИ [11]. Рекомендуемые сроки смены систем колеблются от 24 часов до 7 суток (еженедельно) [19,77,118,202,266].

В литературных данных последних лет нет единого мнения в отношении ЗАС для профилактики ВАП. Анализ существующих работ указывает на необходимость дополнительного набора данных оценивающих преимущества закрытой системы с точки зрения профилактики ВАП у пациентов с высоким риском осложнений, однородной популяцией; остаётся неясной оптимальная кратность её замены, соотношение цена - эффективность, влияние на этиологическую структуру возбудителей госпитальных инфекций в ОРИТ, это особенно важно ввиду быстро прогрессирующей устойчивости Г- бактерии в ОРИТ к антибактериальным препаратам всех классов.

По литературным данным не ясна роль трахеостомии для профилактики пневмонии.

Операция трахеостомии (ТС) выполняется у 3-14 % пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а её частота, прежде всего, определяется особенностями нозологии госпитализируемых больных и

удельным весом пациентов, требующих проведения искусственной респираторной поддержки, а также внутренним протоколом [81,115,243].

Считается, что ТС показана при проведении длительной ИВЛ, проблемах, связанных с отлучением от респиратора, и обеспечением адекватной санации верхних дыхательных путей (ВДП). При осуществлении ИВЛ через трахеостомическую канюлю по сравнению с оротрахеальной интубацией создаются более комфортные условия для адаптации к респиратору, снижается потребность в седации, а значит и реализации возможности их ранней активизации, восстановления глотания и самостоятельного приёма пищи. Немаловажно, что исключается риск травматизации голосовых связок, а канюля более легко и безопасно заменяется, чем эндотрахеальная трубка [15,119,152,212,299].

J.L. Rodriguez и соавт. сообщают, что ранняя процедура трахеотомии сокращает длительность ИВЛ и нахождения в стационаре по сравнению с трансларингеальной интубацией, а общее количество осложнений не превышало 4% [293]. M.G. Moller при ретроспективном анализе ранней ТС в сравнении с отсроченной (после 7 суток непрерывной ИВЛ) отметил, что частота вентилятор - ассоциированной пневмонии (ВАП) выше во 2 группе (42,3% vs 27,2%), наряду с необходимостью проведения более продолжительной ИВЛ [218].

Напротив, M. Kollef и соавт., включившие в исследование 521 пациента (без уточнения нозологии), требовавших ИВЛ более 12 часов и сравнившие пациентов с ТС и тех кому вентиляция проводилась без её выполнения обратили внимание на увеличение сроков пребывания в ОРИТ и госпитале у трахеотомированных больных. Однако, 30-дневная выживаемость в этой группе пациентов была значительно выше, чем у лиц без ТС [163]. Следует отметить, что в данной работе не были чётко определены сроки выполнения ТС. Позднее эти же авторы при разделении пациентов на 2 группы («ранняя» и «поздняя» ТС, где «ранняя»

определялась до 10 суток ИВЛ) сделали заключение о преимуществах ранней ТС, основываясь на сроках пребывания в ОРИТ и более низкой стоимости лечения [54].

Об улучшении клинических результатов при выполнении ранней ТС – снижении частоты ВАП и риска смерти - сообщали ещё ряд авторов [102,231,293,299].

Между тем, далеко не все исследователи, рекомендуя выполнение ранней ТС (как правило, в течении первой недели), установили факт снижения инфекционных осложнений со стороны НДП [22,81,87,127,203,246,289]. Существует научная работа, повествующая о преимуществах трахеостомии, выполненной после 11 суток ИВЛ [103]. Более того, J.Griffiths, включивший в мета-анализ 406 пациентов из 5 исследований, обнаружил, что ТС, выполненная в первые 7 суток ИВЛ, не влияет на летальность и частоту развития ВАП [127].

В другом мета - анализе, посвященном чрескожной дилатационной ТС также не отмечено влияния ранней ТС на летальность (кроме группы с тяжелым исходным статусом – APACHE-II более 25 баллов), а также на частоту развития пневмонии [246].

Более того, внедрение в клиническую практику интеллектуальных респираторов, надёжных увлажнителей, закрытых аспирационных систем, эндотрахеальных трубок с манжетами низкого давления и совершенствование методов санации полости рта и гортаноглотки, совершенствование инфекционного контроля в условиях роста числа посттрахеостомических осложнений послужили побудительным мотивом для максимального сужения показаний к выполнению ТС [127,203].

Отсутствие единой позиции в отношении показаний и сроков выполнения ТС [255] при ИВЛ связано со значительной гетерогенностью популяции больных, госпитализируемых в ОРИТ. Включённые в исследования пациенты различались по основной нозологии, тяжести

исходного состояния, возрасту, сопутствующей патологии и факторам риска инфекционных осложнений со стороны НДП. Влияние на частоту развития последних могли оказывать сложности диагностики ВАП и использование различных подходов к проведению её профилактики, равно как протоколов седации и отлучения от респиратора [300].

В официальных международных и национальных согласительных документах посвященных профилактике ВАП не сформулированы рекомендации по срокам выполнения ТС для отдельных категорий критических больных [16,28,114,129,130,212].

В целом, представляется неправомерным объединение для анализа в одну группу пациентов с ХОБЛ, политравмой, нейрохирургических больных в силу различного генеза острой дыхательной недостаточности (ОДН) так и применяемого подхода к их лечению, а для производства обоснованного заключения о оптимальных сроках выполнения ТС необходима более строгая стратификация пациентов, включаемых в исследование [171].

Изучение факторов риска ВАП является базисом для разработок системы профилактики данной нозокомиальной инфекции.

Сегодня имеется достаточное количество клинических исследований, касающихся эпидемиологии ВАП, на основании результатов которых раскрыты факторы риска и предложены алгоритмы превентивных действий. Но, подводя итоги их использования, можно констатировать, что сравнительные клинические исследования касаются, в основном, какого-то одного профилактического направления. Лишь немногие исследователи касаются влияния систем, объединяющих целый ряд профилактических направлений с целью снижения ВАП.

Таким образом, анализ литературных данных, включающие отдельные исследования по данной теме, многоцентровые исследования,

мета-анализы, протоколы и т.д., свидетельствует о неоднозначной оценке роли различных факторов и причин развития инфекций нижних дыхательных путей, диагностики, а также мер и путей профилактики пневмонии у пациентов находящихся на ИВЛ более 48 часов. Остаются ряд нерешенных, дискуссионных и неизученных проблем в отношении пациентов с риском развития ВАП в современном ОРИТ: [257]

1. нет четких статистических данных о частоте развития ВАП у пациентов с абдоминальным сепсисом; не выделены факторы, повышающие риск развития пневмонии, а также факторы-детерминанты летального исхода у этой категории пациентов [82,105,174,220,237,289,292,304].

2. отсутствуют работы по изучению ВАП при абдоминальном сепсисе, нет однозначного заключения о существовании атрибутивной летальности при развитии ВАП. Это связано с особенностями пациентов ОРИТ, которые нуждаются в ИВЛ и существования других факторов риска неблагоприятного исхода, связанных с основным процессом и прогрессирования СПОН [82,289,292,321].

3. по настоящий момент времени не решена проблема микроаспирации у тяжелых пациентов ОРИТ (при выполнении всех рекомендаций – риск остаётся высоким) [111,139].

4. диагностика ВАП является одним из наиболее спорных вопросов: лихорадка, лейкоцитоз и наличие инфильтратов в лёгких, которые являются признаками пневмонии у практически здоровых пациентов без сопутствующей патологии, могут иметь другой патогенетический механизм развития у интубированных пациентов и быть связаны с отёком лёгких, ателектазами, плевритом или острым респираторным дистресс-синдромом. Отсутствуют четкие представления о диагностической значимости различных методов выявления пневмонии, не разработан алгоритм диагностического поиска у больных с подозрением на вентилятор-ассоциированную пневмонию.

5. к инвазивным методам получения неконтаминированного материала для микробиологической диагностики ВАП относят «защищённый» бронхоальвеолярный лаваж, «защищённые» щётки; эти методы повышают точность диагностики инфекции (но не сроков постановки диагноза), но широко в клиническую практику не внедрены. Противоречие при клинической диагностике ВАП в основном включает роль критериев в оценке подозрения пневмонии [208,275,277]. Принимая во внимание, что некоторые авторы защитили подход, полагающийся строго на результаты агрессивного бронхоскопического диагностического тестирования [182,258,272], другие настояли на подходе, который держит клинические и микробиологические критерии в балансе, и начинают АБТ даже при подозрении на пневмонии [29]. Первый подход основан на том, что диагностическая точность клинических критериев неприемлемо низка, приводя к ненужному лечению АБ, увеличенному риску развития мультирезистентных микроорганизмов, и, таким образом, к увеличенной заболеваемости, смертности, и затратам; Наоборот, противоположное положение требовало: 1) то, что ограниченная диагностическая точность не обесценивает информацию, полученную из клинической оценки; и 2) что, согласно большому количеству данных, полученному из нескольких исследований, используя строго независимые данные, агрессивного и неагрессивные микробиологического тестирования также связаны с ложно-отрицательными и ложно - положительными результатами на 30 - 40 % [29]. Использование адекватных современных методов диагностики позволит уменьшить частоту нерационального применения антимикробных препаратов, каждая диагностическая методика применима, и зависит от местных возможностей [129].

6. в литературе нет однозначных сроков выполнения трахеостомии, методики (верхняя, нижняя, чрезкожная пункционная); влияние

трахеостомии на частоту возникновения или профилактики ранней ВАП у пациентов хирургического профиля.

7. есть указания в научных работах на снижение частоты пневмоний при применении орофарингеальной и трахеальной деконтаминации с помощью гипохлорида натрия, р-ра хлоргексидина [36,78,141,298,221,251,317], но большинство авторов едины во мнении, что никакие антибактериальные агенты, вводимые в эндотрахеальную или трахеотомическую трубку не влияют на частоту пневмонии.

8. нет однозначного ответа на вопрос о роли в профилактике пневмонии при использовании антисептически-пропитанных эндотрахеальных трубок (например, серебром), влияние на частоту ВАП и летальность [38,235], но последние исследования доказывают снижение частоты пневмонии при использовании импригнированным серебром трубок [167,288].

9. отсутствие единой позиции у intensivистов в отношении необходимости назначения антибиотиков с целью профилактики инфекций нижних дыхательных путей [7,16,44,47,58,236,313]. Проведение превентивного лечения ВАП осуждается большинством специалистов ввиду роста уровня антибиотикорезистентности и повышения риска суперинфицирования мультирезистентными штаммами бактерий и грибами рода *Candida* [190].

10. дискуссионным у клиницистов и фармакологов сохраняются положения в отношении селективной деконтаминации кишечника (СДК). В течение многих лет проводилось изучение эффективности СДК. В исследованиях с целью элиминации из ЖКТ всех потенциально патогенных микробов использовались препараты с низкой системной биодоступностью, часто добавлением системного антибиотика. Теоритически, стерилизация всех эндогенных резервуаров бактерий позволяет предотвратить развитие инфекции. СДК не рекомендуется проводить пациентам с нехирургической

патологией. В стационарах с высокой распространённостью MRSA использование СДК вносит дополнительный вклад в селективное давление антибиотиков на микроорганизмы. Несмотря на многочисленные данные клинических исследований по рутинному применению СДК невозможно дать однозначный ответ [42,66,79,176,190,261,306]. Селективная деконтаминация кишечника может быть показана определённым группам больных: пациенты с политравмой, изолированной черепно-мозговой травмой, абдоминальным сепсисом, онкологическими заболеваниями, перенёвшие трансплантацию печени, с оценкой по APACHE-11 20–29 баллов (уровень рекомендаций В) [11,232]. Для окончательного решения вопроса о целесообразности применения СДК необходимо оценить эффективность антибиотиков, входящих в режимы СДК, сравнить целесообразность перорального и системного приёма, а также изучить возможные отдалённые последствия использования СДК с точки зрения развития антибиотикорезистентности [214, 170,146,223,191].

11. нет полноценного анализа эффективности и обоснования целесообразности применения неантибактериальных препаратов при лечении НП с позиции доказательной медицины (влияние на частоту и распространённость пневмонии, лекарственная нагрузка на пациента, это влияет в конечном счете на стоимость ведения пациентов с ВАП): а) 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 у пациентов при ИВЛ [11]. Для предотвращения развития стрессовых язв и желудочного кровотечения (у хирургических пациентов риск ЖКК выше) больным с показано назначение H₂-блокаторов [68,189] (уровень рекомендаций А) или ингибиторов протонной помпы (уровень рекомендаций В). Эффект профилактической антистрессовой терапии более выражен у наиболее

тяжёлых больных [281]. Преимущество профилактики стрессовых язв должно быть взвешено против потенциального эффекта препаратов на рН желудка, предрасполагающего к развитию ВАП [6]. В настоящее время не получено данных о роли энтерального питания в профилактике стрессовых язв [39,95,301].

б) Внутривенные иммуноглобулины. Три недавно выполненных метаанализа показали, что поликлональные внутривенные иммуноглобулины повышают выживаемость больных с тяжёлым сепсисом и септическим шоком [278]. 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 [178,181,278]. Таким образом, применение внутривенного иммуноглобулина может быть рекомендовано больным пневмонией с тяжёлым сепсисом и септическим шоком (уровень рекомендаций А).

с) Глюкокортикостероиды (ГКС). Внутривенное назначение гидрокортизона показано больным с септическим шоком, которые не отвечают на инфузионную терапию и терапию вазопрессорами (уровень рекомендаций В) [61]. Данные о роли ГКС у больных НП практически нет. На основании имеющихся данных нет оснований рекомендовать назначение ГКС больным НП (уровень рекомендаций С) при отсутствии признаков рефрактерного септического шока.

д) применение протеина С (зигрис) при тяжёлом сепсисе доказано снижает летальность [184,217], но роль зигриса при тяжёлых нозокомиальных пневмониях остается дискуссионным.

12. не ясна роль неинвазивной ИВЛ в отношении пневмонии. Неинвазивная вентиляция через нос или лицевую маску, как показывали, была эффективной альтернативой в пациентах с кардиогенным отеком легких и ХОБЛ [53]. Есть ряд научных работ, указывающих на возможность терапии нозокомиальной пневмонии с помощью неинвазивной вентиляции [113,194,195]. Хирургическим пациентам периодически требуются

повторные оперативные вмешательства, длительные анестезии с использованием миорелаксантов, поэтому неинвазивная ИВЛ может использоваться только для отлучения от аппарата ИВЛ [124]. При развитии пневмонии, осложненной ОРДС [112] с прогрессирующей гипоксемией на фоне абдоминального сепсиса неинвазивная ИВЛ неэффективна и жизнеопасна [27,28]

13. нет однозначного ответа о влиянии стартовой терапии АБТ хирургического очага на развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии в рамках полиорганной недостаточности [263]. Следует учитывать, что стартовая терапия антибиотиками широкого спектра действия и карбапенемами приводит к селекции микроорганизмов, формированию и росту панрезистентных штаммов и неблагоприятной эпидемиологической ситуации, и, как следствие, суперинфицированию [76,315]. При этом - своевременное назначение эффективных антибактериальных препаратов – важнейшее условие успешного излечения ВАП. В то же время, ретроспективный анализ показал, что до 40% всех схем антибактериальной терапии, первоначально назначаемых пациентам с ВАП в качестве эмпирического лечения, оказываются неадекватными. Летальность пациентов, получающих неадекватную антибиотикотерапию, возрастает в 2-3 раза [5,90,94,282].

Трудности и неудовлетворительные результаты лечения ВАП у хирургических больных обусловлены целым рядом факторов. Во-первых, хирургические пациенты с вентилятор-ассоциированной пневмонией составляют группу наиболее тяжелых больных в ОРИТ. Характер основного заболевания, а также его многочисленные осложнения, не позволяют ожидать у этих пациентов летальности ниже 25–50% даже при условии адекватной антибактериальной терапии. Во-вторых, у пациентов, которым проводят искусственную вентиляцию, затруднены диагностика и,

следовательно, своевременное начало этиотропного лечения нозокомиальной пневмонии. В-третьих, возбудители ВАП в подавляющем большинстве случаев являются представителями госпитальной полирезистентной микрофлоры. В ряде случаев приходится наблюдать развитие резистентности в процессе лечения. Пневмония часто вызывается ассоциацией микроорганизмов. В-четвертых, у пациентов в ОИТ хирургического профиля обычно развивается на фоне применения тех или иных антибиотиков, что диктует необходимость смены режима антибиотикотерапии. В-пятых, у большинства хирургических больных с ВАП имеются альтернативные (т.е. экстрапульмональные) очаги инфекции. Успешное лечение пневмонии невозможно без адекватной санации последних.

Много споров остаются относительно эпидемиологии, диагноза, прогноза и терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии. Чтобы ответить на эти трудные вопросы, лучше понимать суть проблемы необходимы точные знания развития ВАП на местном и клеточном уровне, а также различия между колонизацией и инфекцией. Это будет важно относительно прогноза, стоимости лечения и своевременных превентивных мер.

В отличие от предшествующих исследований по проблеме ВАП мы живём и работаем в эпоху множественной устойчивости возбудителей, это качественно новая ситуация, которая присуща в первую очередь России. Поэтому, несмотря на успехи, достигнутые реаниматологией за последние десятилетия, распространённость ВАП, рост устойчивости возбудителей и затрат на лечение, а также летальность сохраняются высокими, в связи с этим необходимо дальнейшее углубленное изучение этой проблемы.

Глава 2. Материалы и методы исследования.

2.1 Клиническая характеристика больных.

Материалом настоящей работы являются результаты собственных исследований, проведенных в период с 2004-2009 г. на базе ОРИТ № 1 МУ ГКБ № 40 г. Екатеринбурга.

Дизайн: проспективное, продольное, когортное исследование.

В исследование были включены пациенты с наличием инфекционного очага в брюшной полости в сочетании с синдромом системной воспалительной реакции (ССВО) и острой дыхательной недостаточностью, потребовавшей проведение пролонгированной ИВЛ длительностью от 48 часов и более.

Согласно современным представлениям, абдоминальный сепсис является системной реакцией организма в ответ на развитие деструктивного (воспалительного) и инфекционного процесса в органах с различной локализацией очага в брюшной полости и/или забрюшинном пространстве [3].

Таким образом, с позиций классификации сепсиса ACCP\SCCM, принятой РАСХИ пациенты, вошедшие в разработку, относились к категории тяжёлого сепсиса (сепсис с органной дисфункцией).

Всего по данным критериям в исследование включено 96 больных, поступивших после первичной хирургической санации инфекционного очага в брюшной полости для проведения интенсивной терапии в отделение реанимации.

Возраст обследованных больных колебался от 18 до 89 ($51,27 \pm 17,12$).

Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1

Распределение пациентов с абдоминальным сепсисом по возрасту.

| Возраст | Число мужчин | Число Женщин | n | % |
|--------------|--------------|--------------|----|------|
| 18-29 лет | 3 | 6 | 9 | 9,3 |
| 30-39 лет | 6 | 6 | 12 | 12,5 |
| 40-49 лет | 12 | 4 | 16 | 16,6 |
| 50-59 лет | 9 | 13 | 22 | 22,9 |
| более 60 лет | 24 | 13 | 37 | 38,5 |
| Всего | 54 | 42 | 96 | 100 |

Из данных табл.2.1.1 очевидно преобладание среди включенных больных лиц старшей возрастной группы. Так на долю пациентов более 60 лет приходилось 38,5%, в то время как доля пациентов возрастного диапазона 18 – 39 лет составляла только 21,8%. При анализе распределение пациентов по половому признаку отмечена зависимость от возраста. Преобладание женщин наблюдалось в возрасте до 40 лет и, наоборот, доминирование мужчин после 60 лет.

Причиной абдоминального сепсиса служили перфорация кишечника и желудка, воспалительные заболевания органов брюшной полости, деструктивные формы острого панкреатита, мезентериальный тромбоз и др. Более подробно нозологическая структура абдоминального сепсиса отображена в таблице 2.1.2.

Согласно представленным данным ведущей причиной АС служили перфорации желудка и кишечника, которые в сумме составляли 43,7%.

Второе место принадлежало деструктивному панкреатиту, осложнённого развитием перитонита или забрюшинной флегмоны.

Таблица 2.1.2

Нозологическая структура абдоминального сепсиса.

| Нозология | N | % |
|--|----|------|
| Перфоративная язва желудка или ДПК | 17 | 17,7 |
| Деструктивный панкреатит, осложнённый развитием забрюшинной флегмоны | 25 | 26,1 |
| Перфорация опухоли толстой кишки | 15 | 15,6 |
| Ущемлённая грыжа с интеной и перфорацией кишечника | 9 | 9,3 |
| Острая спаечная кишечная непроходимость | 7 | 7,2 |
| Острый деструктивный аппендицит | 5 | 5,2 |
| Острый деструктивный Холецистит | 2 | 2 |
| Закрытая травма брюшной полости | 2 | 2 |
| Мезентериальный тромбоз | 3 | 2 |
| Острые язвы тонкой кишки с перфорацией | 10 | 10,4 |
| Некроз миоматозного узла | 1 | 1,04 |
| Итого | 96 | 100 |

Подавляющее большинство пациентов с тяжёлым абдоминальным сепсисом имели существенную сопутствующую патологию (90 из 96

человек), среди которой преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы.

Структура сопутствующей патологии сведена в таблицу 2.1.3.

Таблица 2.1.3.

Структура сопутствующей патологии.

| Сопутствующая патология | N | % |
|--------------------------------|----|------|
| Ожирение 2-й и более степени | 19 | 19,7 |
| Сахарный диабет | 15 | 15,6 |
| ИБС | 25 | 25,9 |
| Артериальная гипертония | 49 | 51 |
| Клапанная болезнь сердца | 2 | 2 |
| Туберкулез легких | 1 | 1 |
| Хронический алкоголизм | 7 | 7,2 |
| Цирроз печени (класс В и выше) | 1 | 1 |
| Системная красная волчанка | 1 | 1 |
| Болезнь Паркинсона | 1 | 1 |
| ХОБЛ | 12 | 12,5 |

Все больные, включенные в исследование, относились к категории тяжелых и крайне тяжелых больных с признаками органной недостаточности.

Средняя тяжесть органо-системной дисфункции по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) - $4,7 \pm 3,0$ балла [134].

Распределение больных с позиций общей тяжести состояния в первые сутки поступления по прогностической шкале АРАСНЕ-II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) представлено в таблице 2.1.4.

Обращает внимание, что у 64% пациентов данный индекс тяжести состояния превышал 15 баллов, что свидетельствовало о высоком риске смерти. Пациенты с баллом по шкале АРАСНЕ-II более 30 не были включены в исследование в виду прогнозируемой летальности – 80-85% в первые-вторые сутки от начала заболевания, до развития нозокомиальных инфекционных осложнений.

Таблица 2.1.4.

Тяжесть состояния пациентов по шкале АРАСНЕ - II.

| АРАСНЕ-II (балл) | N | % |
|------------------|----|------|
| до 15 баллов | 35 | 36 |
| 15-19 баллов | 25 | 26 |
| 20-25 баллов | 19 | 19,7 |
| более 25 баллов | 17 | 17,7 |

2.2 Стратегия интенсивной терапии, хирургическая тактика и методы профилактики развития пневмонии.

В раннем послеоперационном периоде показанием для продленной искусственной вентиляции лёгких служило наличие острой дыхательной недостаточности в сочетании или без проявлений другой органной дисфункции. Пролонгированная ИВЛ осуществлялась аппаратами («РВ-

7200, 760, 840) с возможностью использования современных режимов вентиляции.

Стратегия респираторной поддержки заключалась в использовании режима протективной ИВЛ при наличии синдрома острого повреждения легких (СОЛП) и ОРДС.

Выбор схемы антибактериальной терапии, объём и содержание интенсивной терапии, проводимой в РАО соответствовали национальным Рекомендациям (2004) [18] и междисциплинарным Рекомендациям Surviving Sepsis Campaign [83,84].

Используемый протокол интенсивной терапии включал в себя следующие принципы:

1. диагностика и санация первичного очага инфекции (хирургический дебрайтмент);

2. коррекция волемии с использованием коллоидных и кристаллоидных растворов; инфузионно-трансфузионная терапия препаратами крови, СЗП, р-ров альбумина по показаниям;

3. респираторная поддержка по протоколу ARDS Network [25];

4. седация и обезболивание препаратами (бензодиазепины, тиопентал натрия, кетамин, ГОМК, морфин, фентанил, промедол) осуществлялась в постоянной инфузии или болюсно по потребности;

5. по возможности ранний уход от миорелаксантов, которые назначались как компонент анестезиологического пособия (у пациентов с ралопаротомиями или этапной санацией брюшной полости);

6. нутритивная поддержка с максимально ранних сроков и оценкой уровня катаболизма; энтеральное питание осуществлялось через назогастральный или назоинтестинальный зонды при отсутствии хирургических противопоказаний; парентеральное питание назначалось с соблюдением следующих принципов:

- 35 – 50 ккал/кг/24 час – фаза гиперметаболизма;
- Глюкоза - < 6 г/кг/24 час;
- Липиды - 0,5 - 1 г/кг/24 час;
- Белки - 1,2 – 2,0 г/кг/24 час;
- Энергетическая ценность 25-35 ккал/кг/сут;
- Электролиты - Na^+ , K^+ , Ca^{2+} соответственно балансным расчетам

и концентрации в плазме;

7. контроль гликемии и поддержание уровня глюкозы крови на уровне от 4,4- 8,3 ммоль с коррекцией в\венным введением инсулина;

8. применение H-2-блокаторов и ингибиторов протонной помпы для лечения и профилактики желудочно-кишечных кровотечений

9. заместительная почечная терапия по показаниям (гемодиализ, продленная вено-венозная фильтрация);

10. профилактика тромбоза глубоких вен голени (эластическая компрессия, назначения гепарина или низкомолекулярных гепаринов);

11. уход за трахеобронхиальным деревом осуществлялся:

-использование только одноразового расходного материала (энотрахеальные трубки, трахеостомические канюли, дыхательные контуры, бактериальные фильтры);

-при санации использовались стерильные или чистые одноразовые перчатки;

-при открытой санации ТБД использовались стерильные катетеры однократного применения;

-проводилась тщательная санация и удаление надманжеточного секрета с использованием водного раствора хлоргексидина;

-при санации ТБД использовался р-р NaCl 0,9%;

12. Принципы антибактериальной терапии:

-в\венные антибактериальные препараты назначались в течении 1 часа от момента диагностики АС; стартовая эмпирическая терапия (моно- или

комбинированная) осуществлялась АБ широкого спектра действия; деэскалационный принцип АБТ: смена стартовой антибактериальной терапии происходила ввиду клинической неэффективности или получения результатов о чувствительности микрофлоры, развития осложнений (аллергических реакций).

У части пациентов (36 пациентов из 96 - 37,5%) при развитии осложнений или изменений клинической ситуации проводились повторные (этапные) санации брюшной полости с последующим продолжением интенсивной терапии в ОРИТ. Показаниями для этапных санаций брюшной полости являлись продолженный распространенный перитонит, несостоятельность межкишечных анастомозов, деструкция поджелудочной железы с формированием гнойных очагов и секвестров; показаниями для релапаротомий являлись абсцедирование брюшной полости, внутрибрюшные кровотечения.

У всех 96 пациентов включенных в исследование при проведении интенсивной терапии соблюдались подходы к профилактике ВАП, которые соответствовали Национальным и международным Рекомендациям [7] касающиеся общих подходов профилактики ВАП:

- обучение персонала, контроль за работой среднего медицинского персонала;
- оротрахеальная интубация, трахеостомия по показаниям;
- угол наклона головного конца кровати – 30-40°С;
- тщательная санация области надманжеточного пространства;
- контроль за давлением в манжете эндотрахеальной трубки (трахеостомической): — 25–33 см вод.ст.;
- контроль за проведением энтерального питания;
- использования Н-2 или блокаторов протонной помпы для профилактики желудочно-кишечного кровотечения;

- использование бактериальных фильтров – теплообменников (смена через 24 часа);
- использование одноразового расходного материала;
- эпидемиологический контроль.

2.3 Характеристика методов исследования.

На момент поступления в ОРИТ и в динамике общая тяжесть состояния больных оценивалась по шкале APACHE-II, а наличие органно-системной дисфункции и её тяжесть по шкале SOFA.

Тяжесть лёгочного повреждения определялась по унифицированной шкале Мюррея [Murray J.F., et al., 1988]: средний балл – $2,4 \pm 1,3$.

Перспективная прижизненная диагностика инфекций нижних дыхательных путей осуществлялась в соответствии с рекомендациями Центра по контролю заболеваемости (CDC) (США, 1988г), согласно которым констатация факта развития инфекции основывается по совокупности клинических, лабораторных, рентгенологических признаков. Диагноз гнойного трахеобронхита ассоциированного с ИВЛ (ВАТ) устанавливался на основании следующих признаков:

- гнойный характер мокроты
- температура более 38°C
- на рентгенограмме – усиление прикорневого рисунка, отсутствие свежих очаговых или инфильтративных теней
- необходимость более 14 раз с суток санации ТБД.

Диагноз вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) устанавливался на основании одновременного присутствия клинических, лабораторных и рентгенологических критериев:

1) клинические:

- гнойный характер мокроты
- лихорадка более 38 °С или гипотермия < 36 °С

2) лабораторные:

- лейкоцитоз $> 11 \times 10^9/\text{л}$
- лейкопения $< 4 \times 10^9/\text{л}$
- п/я сдвиг $> 20\%$ или наличие юных форм

3) функциональные:

- коэффициент оксигенации (P/F) < 300

4) рентгенологические (переднее-задняя проекция):

- новые, прогрессирующие или персистирующие инфильтраты
- быстрая кавитация в инфильтрате.

Дополнительно для дифференциальной диагностики характера инфекций нижних дыхательных путей использовалась шкала CPIS (табл. 2.1.5.). Показано, что наличие 7 и более баллов подтверждает диагноз пневмонии [247].

Распространённость ВАП в отделении рассчитывали по следующей формуле, реализуемой в системе NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance): число ВАП $\times 1000/\text{общее количество дней ИВЛ в ОРИТ}$ [226].

Клиническим материалом для бактериологического исследования служили трахеобронхиальный аспират (ТБА) и кровь. Забор крови и мокроты производились на 3, 5, 7 и далее каждые 3 суток от начала ИВЛ.

Взятие крови выполнялось из 2-х периферических вен в объёме не менее 20 мл с последующим её помещением в специальные флаконы-контейнеры. Аспирация мокроты производилась с помощью специальных систем - TracheaSet .

Шкала CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score).

| Показатель | Значения | Баллы |
|---|------------------------------------|-------|
| Температура тела, С | 36,5 – 38,4 | =0 |
| | 38,5 – 38,9 | =1 |
| | <36,0 или >39,0 | =2 |
| Количество лейкоцитов $\times 10^9$ | 4,0-11,0 | =0 |
| | более 11,0 + наличие юных форм | =1 |
| Коэффициент оксигенации, P/F | более 240 или РДСВ | =0 |
| | менее 240 при отсутствии РДСВ | =1 |
| Бронхиальная секреция | необходимость санации менее 14 раз | =0 |
| | необходимость санации более 14 раз | =1 |
| | секреция гнойного характера | =1 |
| Инфильтраты лёгких по данным рентгенографии | отсутствуют | =0 |
| | диффузные | =1 |
| | локализованные инфильтраты | =2 |

Для видовой идентификации микроорганизмов использовали микробиологический анализатор Sceptor (Becton Dickinson, США). За диагностически значимый принимался титр - 10^5 КОЕ/мл и выше.

Определение чувствительности выделенных штаммов к антибактериальным препаратам проводили диско-диффузионным методом в соответствии со стандартами NCCLS.

Все бактериологические исследования проводилось в лаборатории микробиологии (зав. к.б.н. С.М. Розанова) клиничко-диагностического центра г. Екатеринбурга (Гл.врач проф.Я.Б. Бейкин).

Для контроля за состоянием основных гомеостатических параметров в процессе интенсивной терапии использовался комплекс инструментально-лабораторных методов, позволяющий контролировать течение СВР и динамику органно-системной дисфункции.

Всем пациентам проводился мониторинг ЭКГ, артериального давления, пульсовой оксиметрии и капнографии аппаратами МПР-6-03 «Тритон», «Puritan Bennet-4000», «Nihon-cohden 4013».

Для определения риска смерти при развитии ВАП была использована унифицированная бальная шкала PIRO (Predisposition Insult Response Organ Dysfunction), в которой стратифицированы были 3 уровня риска – средний (0-1 балл), высокий (2 балла) и очень высокий (3-4 балла). Шкала PIRO включает такие факторы, как хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ), сердечная недостаточность (ХСН), хроническая почечная недостаточность (ХПН), цирроз печени, терапия ГКС, бактериемия, признаки ССВО, шок, ОРДС (197).

В случае наступления летального исхода выполнялось патолого-анатомическое исследование с гистологическим анализом легочной ткани для посмертной диагностики ВАП (или отсутствия таковой). ВАП диагностировалась как уплотнение легочной ткани на уровне вторичных долек в сочетании с интенсивным накоплением полиморфноклеточных лейкоцитов, фибринозного экссудата и фрагментированных клеточных элементов внутри просвета альвеол. Под абсцессом легких понималась пневмония, ассоциированная с тканевым некрозом и грубым повреждением

легочного строения. В заключении обязательно определялась ведущая непосредственная причина смерти.

2.4. Статистическая обработка материала.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерной программы Excel для Windows XP, программы BIOSTAT и STATISTICA. Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа переменной (качественный, количественный). Для каждого показателя вычисляли среднее значение (M) и стандартное отклонение (δ). Анализ межгрупповых различий и различий на этапах исследования проводили с использованием t -критерия Стьюдента, критерия Манна-Уитни и χ^2 .

Для выявления факторов риска развития пневмонии и факторов риска смерти использовалось отношение шансов (ОШ) и ROC-анализ. Доверительные интервалы (ДИ) для отношения шансов рассчитывались по методам Armitage P. и Berry G., статистическая достоверность определялась при $p < 0,05$.

При проведении ROC-анализа рассчитывалась площадь под ROC-кривой (AUC- Area under curve) и 95% доверительный интервал для значения площади.

Глава 3. ВАП как госпитальное инфекционное осложнения пациентов с абдоминальным сепсисом.

3.1 Факторы риска и сроки развития пневмонии у пациентов с абдоминальным сепсисом.

Основываясь на клинических, рентгенологических и микробиологических методах диагностики, изложенных в главе «Материалы и методы» диагноз «вентилятор-ассоциированная пневмония» был выставлен у 38 пациентов. Таким образом, частота развития ВАП - составила 39,5% (38 из 96 пациентов с абдоминальным сепсисом).

Показатель распространённости (ПР) ВАП при абдоминальном сепсисе составил – 22,8 (38 x 1000\1667 дней ИВЛ).

В таблице 3.1.1. представлены сведения о частоте развития пневмонии в различных возрастных группах.

Таблица
3.1.1

Частота встречаемости ВАП в зависимости от возраста.

| Возраст | Количество ВАП, n | ПР\1000 дней ИВЛ |
|-----------|-------------------|------------------|
| 18-29 лет | 2 | 13,4 |
| 30-39 лет | 3 | 14,9 |
| 40-49 лет | 5 | 21,1 |
| 50-59 лет | 10 | 20,1 |
| > 60 лет | 18 | 30,8 |
| Итого | 38 | |

Из анализа распространённости пневмонии внутри каждой возрастной группы следует, что этот показатель увеличивается пропорционально повышению возраста пациентов, находящихся на ИВЛ.

Частота развития пневмонии в зависимости от сроков искусственной вентиляции легких представлены в таблице 3.1.2.

Таблица 3.1.2.

Взаимосвязь длительности ИВЛ и частоты развития пневмонии

| Длительность ИВЛ, сут | Общее число пациентов, находящихся на ИВЛ , n | Частота развития пневмонии | |
|--------------------------|--|-------------------------------|------|
| | | n | % |
| 3-5 | 11 | 7 | 63,6 |
| 6-8 | 19 | 6 | 31,5 |
| 9-11 | 29 | 11 | 37,9 |
| 12-14 | 13 | 6 | 46,5 |
| 15-17 | 8 | 2 | 25 |
| 18-20 | 6 | 3 | 50 |
| 21-25 | 5 | 2 | 40 |
| более 25 | 5 | 1 | 20 |
| <i>итого</i> | 96 | 38 | 39,5 |

Как видно из представленной таблицы, только у 7 больных пневмония относилась к категории «ранней» ВАП (до 5 суток), а у остальных – 31(81,6%) к «поздней». Тем не менее, частота возникновения ВАП в сроке ИВЛ до пяти суток была выше – 63,6% (у 7 из 11 пациентов).

Средние сроки развития пневмонии составили 10-е сутки – $(10,8 \pm 1,6)$.

Для выявления предикторов риска ВАП был выполнен расчет отношения шансов (OR) развития осложнения, группы включавшей рассматриваемый фактор к шансам группы без такового. Из литературных данных возможными факторами риска вентилятор-ассоциированной пневмонии вне связи с причиной ОДН являются старший возраст, мужской пол, наличие хронической легочной патологии, а также исходная тяжесть состояния пациентов.

Возможные факторы риска вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с абдоминальным сепсисом нами условно были подразделены на три группы: особенности преморбидного фона (возраст, пол, сопутствующая патология), структура органно-системной дисфункции и её тяжесть (оценка по шкалам SOFA и APACHE-II, развитие ОРДС - при использовании шкалы Мюррея), особенности технологии проведения ИВЛ и хирургической тактики.

Для расчета факторов риска в группах пациентов с пневмонией (ВАП +) и без пневмонии (ВАП-) предварительно произведена сравнительная характеристика обеих групп. Сравнение пациентов по факторам риска преморбидного фона отражены в таблице 3.1.3.

В результате сопоставления данных можно утверждать, что для пациентов АС, потребовавших проведения длительной ИВЛ ни возраст, ни мужской пол, ни сопутствующая патология со стороны сердечно-сосудистой системы и лёгких наряду с ожирением и сахарным диабетом не являются факторами риска пневмонии.

Сравнительная характеристика преморбитного фона.

| Характеристика | ВАП + , n=38 | ВАП - , n=58 | P |
|--|--------------|--------------|--------|
| Средний возраст | 56,21±13,41 | 51,43±15,97 | > 0,05 |
| Возраст ≥ 60 лет | 47,4%(18) | 32,7%(19) | >0,05 |
| Мужской пол | м-26 ж-12 | м-28 ж-30 | >0,05 |
| ХСН, хроническая сердечная недостаточность (ИБС, ПИКС) | 7 | 12 | >0,05 |
| СД, сахарный диабет | 5 | 10 | >0,05 |
| Ожирение, ИМТ>30 | 5 | 14 | >0,05 |
| ХОБЛ | 5 | 7 | >0,05 |

Для вынесения более корректного заключения о роли преморбидного фона с позиций медицины, основанной на доказательствах, был дополнительно рассчитан показатель отношения шансов (табл.3.1.4).

Анализ значений данного параметра подтвердил сделанное заключение: ни один из принятых во внимание факторов статистически значимо не влиял на частоту ВАП. По-видимому, имеет значение не наличие сопутствующей патологии как таковой, а степень

выраженности функциональной декомпенсации по той или иной системе, которая в определённой степени может ассоциироваться с возрастом.

Таблица 3.1.4.

Преморбидный фон как фактор риска ВАП - расчёт отношения шансов.

| Фактор | Отношение шансов, OR | 95% ДИ | P |
|-----------------------------|----------------------|-----------|------|
| старший возраст, ≥60 лет | 1,85 | 0,8-4,28 | 0,22 |
| мужской пол | 2,32 | 0,99-5,47 | 0,90 |
| ХСН | 1,49 | 0,28-7,79 | 0,92 |
| СД | 0,74 | 0,21-2,62 | 0,87 |
| Ожирение | 0,48 | 0,16-1,45 | 0,29 |
| ХОБЛ | 1,11 | 0,32-3,77 | 0,84 |

Помимо исходного фона пациента в качестве факторов риска были рассмотрены общая тяжесть состояния и органной дисфункции, а также тяжесть синдрома острого повреждения лёгких (табл.3.1.5 и 3.1.6).

Таблица 3.1.5.

Влияние общей тяжести состояния и полиорганной недостаточности на риск возникновения пневмонии в процессе ИВЛ.

| Параметр | ВАП + , n=38 | ВАП - , n=58 | P |
|--|--------------|--------------|-------|
| APACHE –II, балл | 17,2±4,4 | 14,9±5,9 | 0,13 |
| Пациенты с APACHE -II > 15 | 14 | 24 | 0,81 |
| SOFA, балл | 4,63 ± 3,27 | 4,53 ± 3,01 | 0,84 |
| Пациенты с SOFA >7 баллов | 8 | 10 | 0,84 |
| ОРДС | 20 | 18 | 0,057 |
| Септический шок | 14 | 2 | 0,00 |
| Энцефалопатия | 20 | 18 | 0,057 |
| Интестинальная недостаточность ≥ 5 суток | 24 | 14 | 0,00 |

Таблица 3.1.6.

Общая тяжесть состояния и тяжесть органной дисфункции
как факторы риска ВАП.

| Фактор | OR | 95% ДИ | P |
|---|------|-----------|-------|
| Балл по шкале APACHE -II > 15 | 0,87 | 0,39-1,97 | 0,90 |
| Балл по шкале SOFA >7 | 1.28 | 0,51-3,22 | 0,84 |
| ОРДС | 2,54 | 1,06-5,94 | 0,05 |
| Шок | 16,3 | 3,18-9,25 | 0,001 |
| Энцефалопатия | 2,54 | 1,06-5,94 | 0,05 |
| Интестинальная недостаточность ≥5 суток | 5,39 | 2,17-13,1 | 0,008 |

В результате нами не обнаружено влияние общей тяжести состояния и полиорганного синдрома на риск возникновения ВАП в процессе искусственной респираторной поддержки. Данный факт, по-видимому, связан с тем, что часть больных с высокими значениями индексов тяжести состояния погибали до возникновения пневмонии. Средний же срок её развития приходился на 10-е сутки – $(10,8 \pm 1,6)$.

В целом, анализируя преморбидный фон пациентов и тяжесть абдоминального сепсиса, было установлено, что самостоятельным фактором риска пневмонии служит наличие шока, энцефалопатии и ОРДС в структуре синдрома ПОН.

ОРДС - синдром, связанный с повышением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны на фоне триггерных факторов. Это приводит к блоку легочного кровообращения с венозно-

артериальным шунтированием крови, нарушению питания альвеолярной ткани, вследствие ишемии легкого, и дефициту сурфактанта. Возникающее на этом фоне повреждение эндотелия с увеличением проницаемости альвеоло-капиллярной мембраны влечет за собой развитие интерстициального отека легких, что является «благоприятной» средой для инвазии патогенной флоры. Очевидно, также, что патофизиологические изменения в легких, в рамках синдрома ОПЛ, снижают эффективность противоинфекционных механизмов защиты легких и способствуют развитию воспалительного процесса в легочной ткани.

Взаимосвязь между частотой ВАП и шоком, вероятно, объясняется глобальностью нарушений в организме при возникновении острой недостаточности кровообращения, как правило, сопровождающейся тяжёлой иммуносупрессией. Кроме того, шоковый синдром практически всегда сочетается с развитием острого повреждения лёгких различной степени тяжести, включая ОРДС.

Принимая во внимание патогенез пневмонии, возникающей при ИВЛ и средний срок её возникновения, представлялось обоснованным рассмотреть в качестве риска отдельные составляющие интенсивной терапии и роль хирургической тактики (табл.3.1.7).

Влияние особенностей интенсивной терапии и хирургической тактики на риск развития пневмонии.

| Параметр | ВАП (+), n=38 | ВАП(-), n=58 | P |
|---|---------------|----------------|-------|
| Глубокая седация и миоплегия более 3 суток | 27 | 24 | <0,05 |
| Интестинальная недостаточность \geq 5 суток | 24 | 14 | <0,05 |
| Открытая санация ТБД | 32 | 30 | <0,05 |
| Количество программных, санационных релапаротомий | 13 | 23 | >0,05 |

Отсутствие влияния общей тяжести состояния на риск ВАП позволяет заключить, что наибольшее значение имеет наличие у конкретного пациента отдельных синдромов требующих пролонгирования ИВЛ. Это, прежде всего, касается ОРДС энцефалопатии и шока. В этих условиях имеют важное значение и технологии проведения ИВЛ. В частности, при использовании глубокой седации и миоплегии продолжительностью более 3-х суток риск ВАП увеличивался в 3,4 раза; а при применении открытого способа санации трахеобронхиального дерева – в 4,5 раза (табл.3.1.8).

Частота развития пневмонии у пациентов, оперированных неоднократно выше, чем у перенесших лишь одну операцию (36,1% vs

41,6%). Такое различие не может быть объяснено лишь неблагоприятным влиянием повторных оперативных вмешательств и анестезий на процессы проникновения патогенных микроорганизмов в легкие и на механизмы противоинфекционной защиты дыхательных путей. Причины большей частоты ВАП у оперированных повторно многообразны. Во-первых, состояние больных, которым требуется несколько оперативных вмешательств, обычно оценивается как крайне тяжелое. Необходимо отметить, что все, перенесших более одной операции, составили пациенты с абдоминальным сепсисом, план хирургического ведения которых предусматривал несколько программируемых санационных релапаротомий. Как было показано выше, абдоминальный сепсис является "благоприятной" почвой для развития пневмонии. Во-вторых, показанием к повторной операции примерно в половине случаев служит какое-либо осложнение послеоперационного периода (ранняя спаечная кишечная непроходимость, послеоперационное внутрибрюшное или желудочно-кишечное кровотечение, несостоятельность анастомозов желудочно-кишечного тракта, формирование абсцессов брюшной полости и др.). Все эти осложнения утяжеляют состояние больных и способствуют включению механизмов экзогенного и эндогенного инфицирования легких. В-третьих, продолжительность ИВЛ в группе больных, оперированных многократно, будет превышать этот показатель у перенесших только одну операцию. В результате длительность воздействия различных факторов, способствующих попаданию патогенных микроорганизмов в легкие с последующим развитием экссудативного воспалительного процесса, значительно возрастает. Программные санационные и диагностические релапаротомии, как правило, требуют пролонгированной ИВЛ, седации пациентов с применением миорелаксантов, вследствие чего развивается

выраженный синдром гастроинтестинальной недостаточности, который предрасполагает к транслокации патогенных микроорганизмов из ЖКТ. Все выше перечисленные факторы способствуют инфицированию легких экзогенным и эндогенным путями.

Таблица 3.1.8.

Расчет отношения шансов факторов риска ВАП, связанных с лечением.

| Фактор | OR | 95% ДИ | P |
|--|------|------------|-------|
| Неадекватная эмпирическая АБТ абдоминального сепсиса | 5,71 | 1,75-16,85 | 0,005 |
| Открытая санация ТБД | 4,49 | 1,75-11,58 | 0,002 |
| Глубокая седация и миоплегия > 3 суток | 3,41 | 1,43-7,73 | 0,008 |
| Программные релапаротомии | 0,79 | 0,34-1,86 | 0,74 |

Таким образом, у пациентов с абдоминальным сепсисом большее значение имела не общая тяжесть состояния, а наличие у конкретного пациента отдельных синдромов требующих пролонгирование ИВЛ. Это, прежде всего, касается энцефалопатии и ОРДС.

В свою очередь, при увеличении сроков искусственной вентиляции лёгких существенную роль стали играть используемые

подходы при проведении респираторной поддержки. Доказательством тому служит негативная роль применения более 3-х суточной седации и миоплегии. Безусловно, её использование могло быть вынужденным в связи с тяжестью ОРДС или повторными плановыми санациями брюшной полости. Использование открытого способа санации трахеи также являлось независимым фактором риска пневмонии, повышая его более чем в 4 раза. Увеличение продолжительности ИВЛ повышало значимость данного фактора. Риск ВАП увеличивался более, чем в 5 раз при персистенции гастроинтестинальной недостаточности на протяжении пяти суток и более.

Пациенты с абдоминальным сепсисом - категория больных, которая вследствие тяжести их состояния подвержена инвазивным лечебно-диагностическим процедурам: катетеризации центральных сосудов, мочевыводящих путей, желудочно-кишечного тракта, а также имеющие дренажи в брюшной полости. Этим пациентам наиболее длительно проводилась инфузионная терапия, парентеральное и зондовое питание, некоторое количество пациентов - экстракорпоральные методы дезинтоксикации. Все пациенты (100%) получали стартовую эмпирическую антибактериальную терапию. Тем не менее, несмотря на унифицированность подходов к лечению и тактики ведения пациентов с абдоминальным сепсисом сроки возникновения пневмонии различны у пациентов – от 2 - до 25 суток, 81,5% - 31 пациент - поздняя ВАП, возникающая после 5 суток.

В этой связи были рассмотрены дополнительные факторы - детерминанты возникновения поздней пневмонии при проведении непрерывной ИВЛ.

Пациенты с тяжелым сепсисом, органно-системной дисфункцией с лейкопенией (менее 5×10^9 /л) в сочетании с лимфоцитопенией. Могла ли

иммуносупрессия оказать значительное влияние на развитие поздней пневмонии вследствие иммунного дисбаланса. Расчет риска произведен через отношения шансов: $n = 26$ (пациенты с лейкопенией) – OR = 1,83; ДИ-0,72-4,67; $p=0,301$. Из статистических данных следует, что лейкопения на фоне тяжелого абдоминального сепсиса не является значимым фактором риска развития поздней ВАП. Вероятно, что большинство пациентов с грубой иммуносупрессией на фоне бактериальной инфекции не доживали до развития пневмонии.

Предшествующая возникновению пневмонии бактериемия (при исключении контаминации) как источник эндогенного инфицирования. Больных, у которых развитию ВАП предшествовало бактериемии, на нашем материале было 19 человек.

Однако расчёт отношения шансов не показал её прямого влияния - OR = 2,25(0,81-6,29); $p = 0,195$.

Все пациенты после установления диагноза абдоминального сепсиса получали эмпирическую стартовую терапию с учетом нозологии и вероятного бактериального агента. Тем не менее, не у всех пациентов эта терапия была адекватна. Неадекватная стартовая АБТ была рассмотрена как фактор риска возникновения поздней ВАП ввиду персистенции резистентной флоры. Это подтверждают литературные данные. Неадекватной стартовой антибактериальной терапией считали те случаи, в которых в течение 3 суток не наблюдалось положительного течения заболевания или назначенная схема АБТ не соответствовала данным после микробиологического подтверждения и требовалась смена терапии (2 схема). В группе пациентов с возникшей поздней ВАП – 10 человек (26,3%) неадекватной стартовой АБТ: $n=15$, OR= 5,71; ДИ - 1,75-16,85; $p=0,005$. Риск возникновения ВАП более чем в 5 раз выше у пациентов с неадекватной предшествующей АБТ.

Таким образом, у 39,5% пациентов с абдоминальным сепсисом, требующих проведения пролонгированной искусственной респираторной поддержки, в среднем на 10-е сутки возникает пневмония. Среди значимых факторов риска наибольшее значение имеет присутствие в структуре ПОН шока, ОРДС, интестинальной недостаточности длительностью более 5 суток, неадекватная стартовая антибиотикотерапия абдоминального сепсиса, открытый способ санации трахеи, использование для адаптации к респиратору миорелаксантов и глубокой седации.

3.2 Этиология вентилятор-ассоциированной пневмонии и фенотип устойчивости возбудителей к АБП.

В соответствии с поставленной целью работы была изучена этиологическая структура и фенотип резистентности возбудителей ВАП к антибиотикам. Одним из аргументов, побудивших к проведению данного исследования, явился факт возникновения пневмонии на фоне комбинированной терапии антибиотиками широкого спектра действия, включая карбапенемы.

В качестве возбудителей были установлены: *Pseudomonas aeruginosa* – 11 (34,4%), *MRSA* – 9 (28,1%), *Klebsiella pneumoniae* - 5 (15,6%), *Acinetobacter baumannii* – 5 (15,6%), *E. coli* – 2 (6,2%), *Stenotrophomonas maltophilia* – 2 (6,2%).

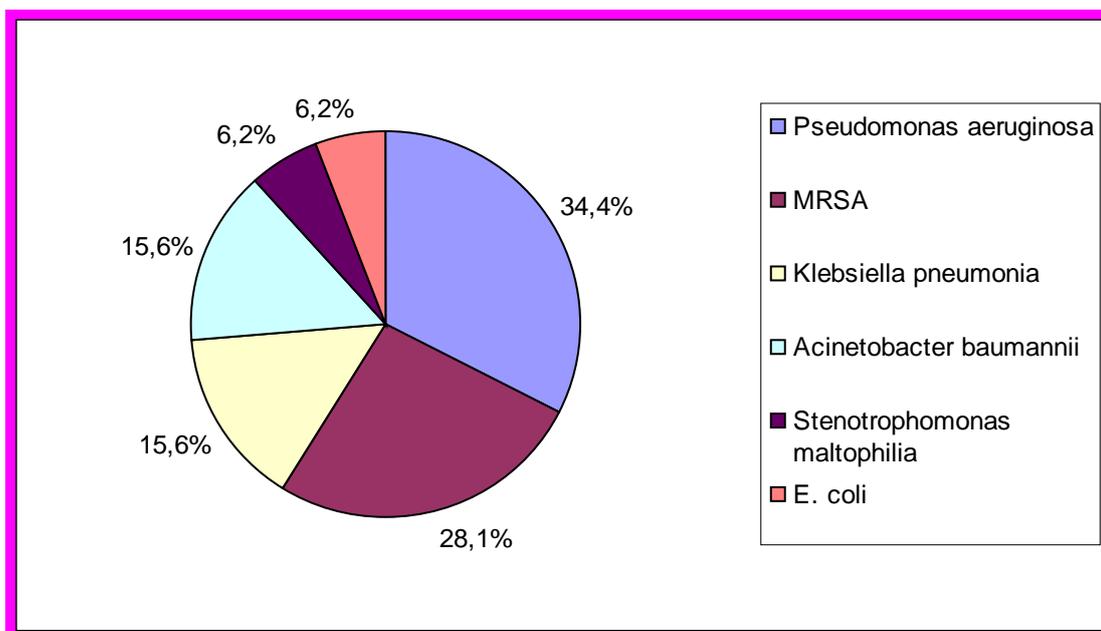


Рис.3.2.1. Этиология ВАП у пациентов с абдоминальным сепсисом.

Обращает внимание присутствие в этиологической структуре исключительно «проблемных микроорганизмов» - неферментирующих бактерией, энтеробактерий и *MRSA*. Ассоциации микроорганизмов выделялись у трёх больных:

1 - *Acinetobacter baumannii* + *MRSA* и 2-х - *Ps. aeruginosa* + *St. maltophilia*.

У 7 больных госпитальная пневмония относилась к категории ранней ВАП (≤ 5 суток), а у остальных - 25 (с учетом прижизненной диагностики и этиологического бактериального агента) – к поздней пневмонии ≥ 5 суток. Этиологию ВАП в зависимости от срока её развития на этапе прижизненной диагностики демонстрируют таблица 3.2.2 и рис.3.2.2 -3.

Этиология ВАП в зависимости от сроков её развития.

| Микроорганизм | Ранняя ВАП, n= 7 | Поздняя ВАП, n =25 |
|------------------------|------------------|--------------------|
| <i>Ps. Aeruginosa</i> | 5 | 6 |
| <i>MRSA</i> | 1 | 8 |
| <i>Kl. Pneumonia</i> | 1 | 4 |
| <i>Ac. Baumannii</i> | 1 | 4 |
| <i>E. coli</i> | - | 2 |
| <i>St. maltophilia</i> | - | 2 |

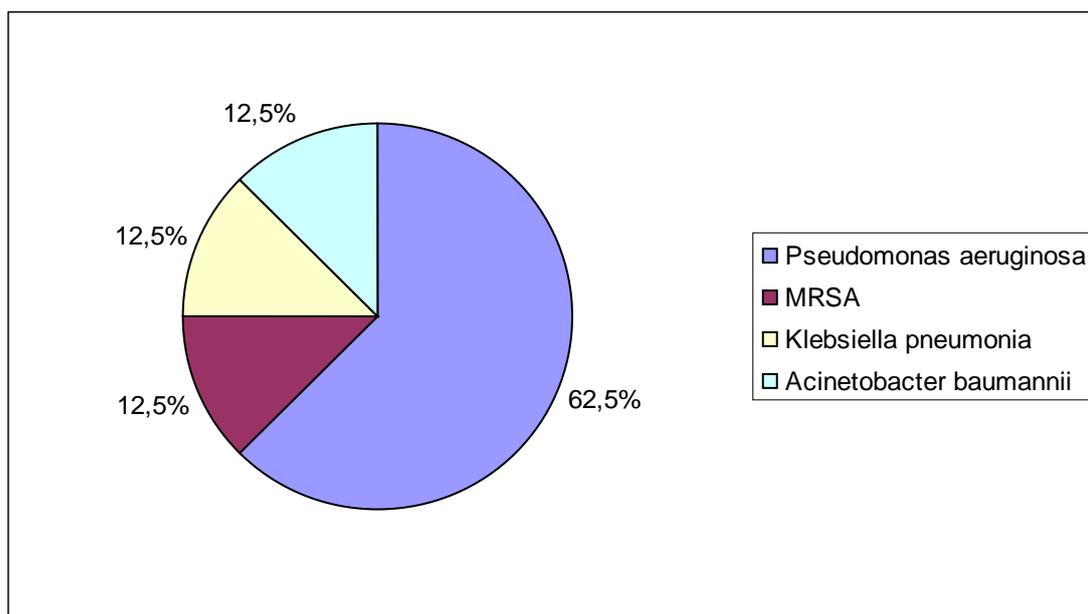


Рис. 3.2.2. Этиология ранней ВАП.

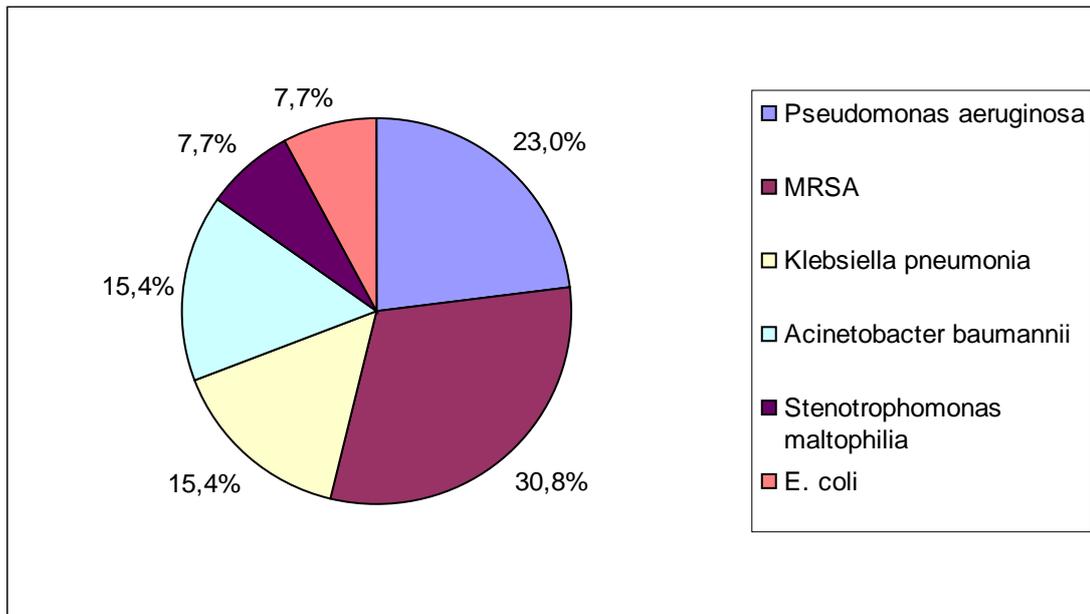


Рис. 3.2.3. Этиология поздней ВАП.

Из представленных данных следует, что в этиологии «ранней и поздней» ВАП совпадает по родовому составу бактерий, различия касаются доминирования отдельных микроорганизмов внутри каждой клинической группы. Так при «ранней» ВАП лидирующий возбудитель – синегнойная палочка, тогда как при «поздней» – метиллинрезистентный стафилококк. Этиологическая значимость *Ps. aeruginosa* при «поздней» ВАП несколько снижалась.

Пневмококк, гемофильная палочка и чувствительный к метициллину золотистый стафилококк (*MSSA*), описанные прежде как типичные возбудители ранней ВАП никакой роли в этиологии не играли.

У пациентов с абдоминальным сепсисом наблюдался крайне высокий уровень устойчивости неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГБ), существенно превышающий таковой при ВАП, возникшей на фоне другой нозологии, в частности, у нейрохирургических больных или пациентов с тяжелой сочетанной травмой. Проведенные исследования их антибиотикочувствительности

показали, что возбудители пневмонии обладают высокой резистентностью к антибактериальным препаратам.

Таблица. 3.2.5.

Чувствительность (%) возбудителей пневмонии к антибактериальным препаратам.

| АБП | <i>Ps. aeruginosa</i> , n=11 | <i>Ac. baumannii</i> , n=5 | <i>Kl.pneumoniae</i> , n=5 |
|-------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Амикацин | 9 | 80 | 40 |
| Имипенем | 54,5 | 40 | 100 |
| Меропенем | 54,5 | 40 | 100 |
| Нетилмицин | | 40 | |
| Пиперациллин\тазобактам | 18,2 | | |
| Цефепим | 9 | 20 | - |
| Цефтазидим | 27,2 | 40 | - |
| Цефоперазон\сульбактам | 18,2 | 20 | 40 |

Только 54,6 % штаммов *Ps. aeruginosa* оказались чувствительными к обоим карбапенемовым препаратам (имипенем, меропенем), 27,3% к цефтазидиму, 18,2 % к пиперациллин\тазобактаму и 9,1% - к цефепиму. Ещё больший уровень резистентности к антибактериальным препаратам демонстрировал *Ac. baumannii* - только 2 из 5 выделенных штаммов были чувствительны к имипенему и цефоперазон\сульбактаму.

Все выделенные штаммы энтеробактерий (*Kl. pneumoniae*, *E.coli*) являлись продуцентами беталактамаз расширенного спектра действия (БЛРС+). А все выделенные штаммы *MRSA* были чувствительны к линезолиду и ванкомицину.

Для понимания сопряжённости бактериемии и ВАП выполнено сопоставление этиологии ВАП и выделенных из крови микроорганизмов. Только у 2-х пациентов (6.25%) одновременно были диагностированы в качестве возбудителей *MRSA* с положительным высевом из крови и ЭТА.

Этиология бактериемии у пациентов с пневмонией и без таковой представлена в табл. 3.2.6.

Таблица. 3.2.6.

Этиология бактериемии.

| Микроорганизм | ВАП + | ВАП - |
|-------------------|-------|-------|
| <i>MRSA</i> | 5 | 5 |
| <i>MRSE</i> | 2 | 2 |
| <i>MSSA</i> | 1 | 1 |
| <i>E. faecium</i> | - | 1 |
| <i>Фунгемия</i> | 1 | 1 |

Схожесть микроорганизмов выделенных из крови у лиц с пневмонией и без также доказывает, что в подавляющем большинстве случаев бактериемия является вторым локусом госпитальной инфекции, не имеющей связи с очагом в лёгких.

Все 96 человек, включённых в исследование, пациенты с внебольничным абдоминальным сепсисом, не предлеченные АБП, поэтому с высокой долей вероятности можно высказаться об отсутствии у них в исходном состоянии проблем с устойчивостью возбудителей интраабдоминальной инфекции к АБП. Как правило, в число возбудителей интраабдоминальной инфекции входит ассоциация энтеробактерий и неклостридиальных анаэробов при определённом участии энтерококков.

С целью рассмотрения стартовой антибактериальной терапии в качестве фактора риска ВАП была сопоставлена структура у пациентов с развившейся в последствии пневмонией и без таковой. Данные анализа отражены в таблице 3.2.7.

Таблица. 3.2.7.

Схемы стартовой АБТ абдоминального сепсиса.

| Стартовая АБТ | ВАП (+), % n=38 | ВАП (-), % n=58 |
|----------------|--------------------|--------------------|
| Амикацин | 6,9 | - |
| Имипенем | 10,5 | 12,1 |
| Левифлоксацин | 7,9 | 8,6 |
| Метронидазол | 89,5 | 87,9 |
| Цефуроксим | 10,5 | 6,9 |
| Цефотаксим | 50,1 | 51,7 |
| Цефепим | 6,9 | - |
| Ципрофлоксацин | 21,0 | 13,8 |

В результате сопоставления стартовых схем АБТ можно констатировать существующее различие лишь по одной позиции - цефепиму, однако учитывая приведённые данные по уровню резистентности к нему возбудителей ВАП в отделении, нет никаких оснований утверждать, что его введение могло бы подавить процесс колонизации ТБД и проявления инфекции в виде трахеобронхита, не дав реализоваться пневмонии.

Медленный регресс проявлений интраабдоминальной инфекции или его отсутствие служили побудительными мотивами для модификации стартовой схемы АБТ. В таблице 3.2.8. представлена

вторая схема антибактериальной терапии у пациентов с развитием ВАП и без диагностики таковой.

Таблица 3.2.8.

Вторая схема АБТ у пациентов с доказанной ВАП и без пневмонии.

| Антибиотик | ВАП (+),% n=38 | ВАП (-),% n=58 |
|------------------------|-------------------|-------------------|
| Амикацин | 10,5 | 6,9 |
| Ванкомицин | 36,8 | 22,4 |
| Импипенем | 31,5 | 25,9 |
| Меропенем | - | 3,4 |
| Тикарцилин\клавуланат | - | 8,6 |
| Цефтазидим | 10,5 | 13,8 |
| Цефепим | 7,9 | 12,1 |
| Цефоперазон\сульбактам | 15,7 | 15,5 |
| Нет смены базовой АБТ | 6(15,7) | 7(12,0) |

Антибактериальная терапия была назначена согласно полученным результатам чувствительности флоры. Ванкомицин в подавляющем проценте случаев был вторым препаратом в комбинированной терапии. 13 пациентам в обеих группах не была назначена 2-ая схема терапии ввиду адекватной 1-ой схемы, либо ранней летальности пациентов.

Проведенные исследования показали, что возбудителями пневмонии у пациентов с тяжелым АС на фоне проведения ИВЛ, являются мультирезистентные микроорганизмы. Главную роль играют *Ps. aeruginosa* и *MRSA*. Синегнойная палочка демонстрирует крайне высокий уровень устойчивости к цефтазидиму, цефепиму, ципрофлоксацину, аминогликозидам и карбапенемам. Схема стартовой

эмпирической АБТ (согласно рекомендациям) пациентов с абдоминальным сепсисом не играет роли в предотвращении развития пневмонии, а неадекватная стартовая терапия, увеличивает риск возникновения ВАП более, чем в 5 раз.

Глава 4. Клиническое значение ВАП при абдоминальном сепсисе.

4.1 Влияние развития пневмонии на течение абдоминального сепсиса.

Согласно современным представлениям абдоминальный сепсис является системной воспалительной реакцией организма в ответ на развитие первоначально деструктивного (воспалительного) и вторично инфекционного процесса в органах с различной локализацией в брюшной полости и / или забрюшинном пространстве [3,4].

ВАП как госпитальная суперинфекция у пациентов – часто встречающееся осложнение в течение процесса лечения. По мнению ряда авторов, возникающая вентилятор-ассоциированная пневмония играет негативную роль, увеличивая сроки проведения искусственной вентиляции легких, сроки госпитализации, летальность и увеличивает затраты на лечение таких пациентов [57,64,73,87,192,264].

В данном разделе работы рассмотрено влияние возникшей пневмонии на течение заболевания и исходы у пациентов с абдоминальным сепсисом (табл.4.1.1). Сопоставление длительности ИВЛ у пациентов с абдоминальным сепсисом показывает, что её развитие в процессе интенсивной терапии практически вдвое увеличивает продолжительность респираторной поддержки и длительность пребывания ОРИТ.

Клиническое значение нозокомиальной пневмонии у лиц
с абдоминальным сепсисом.

| Показатель | ВАП (+), n=38 | ВАП (-), n=58 | p |
|---|------------------|------------------|-------|
| APACHE –II | 17,2 ± 4,4 | 14,9 ± 5,9 | >0,05 |
| SOFA | 4,63± 3,27 | 4,53 ± 3,01 | >0,05 |
| Средняя продолжительность ИВЛ (сут) | 25,16 ± 2,48 | 12,78 ± 1,03 | 0,001 |
| Госпитализация в ОРИТ(сут) | 27,24 ± 2,62 | 15,26 ± 1,14 | 0,001 |
| Летальность | 65,8% | 39,6% | 0,02 |

Если принять во внимание средний срок развития ВАП – 10 сутки, то получается, что этот временной рубеж является ключевым, определяя дальнейшее течение патологического процесса. При отсутствии пневмонии на данный промежуток времени можно с высокой долей вероятности прогнозировать отлучение от респиратора и, наоборот, при её присоединении следует предполагать необходимость проведения искусственной респираторной поддержки на протяжении 25 суток. В свою очередь появление ВАП как госпитальной суперинфекции у пациентов с АС значительно увеличивает продолжительность ИВЛ, а также сроки пребывания в ОРИТ, что сопровождается значительно большими затратами времени персонала и денежных средств на лечебный процесс. Однако, главное клиническое значение ВАП заключается в его неблагоприятном влиянии на исход сепсиса – увеличении риска смерти на 26,2%.

Для определения негативного влияния развития вентилятор-ассоциированной пневмонии на течение абдоминального сепсиса и

прогрессирования системно-органной дисфункции и полиорганной недостаточности был проведен анализ структуры ПОН в момент диагностики пневмонии. Анализ проведен у 32 пациентов с прижизненной диагностикой пневмонии с расчетом баллов по SOFA: прогрессирование полиорганной дисфункции наблюдалось у 26 пациентов (81,2%). Развитие ОРДС с коэффициентом оксигенации менее 200 было диагностировано у 23 пациентов (71,8%); присоединение почечной и печеночной дисфункции – 7 (21,8%) и 2 пациентов (6,2%) соответственно; развитие септического шока с потребностью в инотропной поддержке – 3 пациента (9,3%). Объективная оценка влияния развития пневмонии на клиническое течение АС оценено по шкале SOFA. Данные представлены в таблице 4.1.2.

Таблица 4.1.2.

Влияние пневмонии на тяжесть ПОН при абдоминальном сепсисе.

| Исходный СПОН, балл по SOFA | СПОН после диагностики ВАП, балл по SOFA | p |
|-----------------------------|--|------|
| 4,54±2,91 | 6,29±2,71 | 0,02 |

4.2. Факторы риска неблагоприятного исхода.

Получение доказательств повышения летальности при развитии ВАП на фоне абдоминального сепсиса, делает практически целесообразным выделение факторов риска неблагоприятного исхода. Всего на нашем материале летальный исход был зарегистрирован у 25 пациентов с ВАП и 23 – без пневмонии. По литературным данным на летальность при возникновении пневмонии у разных категорий больных влияли ряд факторов: экстремальный возраст, наличие тяжелой органной дисфункции, тяжелый шок, диагностированные мультирезистентные штаммы возбудителей ВАП [21,35,123,137]. Определение факторов риска летального

исхода при развитии ВАП у лиц с абдоминальным сепсисом через отношение шансов (OR) с 95% ДИ и представлены в таблице 4.2.1.

Таблица 4.2.1.

Факторы риска неблагоприятного исхода при ВАП.

| Фактор | OR | 95% ДИ | P |
|---|------|-----------|-------|
| Возраст ≥ 65 лет | 0,88 | 0,21-3,49 | 0,84 |
| Септический шок | 7,00 | 1,28-27,9 | 0,001 |
| Тромбоцитопения $\leq 150 \times 10^9 \text{ л}$ | 4,95 | 1,03-7,8 | 0,001 |
| ОПН, острая почечная недостаточность | 7,00 | 1,28-27,9 | 0,001 |
| MRSA – как ущий возбудитель ВАП | 0,18 | 0,03-0,81 | 0,05 |
| Лейкопения $\leq 5 \times 10^9 \text{ л}$ | 0,53 | 0,12-2,46 | 0,20 |
| <i>Ps. aeruginosa</i> возбудитель ВАП | 1,57 | 0,34-7,32 | 0,84 |

Из полученных результатов следует, что ни возраст, ни патогенные штаммы не являлись факторами – детерминантами неблагоприятного исхода. Статистически достоверными явились развитие септического шока и факторы органно-системной дисфункции – ОПН, тромбоцитопения, риск смерти увеличивается в 7 раз. Сама вентилятор-ассоциированная пневмония явилась фактором неблагоприятного исхода в течение сепсиса у пациентов с хирургической нозологией – OR = 2,93; 95% ДИ - 1,25-6,86; p=0,02.

В связи с появившимися недавно попытками использования шкалы PIRO для прогноза течения ВАП при различной нозологии мы выполнили оценку её информационной ценности применительно к нашим пациентам. В таблице 4.2.2 представлено распределение пациентов с пневмонией в зависимости от количества баллов по шкале PIRO и летальность пациентов с абдоминальным сепсисом (n=25).

Таблица 4.2.2.

| Баллы по шкале PIRO | 0-1 | 2 | 3-4 |
|------------------------------|--------|--------|---------|
| Количество пациентов, n,% | 9(36%) | 5(20%) | 11(44%) |

Для определения прогностической ценности шкалы PIRO была использована методология ROC-анализа. ROC-кривая или характеристическая кривая — это кривая зависимости чувствительности от вероятности ложноположительных результатов, то есть величины (1-специфичность). Информативность диагностического теста определяется тем, насколько высоко лежит его характеристическая кривая. Чем ближе площадь под кривой (AUC) к площади квадрата (условно принятую за 1), тем эффективнее диагностический тест. Чем ближе кривая к диагонали, тем ниже эффективность диагностического метода (рис. 4.2.1.).

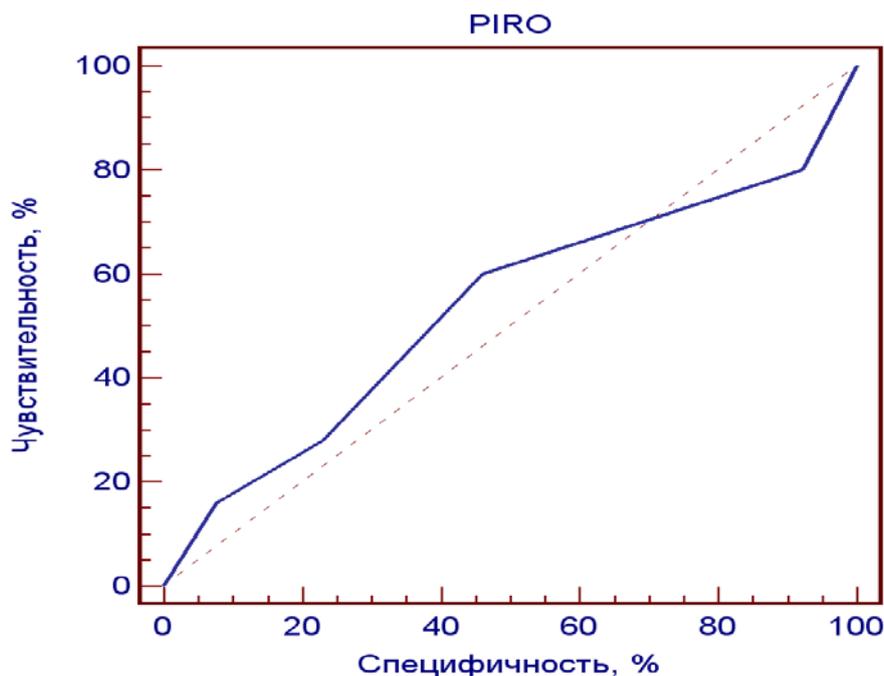


Рис. 4.2.1.

Учитывая площадь под кривой – 0,534, 95% ДИ- 0,36-0,69, p - 0,732; можно утверждать, что шкала PIRO не обладает прогностической ценностью в определении прогноза летальности пациентов с АС при развитии ВАП. Таким образом, у пациентов с хирургическим сепсисом и развитием пневмонии при определении риска смерти следует учитывать комплекс факторов, которые присущи только пациентам с абдоминальным сепсисом – возможное наличие нескольких параллельных очагов инфекции (третичные, продолженные перитониты, раневая инфекция, системные инфекции кровотока \ фунгемии и т.д), что усугубляет течение заболевания и повышает риск неблагоприятного исхода у этих пациентов.

4.3 Причины смерти больных с абдоминальным сепсисом и атрибутивная летальность.

При анализе исходов у 96 больных с АС, включённых в исследование, установлено: из 58 человек без пневмонии погибло 23 (39,6%), а из 38 с ВАП – 25 (65,8%). Таким образом, атрибутивная (связанная с наличием пневмонии) летальность составила 26,2%.

Согласно результатам патологоанатомического исследования вентилятор-ассоциированная пневмония была диагностирована у дополнительно 6 человек, которым диагноз пневмонии не был установлен прижизненно.

Действительно, отсутствие «золотого стандарта» диагностики нозокомиальной пневмонии сопровождается тем или иным процентом расхождения диагноза (17-35%) по данным буквально всех авторов изучающих данную проблему [13]. Причиной возникающих трудностей служит недостаточно высокая чувствительность рентгенологического метода исследования, существование феномена «запаздывания», возникновение суперинфекции на фоне уже существующего сепсиса и проводимой антимикробной химиотерапии. Поэтому, для определения факторов риска неблагоприятного исхода и атрибутивной летальности в анализ были включены пациенты как с установленным клиническим диагнозом так и появившегося в результате морфологического исследования.

Анализируя причины смерти пациентов мы исходили из концепции, что ВАП может быть ведущей и единственной причиной смерти, играть роль наряду с основным или тяжёлым сопутствующим заболеванием или не оказывать влияния на исход патологического процесса в данном случае сепсиса.

В таблице 4.3.1.представлены причины смерти пациентов в обеих группах: ВАП+, ВАП-.

Таблица 4.3.1.

Структура ведущих причин смерти при абдоминальном сепсисе.

| Нозология | ВАП (+) | | ВАП (-) | | P |
|---|---------|----|---------|------|-------------|
| | n | % | n | % | |
| Пневмония | 8 | 32 | - | - | |
| Недренированные абсцессы сальниковой сумки и забрюшинные флегмоны | 7 | 28 | - | - | |
| Кровотечения | 2 | 8 | 1 | 4 | $\geq 0,05$ |
| Продолженный перитонит | 3 | 12 | 4 | 17,4 | $\geq 0,05$ |
| Панкреонекроз | 2 | 8 | 11 | 47,8 | 0,04 |
| Некроз тонкой кишки | 2 | 8 | - | - | |
| Несостоятельность анастомоза | 1 | 4 | 2 | 8,7 | $\geq 0,05$ |
| ТЭЛА | - | - | 2 | 8,6 | |
| Центральный рак легкого | - | - | 2 | 8,7 | |
| ИБС | - | - | 1 | 4 | |
| Всего | 25 | | 23 | | |

У 8 (32%) погибших пациентов ВАП явилась ведущей причиной смерти.

Для подтверждения мысли о негативной роли развития пневмонии на течение абдоминального сепсиса было проведена сравнительная характеристика исходной тяжести пациентов и динамики развития органной

недостаточности у выживших и летальных пациентов; данные в таблице 4.3.4.

Таблица 4.3.4.

Сравнительная характеристика пациентов.

| Признак | Выжившие n=48 | Умершие n=48 | P |
|-----------------------------|------------------|-----------------|-------|
| Пол | м-26 \ ж-20 | м-28 \ ж-22 | |
| Возраст | 50,73±1,93 | 55,62±2,3 | 0,117 |
| APACHE-11 | 17,41±2,53 | 18,21±2,72 | 0,090 |
| SOFA | 4,95±0,43 | 4,60±0,42 | 0,559 |
| Количество релапаротомий | 19 (39,5%) | 17(35,4%) | 0,832 |
| Средние сутки ИВЛ | 17,29±1,77 | 17,73±1,93 | 0,868 |
| Фунгемия\бактере | 7(14,5%) | 13(27%) | 0,209 |
| Септический шок | 2 | 14 | 0,003 |
| ОРДС | 17 | 21 | 0,531 |
| ВАП | 13 | 25 | 0,012 |

Резюмируя, результаты сопоставления обеих групп пациентов можно констатировать, что ни возраст, ни исходная тяжесть состояния, ни длительность ИВЛ, ни потребность в релапаротомиях не влияют на летальность. Развитие неблагоприятного исхода зависит от отрицательной динамики течения абдоминального сепсиса, прогрессирования полиорганной недостаточности и возникновения нозокомиальных осложнений.

Развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии играет отрицательную роль в течение абдоминального сепсиса, увеличивая сроки ИВЛ и сроки госпитализации в ОРИТ. Развитие ВАП является неблагоприятным фактором исхода с увеличением риска смерти в 3 раза; атрибутивная летальность при появлении ВАП составляет 26,2%. Пневмония в ходе ИВЛ занимает одно из ведущих мест в структуре летальности пациентов с абдоминальным сепсисом.

Глава 5. Сравнительная оценка эффективности некоторых подходов профилактики пневмонии у пациентов с абдоминальным сепсисом, находящихся на искусственной вентиляции лёгких.

5.1 Оценка эффективности использования закрытых аспирационных систем с целью профилактики инфекционных осложнений нижних дыхательных путей в процессе искусственной респираторной поддержки.

Для сравнительной оценки инфицирования нижних дыхательных путей 96 пациентов с абдоминальным сепсисом, находящихся на ИВЛ более 2-х суток, были рандомизированных в две группы в зависимости от способа санации трахеобронхиального дерева.

Рандомизация: метод непрозрачных конвертов в соотношении 1:1.

После рандомизации пациенты делились на 2 группы:

Группа 1 - аспирация мокроты осуществлялась с помощью закрытой системы Sathy, смена закрытой аспирационной системы (ЗАС) проводилась каждые 48-72 часа.

Группа 2 (контрольная) - открытая аспирация мокроты из трахеобронхиального дерева по обычной методике с помощью разовых стерильных катетеров (ОАС).

Процедура аспирации проводилась по протоколу: аспирация каждые 2 часа (в случае необходимости чаще), длительностью не более 15 секунд, перед аспирацией выполнялась преоксигенация 100% кислородом в течение 30-40 секунд.

В обеих группах исследуемых пациентов соблюдались Рекомендации [7,129,145] касающиеся общих подходов профилактики ВАП:

- обучение персонала;
- оротрахеальная интубация;
- угол наклона головного конца кровати – 30-40°С;
- тщательная санация области надманжеточного пространства;
- контроль давления в манжетки ЭТТ или ТС канюли;
- контроль за проведением энтерального питания;
- ограничение использования N₂-блокаторов, седативных средств и миорелаксантов;
- использование бактериальных фильтров-тепловлагообменников (24часа).

Стратификация групп больных, включённых в исследование выполнялась по полу, возрасту, сопутствующей патологии, шкале общей тяжести состояния APACHE-11 и шкале тяжести органно-системной дисфункции SOFA; данные представлены в таблице 5.1.1.

Таблица 5.1.1.

Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от способа санации трахеобронхиального дерева

| Характеристика | ЗАС, n=36 | ОАС, n=60 | p |
|---------------------------------|--------------|--------------|-------|
| Возраст | 49,03±2,4 | 52,66±2,03 | 0,254 |
| Пол | м-20 ж-16 | м-34 ж-26 | 0,915 |
| APACHE -II | 17,44±4,4 | 15,42±5,1 | 0,085 |
| SOFA | 4,82±2,5 | 4,31±2,9 | 0,392 |
| ОРДС (балл по шкале Мюррея) | 2,55±0,2 | 2,32±0,2 | 0,497 |
| <i>сопутствующая патология:</i> | | | |
| ХОБЛ | 4 | 8 | |
| ожирение | 6 | 13 | |
| АГ, СН | 7 | 12 | |
| СД | 6 | 9 | |
| <i>Нозология:</i> | | | |
| деструктивны | 3 | 2 | |
| аппендицит | | | |
| деструктивны | 0 | 2 | |
| холецистит | 12 | 13 | |

| | | | |
|--------------------------|---|---|--|
| панкреонекроз | 7 | 8 | |
| опухоли толстой кишки | | | |

Конечными точками исследования явились: частота колонизации патогенной микрофлорой нижних дыхательных путей, частота развития гнойного трахеобронхита, частота вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Результаты исследования.

Диагноз гнойного трахеобронхита был установлен 11 из 36 пациентов в первой группе (с использованием ЗАС) – 30,5% и 38 из 60 - во второй (контрольной) группе, что составило 63,3% ($p=0,004$).

При детальном анализе полученных данных установлены следующие показатели: колонизация нижних дыхательных путей ($< 10^5$ КОЕ/мл при отсутствии клинической картины гнойного трахеобронхита) имела место быть с 2-х суток нахождения пациента на искусственной вентиляции лёгких. В группе 1 колонизация составила 61% (22 пациента), в то время, как во 2 группе у 17 пациентов был диагностирован гнойный трахеобронхит в сроках не позднее 5-х суток, и 15 пациентов в контрольной группе обнаружили трахеобронхит после 5-х суток.

Частота и сроки развития гнойного трахеобронхита в обеих группах представлены в таблице 5.1.2.

Таблица 5.1.2.

Сравнения колонизации, инфицирования и времени возникновения трахеобронхита в зависимости от способа санации ТБД у пациентов, получавших непрерывную ИВЛ.

| Показатель | ЗАС (+), N=36 | ЗАС (-), n=60 |
|--|------------------|------------------------|
| колонизация ТБД | 22(61%) | 14(23,3%) p=0,000 |
| частота трахеобронхита | 11(30,5%) | 38(63,3%) p = 0,004 |
| Сроки развития гнойного трахеобронхита (сутки от начала ИВЛ) | 7,2 ± 2,4 | 5,4 ± 1,9 p = 0,030 |

Из таблицы следует, что имеет место высокий процент колонизации флоры в дыхательных путях (61%) при использовании ЗАС; тем не менее только 11 пациентов (30,5%) в дальнейшем развили инфекционно - воспалительный процесс в трахеобронхиальном дереве; в то время как во 2 контрольной группе инфекционный процесс развили 63,3% пациентов.

Таким образом, при использовании закрытой аспирационной системы у двух третей наблюдаемых пациентов имела место только колонизация

патогенной микрофлоры в нижних дыхательных путях, и инфекционный процесс не развивался в течение всего срока проведения искусственной вентиляции лёгких.

Основные результаты по оценке эффективности ЗАС при проведении ИВЛ как компонента интенсивной терапии в соответствии с конечными точками исследования отображены в таблице 5.1.3.

Таблица 5.1.3.

Сравнительная характеристика сроков развития ВАП.

| Показатель | ЗАС | ОАС | p |
|---|-----------|-----------|-------|
| частота ВАП | 6(16,6%) | 32(84,2%) | 0,001 |
| сроки развития пневмонии | 13,17±4,7 | 9,62±4,6 | 0,05 |
| ранняя ВАП (5 сут) | 2 | 5 | 0,30 |
| поздняя ВАП | 4 | 27 | 0,30 |
| показатель распространённости ВАП \1000 сут ИВЛ | 12,2 | 45,8 | |

С высокой достоверностью показано, что сроки развития патогенного процесса увеличены в три раза при использовании закрытых аспирационных систем по сравнению с пациентами в контрольной группе.

Таблица 5.1.4.

Микробиологическая характеристика (была учтена вся диагностированная флора).

| Флора | ЗАС | ОАС |
|-------------------------------|---|--|
| полимикробиоз | 1 | 8 |
| этиология | <i>St.aureus</i> , <i>Ps.aeruginosa</i> , <i>Ac.baumannii</i> | <i>St.aureus</i> , <i>Ps.aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter spp</i> , <i>Kl pneumoniae</i> , <i>Serratia</i> , <i>E.coli</i> , <i>St.maltophilia</i> . |
| полirezистентные штаммы: | 1 | 8 |
| <i>MRSA</i> | 0 | 12(100%) |
| БЛРС+ <i>Ps.aeruginosa</i> | 1 | 4 |

Обращает внимание более высокая частота полимикробиоза в группе с открытой аспирацией, а спектр возбудителей инфекций заметно шире, включая в себя энтеробактерий продуцентов беталактамаз расширенного спектра, наряду с неферментирующими бактериями.

Таблица 5.1.5.

Сравнительный анализ исходов у пациентов при разных способах аспирации мокроты.

| Показатель | ЗАС | ОАС | P |
|----------------------------------|-------------|-------------|-------|
| длительность ИВЛ, сут | 14,35±8,83 | 18,37±11,44 | 0,104 |
| длительность госпитализации, сут | 17,15±10,11 | 21,16±11,75 | 0,127 |
| летальность | 13(36%) | 35(58,3%) | 0,058 |

Очевидно, что способ санации трахеобронхиального дерева достоверно не повлиял на исходы течения пациентов с абдоминальным сепсисом. Использование закрытых аспирационных систем с целью профилактики развития инфекций НДП при проведении длительной ИВЛ не смогло полностью предотвратить возникновения инфекционного процесса. Тем не менее, у пациентов с ЗАС замедляется процесс колонизации дыхательных путей, отодвигается срок формирования инфекции в нижних дыхательных путях.

С учетом того, что сохраняются дискуссии по поводу времени и периодичности замены ЗАС (1-2-3 суток), был проведен анализ процента и уровня обсемененности санационного катетера в зависимости от времени непрерывного функционирования – 24 часа, 48 или 72 часа.

Исследованию подверглись 27 ЗАС у пациентов с пролонгированной ИВЛ через эндотрахеальную трубку. Все 100% пациентов получали АБТ по

поводу основной хирургической нозологии. Данные представлены в таблице 5.1.6.

Таблица 5.1.6.

Развитие колонизации ЗАС в зависимости от времени использования и кратности замены.

| Признак | ЗАС , t=24 h | ЗАС, t=48 h | ЗАС, t=72 h |
|--------------------------|--------------|-------------|-------------|
| n | 7 | 12 | 8 |
| % колонизации катетера | 57%(4) | 50%(6) | 87,5%(7) |
| % колонизации ТБД | 28,5%(2) | 66,6%(8) | 87,5%(7) |
| последующее развитие ВАП | 1(14,2%) | 1(8,3%) | 3(37,5%) |

Учитывая полученные данные, наиболее оптимальным временем замены ЗАС представляется 24-48 часов. Достоверной разницы между заменой в 48 и 72 часа получено не было ($p=0,304$), что, вероятно, связано с малым количеством исследуемых групп, но отмечен более высокий процент колонизации ТБД.

При использовании закрытых аспирационных систем снижен риск развития гипоксии (ввиду замкнутости контура), снижен риск травмы, инвагинации слизистой ТБД (пронумерованный катетер).

При использовании ЗАС наблюдается снижение риска колонизации нижних дыхательных путей и замедление развитие инфекционного процесса (это особенно актуально в стационарах, где наблюдается тенденция роста

антибиотикорезистентности госпитальной флоры). Использование ЗАС целесообразно у пациентов при прогнозируемой длительности ИВЛ 4-20 суток, при тяжёлых формах ОРДС с критическим газообменом с заменой ЗАС каждые 24-48 часов.

5.2 Роль трахеостомии для профилактики ВАП.

В настоящее время в официальных международных и национальных согласительных документах посвященных профилактике вентилятор-ассоциированной пневмонии не сформулированы рекомендации по срокам выполнения ТС для отдельных категорий критических больных.

Целью данного исследования явились определения оптимальных сроков выполнения трахеостомии у пациентов с абдоминальным сепсисом, требующих проведения длительной ИВЛ, влияние ТС на уровень и сроки инфицирования нижних дыхательных путей.

В исследование включено 96 пациентов с АС, нуждающихся в пролонгированной ИВЛ более 2 суток без признаков внебольничного инфицирования НДП. Из них 59 пациентам (61,5%) выполнена хирургическая верхняя срединная ТС с рассечением 2-х колец трахеи и последующим введением стандартной Т-канюли «Portex» или «Unomedical». Необходимость и сроки выполнения ТС определялись лечащим врачом ОРИТ, исходя из клинической ситуации и особенностей течения патологического процесса. У 37 пациентов (38,5%) длительная вентиляция лёгких осуществлялась через эндотрахеальную трубку на протяжении всего периода искусственной респираторной поддержки.

Во всех исследуемых группах строго соблюдались Рекомендации, касающиеся профилактики ВАП [7,129,145].

Для определения общей тяжести состояния использовалась шкала APACHE - 11, тяжести полиорганной недостаточности (ПОН) - шкала SOFA.

Выбор схемы антибактериальной терапии, объём и содержание интенсивной терапии АС, подходы к профилактике и диагностики ВАП проводились в соответствии с описанными в главе «Материалы и методы».

Конечными точками исследования служили частота инфекций нижних дыхательных путей (ВАП), этиологическая структура инфекций НДП, сроки ИВЛ, длительность пребывания в ОРИТ, летальность в зависимости от сроков выполнения трахеотомии.

Трахеотомированные пациенты были разделены на 2 группы («ранняя» и поздняя» ТС, где «ранняя» определялась до 7 суток ИВЛ).

На первом этапе исследования была сопоставлена частота инфекционных осложнений и клинические исходы у больных АС подвергнутых наложению ТС в различные сроки от начала ИВЛ и тех, у кого аппаратная вентиляция лёгких проводилась через эндотрахеальную трубку на протяжении всего периода респираторной поддержки. Данные проведённого анализа представлены в таблице 5.2.1.

Таблица 5.2.1.

Общая характеристика и клинические результаты лечения у трахеотомированных (ТС+) и нетрахеотомированных (ТС-) больных.

| Показатель | ТС (+) , n= 59 | ТС (-), n= 37 | P |
|---|----------------|---------------|-------|
| Частота ВАП | 31(52,5%) | 7(18,9%) | 0,002 |
| Пол, муж\жен | 33\26 | 21\16 | 0,895 |
| Возраст | 53,4±15,81 | 53,1±14,4 | 0,984 |
| APACHE –II, балл | 16,2 ± 4,3 | 15,3 ± 5,3 | 0,701 |
| SOFA, балл | 4,2 ± 3,0 | 5,5 ± 2,8 | 0,048 |
| Тяжесть по шкале Мюррея | 2,3 ± 1,2 | 2,4 ± 1,4 | 0,882 |
| Суммарное число санационных релапаротомий | 29 | 7 | 0,006 |
| | | | |
| Длительность ИВЛ, сут | 22,6 ± 14,0 | 9,7 ± 3,1 | 0,001 |
| Длительность в ОРИТ, сут | 25,9 ± 14,7 | 11,5 ± 4,0 | 0,001 |
| Летальность | 34 (57,6%) | 14 (37,8%) | 0,066 |

Результаты выполненного анализа демонстрируют наличие значимых различий в группах с ТС (+) и ТС (-) по частоте инфекционных осложнений и длительности ИВЛ у пациентов с абдоминальным сепсисом, требующих проведения длительной ИВЛ. У больных с АС и ТС частота ВАП оказалась выше, что неизбежно ведет к увеличению длительности ИВЛ и времени пребывания в ОРИТ.

В своём исходном состоянии больные были сопоставимы по индексу АРАСНЕ-II и тяжести лёгочного повреждения, оцениваемого по шкале Мюррея, а по шкале SOFA пациенты без ТС имели более высокий балл, отражающий тяжесть ПОН.

Более высокая частота ВАП у пациентов с ТС связана не с непосредственным влиянием операции горлосечения, а с особенностями течения инфекционного процесса в брюшной полости, необходимость повторных санаций. При персистенции воспаления в брюшной полости и сохранении потребности в реализации санационных релапаротомий удлиняется срок воздействия сразу нескольких факторов риска ВАП: выключение сознания, миоплегия, наличие назоинтестинальных зондов, введение H_2 -блокаторов. Проведение повторных сеансов общей анестезии и миоплегии не могли не оказать влияния на длительность ИВЛ и пребывания в ОРИТ. Принятый же в клинике протокол предполагал необходимость выполнения в этой ситуации ТС, которая не оказывала самостоятельного влияния на конечные точки исследования.

В дальнейшем была проведена оценка роли времени операции ТС применительно к пациентам с тяжёлым АС.

Ранняя ТС выполнена в течении 7 первых суток ИВЛ (средние сроки $4,7 \pm 1,6$ сут ИВЛ) произведена у 33 человек; поздняя (отсроченная) – после 7 суток непрерывной ИВЛ ($10,2 \pm 1,7$ сут) у 26 больных. Сравнительная

характеристика трахеотомированных пациентов представлена в таблице 5.2.3.

Таблица 5.2.3.

Общая характеристика больных с трахеостомией.

| Показатель | Ранняя ТС, n=33 | Поздняя ТС, n=26 | P |
|---|--------------------|------------------------|-------|
| Пол, ж\м | 22\11 | 10\16 | 0,058 |
| Возраст | 56,3 ± 3,0 | 49,8 ± 2,6 | 0,121 |
| APACHE - II, балл | 15,2 ± 4,7 | 16,8 ± 5,4 | 0,052 |
| SOFA, балл | 3,9 ± 0,5 | 4,5 ± 0,6 | 0,453 |
| Тяжесть повреждения легких (балл по шкале Мюррея) | 2,5 ± 1,2 | 2,2 ± 1,3 | 0,593 |
| Общее число санационных релапаротомий | 16 | 13 | 0,883 |

Основные результаты в соответствии с конечными точками исследования в зависимости от сроков ТС у больных с абдоминальным сепсисом отображены в таблице 5.2.4.

Таблица 5.2.4.

Влияние сроков наложения трахеостомии на клинические результаты лечения.

| Показатель | ранняя ТС, n=33 | поздняя ТС, n=26 | P |
|-------------------------------------|--------------------|---------------------|-------|
| Частота ВАП, % | 19(57,5%) | 12(46,1%) | 0,542 |
| Распространенность ВАП\1000 сут ИВЛ | 26,0 | 19,8 | |
| Сроки развития ВАП | 6,72±1,3 | 6,03±2,37 | 0,754 |
| Длительность ИВЛ, суток | 22,1 ± 2,5 | 23,4 ± 2,7 | 0,713 |
| Длительность в ОРИТ, сут | 24,9 ± 2,5 | 27,1 ± 3,1 | 0,572 |
| Летальность, % | 24(72,7%) | 11(42,3%) | 0,036 |

Из представленной таблицы следует, что ранняя ТС выполненная в среднем на 4-е сутки не имела преимуществ перед отсроченной операцией (8-12 сутки) в плане профилактики развития пневмонии у пациентов с АС в процессе проведения ИВЛ. Кроме того, срок выполнения ТС не оказал влияния на общую продолжительность ИВЛ и, соответственно, длительность пребывания в ОРИТ.

На следующем этапе исследования был проведен сравнительный микробиологический анализ возбудителей пневмонии. Этиология ВАП была определена у 30 из 59 пациентов (51,5%). Анализ этиологии ВАП в зависимости от сроков наложения ТС представлен в таблице 5.2.5.

Таблица 5.2.5.

Этиологии ВАП в зависимости от сроков наложения ТС.

| Микроорганизм | ранняя ТС, n=18 | поздняя ТС, n=12 |
|------------------------|--------------------|---------------------|
| <i>Ps. aeruginosa</i> | 6 | 3 |
| <i>Kl. pneumoniae</i> | 2 | 3 |
| <i>Ac. baumannii</i> | 2 | 2 |
| <i>MRSA</i> | 6 | 2 |
| <i>E.coli</i> | 0 | 2 |
| <i>St. maltophilia</i> | 2 | 0 |

Выполнение ТС в ранние сроки способствовало повышению роли неферментирующих бактерий (*Ps. aeruginosa*, *Ac. baumannii*, *St. maltophilia*) и *MRSA* в этиологии ВАП, характеризующихся крайне высоким уровнем устойчивости к антибактериальным препаратам. ГОНБ служили возбудителями ВАП в 10 из 18 случаев (55,6%), а *MRSA* в 33,3%. У пациентов трахеотомированных в сроке более 7 дней данные возбудители регистрировались несколько реже: ГОНБ – 41,6%; *MRSA* – 16,6%.

Из представленных данных следует, что у больных с тяжёлым АС и септическим шоком ранняя ТС не имеет преимуществ перед поздней в плане профилактики развития пневмонии, сокращения сроков ИВЛ и госпитализации в ОРИТ.

Расчет показателя отношения шансов также подтверждает, что отсроченная ТС не является фактором риска развития ВАП (OR = 0,63; 95% ДИ=0,22-1,78; p= 0,48).

Между тем, в подгруппе больных крайней степени тяжести (ПОН, септический шок) с исходным индексом АРАСНЕ-II более 25 баллов результаты были противоположными основной группе. Выполнение у них ранней ТС из-за предполагаемой непрогнозируемой по длительности ИВЛ, в силу наличия тяжёлого ОРДС с первых суток послеоперационного периода статистически значимо повышало вероятность выживаемости. Данные представлены в таблице 5.2.6.

Таблица 5.2.6.

Сравнительная характеристика тяжелых пациентов в группах ранней и поздней трахеостомии (n=17).

| показатель | Ранняя ТС | Поздняя ТС | p |
|-------------------------|-----------|------------|-------|
| АРАСНЕ-11 ≥25 баллов | 9 | 8 | |
| SOFA ≥7 баллов | 7 | 5 | |
| ВАП | 3(33,3%) | 3(37,5%) | 0,742 |
| Летальность | 1(11,1%) | 6(75%) | 0,029 |

При поздних сроках трахеотомии в этой категории больных риск смерти увеличивался - (OR = 24,0; 95% ДИ – 1,74 – 3,33; p=0,029).

Выполнение трахеотомии при проведении длительной ИВЛ в пределах 10 дней в общей популяции пациентов с абдоминальным сепсисом не имеет неоспоримых клинических преимуществ перед вентиляцией лёгких через эндотрахеальную трубку.

Ранняя трахеостомия не снижает риск ВАП, не сокращает длительность ИВЛ и время пребывания в ОРИТ. Срок проведения искусственной респираторной поддержки не является главным

определяющим фактором для принятия решения. Показания к трахеостомии должны быть индивидуализированы исходя из конкретной клинической ситуации.

В силу значимого снижения риска неблагоприятного исхода выполнение ранней ТС обосновано при исходном индексе APACHE-II > 25 баллов или тяжести ПОН по шкале SOFA выше 7 баллов.

Помимо общей тяжести исходного состояния и выраженности органной дисфункции при абдоминальном сепсисе на принятие решения о выполнении ТС может влиять персистенция воспалительных изменений в брюшной полости и необходимость проведения множественных этапных санаций.

Заключение.

Нозокомиальная пневмония, развивающаяся в процессе проведения ИВЛ, является самой распространенной формой среди госпитальных инфекций у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, её частота тесно коррелирует с длительностью респираторной поддержки. Возникновение пневмонии сопровождается атрибутивной летальностью, удлинением сроков пребывания в ОРИТ, большими финансовыми затратами. При всей серьезности внимания к проблеме вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) со стороны специалистов, за рамками рассмотрения остался подробный анализ особенностей ВАП в группе пациентов с абдоминальным сепсисом. Целью данной работы явилось изучение эпидемиологии, этиологической структуры, факторов риска развития, особенностей клинического течения и оптимизация подходов к профилактике развития пневмонии у пациентов с абдоминальным сепсисом, находящихся на длительной искусственной вентиляции легких.

В исследование были включены 96 пациентов с абдоминальным сепсисом и острой дыхательной недостаточностью, потребовавшей проведение пролонгированной ИВЛ длительностью от 48 часов и более, поступивших после первичной хирургической санации инфекционного очага в брюшной полости для проведения интенсивной терапии в отделение реанимации. Причиной абдоминального сепсиса служили перфорация кишечника и желудка, воспалительные заболевания органов брюшной полости, деструктивные формы острого панкреатита, мезентериальный тромбоз и др. Средняя тяжесть органо-системной дисфункции по шкале SOFA - $4,7 \pm 3,0$ балла. Выбор схемы антибактериальной терапии, объём и

содержание интенсивной терапии, проводимой в РАО соответствовали национальным Рекомендациям (2004) и междисциплинарным Рекомендациям Surviving Sepsis Campaign. У всех 96 пациентов включенных в исследование при проведении интенсивной терапии соблюдались подходы к профилактике ВАП, которые соответствовали Национальным и международным Рекомендациям касающиеся общих подходов профилактики ВАП.

Частота развития ВАП согласно диагностическим критериям составила 39,5% (38 из 96 пациентов с абдоминальным сепсисом). Показатель распространённости (ПР) ВАП при абдоминальном сепсисе составил – 22,8 (38 x 1000\1667 дней ИВЛ). Для выявления предикторов риска ВАП был выполнен расчет отношения шансов (OR). У 39,5% пациентов с абдоминальным сепсисом, требующих проведения пролонгированной искусственной респираторной поддержки, в среднем на 10-е сутки возникает пневмония. Среди значимых факторов риска наибольшее значение имеет присутствие в структуре ПОН шока, ОРДС, кишечинальной недостаточности длительностью более 5 суток, неадекватная стартовая антибиотикотерапия абдоминального сепсиса, открытый способ санации трахеи, использование для адаптации к респиратору миорелаксантов и глубокой седации.

В соответствии с поставленной целью работы была изучена этиологическая структура и фенотип резистентности возбудителей ВАП к антибиотикам. В качестве возбудителей были установлены: *Pseudomonas aeruginosa* – 11 (34,4%), *MRSA* – 9 (28,1%), *Klebsiella pneumoniae* - 5 (15,6%), *Acinetobacter baumannii* – 5 (15,6%), *E. coli* – 2 (6,2%), *Stenotrophomonas maltophilia* – 2 (6,2%). У 7 больных госпитальная пневмония относилась к категории ранней ВАП (≤ 5 суток), а у остальных - 25 (с учетом прижизненной диагностики и этиологического бактериального агента) – к поздней пневмонии ≥ 5 суток. Проведенные исследования

показали, что возбудителями пневмонии у пациентов с тяжелым АС на фоне проведения ИВЛ, являются мультирезистентные микроорганизмы. Главную роль играют *Ps. aeruginosa* и *MRSA*. Синегнойная палочка демонстрирует крайне высокий уровень устойчивости к цефтазидиму, цефепиму, ципрофлоксацину, аминогликозидам и карбапенемам. Схема стартовой эмпирической АБТ (согласно рекомендациям) пациентов с абдоминальным сепсисом не играет роли в предотвращении развития пневмонии, а неадекватная стартовая терапия, увеличивает риск возникновения ВАП более, чем в 5 раз.

Статистически достоверными факторами риска развития неблагоприятного исхода ВАП явились развитие септического шока и факторы органно-системной дисфункции – ОПН, тромбоцитопения, риск смерти увеличивается в 7 раз. Сама вентилятор-ассоциированная пневмония явилась фактором неблагоприятного исхода в течение сепсиса у пациентов с хирургической нозологией – OR = 2,93; 95% ДИ - 1,25-6,86; p=0,02.

При анализе исходов у 96 больных с АС, включённых в исследование, было установлено: из 58 человек без пневмонии погибло 23 (39,6%), а из 38 с ВАП – 25 (65,8%). Таким образом, атрибутивная (связанная с наличием пневмонии) летальность составила 26,2%. Согласно результатам патологоанатомического исследования вентилятор-ассоциированная пневмония была диагностирована у дополнительно 6 человек, которым диагноз пневмонии не был установлен прижизненно. У 8 (32%) погибших пациентов ВАП явилась ведущей причиной смерти. Развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии играло отрицательную роль в течение абдоминального сепсиса, увеличивая сроки ИВЛ и сроки госпитализации в ОРИТ. Развитие ВАП явилось неблагоприятным фактором исхода с увеличением риска смерти в 3 раза; атрибутивная летальность при появлении

ВАП составило 26,2%. Пневмония в ходе ИВЛ занимает одно из ведущих мест в структуре летальности пациентов с абдоминальным сепсисом.

Для сравнительной оценки инфицирования нижних дыхательных путей 96 пациентов с абдоминальным сепсисом, находящихся на ИВЛ более 2-х суток, были рандомизированных в две группы в зависимости от способа санации трахеобронхиального дерева.

Рандомизация: метод непрозрачных конвертов в соотношении 1:1.

После рандомизации пациенты делились на 2 группы:

Группа 1 - аспирация мокроты осуществлялась с помощью закрытой системы Cathy, смена закрытой аспирационной системы (ЗАС) проводилась каждые 48-72 часа.

Группа 2 (контрольная) - открытая аспирация мокроты из трахеобронхиального дерева по обычной методике с помощью разовых стерильных катетеров (ОАС).

При использовании закрытой аспирационной системы у двух третей наблюдаемых пациентов имела место только колонизация патогенной микрофлоры в нижних дыхательных путях, и инфекционный процесс не развивался в течение всего срока проведения ИВЛ. Сроки развития патогенного процесса увеличены в три раза при использовании закрытых аспирационных систем по сравнению с пациентами в контрольной группе; также доказана более высокая частота полимикробноза в группе с открытой аспирацией, спектр возбудителей инфекций заметно шире, включая в себя энтеробактерий продуцентов беталактамаз расширенного спектра, наряду с неферментирующими бактериями.

Учитывая, что в настоящее время в официальных международных и национальных согласительных документах посвященных профилактике вентилятор-ассоциированной пневмонии не сформулированы рекомендации по срокам выполнения трахеостомии для отдельных категорий критических больных, было проведено сравнение двух групп пациентов по развитию

инфекционного процесса НДП в зависимости от сроков выполнения ТС. Трахеотомированные пациенты были разделены на 2 группы («ранняя» и «поздняя» ТС, где «ранняя» определялась до 7 суток ИВЛ). Выполнение трахеостомии при проведении длительной ИВЛ в пределах 10 дней в общей популяции пациентов с абдоминальным сепсисом не имеет неоспоримых клинических преимуществ перед вентиляцией лёгких через эндотрахеальную трубку.

Данное исследование показало, что ранняя трахеостомия не снижает риск ВАП, не сокращает длительность ИВЛ и время пребывания в ОРИТ. Срок проведения искусственной респираторной поддержки не является главным определяющим фактором для принятия решения. Показания к трахеостомии должны быть индивидуализированы исходя из конкретной клинической ситуации. В силу значимого снижения риска неблагоприятного исхода выполнение ранней ТС обосновано при исходном индексе APACHE-II > 25 баллов или тяжести ПОН по шкале SOFA выше 7 баллов.

Помимо общей тяжести исходного состояния и выраженности органной дисфункции при абдоминальном сепсисе на принятие решения о выполнении ТС может влиять персистенция воспалительных изменений в брюшной полости и необходимость проведения множественных этапных санаций.

Выводы.

1. Факторами риска развития пневмонии пациентов с абдоминальным сепсисом явились септический шок, острый респираторный дистресс-синдром, неадекватная начальная антибактериальная терапия интестинальная недостаточность длительностью более 5 суток, пролонгированная многосуточная седация пациентов с применением миоплегии.

2. В 81,6% случаев пневмония развивается после 5 суток ИВЛ («поздняя» ВАП). В этиологической структуре пневмонии возникшей на фоне проводимой антибиотикотерапии сепсиса преобладают *P. aeruginosa* и MRSA. Грамотрицательные неферментирующие бактерии демонстрируют крайне высокий уровень устойчивости к меропенему, имипенему и антисинегнойным цефалоспорином.

3. Развитие пневмонии на фоне абдоминального сепсиса в 2,9 раза увеличивает риск смерти и сопровождается атрибутивной летальностью составляющей 26,2%. Факторами риска неблагоприятного исхода выступают развитие септического шока, острой почечной недостаточности и коагулопатии потребления.

4. Использование закрытых аспирационных систем при проведении ИВЛ замедляет процесс колонизации трахеобронхиального дерева, снижает риск развития пневмонии и неблагоприятного исхода на 22,3%.

5. Выполнение трахеостомии при прогнозируемой длительной ИВЛ в пределах 10 суток у пациентов с абдоминальным сепсисом не влияет на сроки и частоту развития пневмонии, а также продолжительность

ИВЛ. Ранняя трахеостомия (до 7 суток ИВЛ) не снижает развитие пневмонии в группе крайне тяжелых пациентов с высоким риском смерти: более 25 баллов по APACHE- II и\или SOFA более 7 баллов, но достоверно снижает летальность.

Практические рекомендации.

1. Пациенты с абдоминальным сепсисом представляют собой группу крайне высокого риска развития пневмонии при проведении ИВЛ. Реализацию максимального объема профилактических мер следует предусмотреть при наличии шока, ОРДС, длительной интестинальной недостаточности. Снижению вероятности пневмонии будет способствовать контролируемая седация и отказ от миоплегии.

2. Санация трахеобронхиального дерева при проведении длительной искусственной респираторной поддержки должна осуществляться с помощью закрытых аспирационных систем.

3. При возникновении «ранней» пневмонии до получения результатов бактериологического исследования необходимо рассмотреть возможность добавления в схему терапии беталактамов с антисинегнойной активностью, а при «поздней» - ванкомицина или линезолида.

4. Выполнение ранней трахеостомии показано у крайне тяжёлых больных с абдоминальным сепсисом и ПОН с индексом тяжести по APACHE-II более 25 и\или SOFA более 7 баллов.

Список литературы

1. Белобородов В.Б. Вентилятор - ассоциированная пневмония: диагностика, профилактика и лечение. / В.Б.Белобородов // Consilium - medicum.- 2000.- Том 2.,№ 10.- С.23.
2. Боровик А.В. Нозокомиальная пневмония при проведении продленной ИВЛ. / А.В.Боровик, В.А.Руднов // Вест. инт. терапии. 1996.- №23.- С.29-33.
3. Гельфанд Е.Б. Абдоминальный сепсис при перитоните: клиническая характеристика и эффективность антибактериальной терапии. / Автореф. канд. мед. наук.- М.1999.
4. Гельфанд Б.Р. Абдоминальный сепсис. / Б.Р.Гельфанд, М.И.Филимонов, С.З.Бурневич // Русский медицинский журнал.- 1998.-№6.- С.697-706.
5. Гельфанд Б.Р. Лечение нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких, у хирургических больных. / Б.Р.Гельфанд, В.А.Гологорский, Б.З.Белоцерковский [и др.] // Consilium-medicum.-2001.-Том 3,№ 7.
6. Гельфанд Б.Р. Нозокомиальная пневмония в хирургии. Методические рекомендации. / Б.Р.Гельфанд, Б.З.Белоцерковский, Д.Н.Проценко [и др.] // Инфекции и антимикробная терапия.- 2003.- № 5–6.- С.124–129.
7. Гельфанд Б.Р. Нозокомиальная пневмония в хирургии. / Б.Р.Гельфанд, Б.З.Белоцерковский, Д.Н.Проценко [и др.] // Методические рекомендации РАСХИ. М., 2004.

8. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: Практическое руководство. / Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда. - М. Литтерра, 2006.
9. Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль / Р.С.Козлов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.- 2000. - № 11.- С.16-30.
- 10.Кузнецов Н.А. Распространение патологического процесса в забрюшинном пространстве при некротическом панкреатите. / Н.А.Кузнецов, Г.В.Родоман, А.Т.Бронтвейн [и др.] // Consilium medicum.- 2004.- Том 06,№2.
- 11.Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские Национальные рекомендации. / РАСХИ.- Москва. 2009г.
- 12.Розанова С.М. Сравнительный анализ этиологии и антибиотокорезистентности основных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ различного профиля г. Екатеринбурга. / С.М.Розанова, В.А.Руднов, А.Э.Пионтек [и др.] // КМАХ.- 2005.- Том7,№4.- С.410-18.
- 13.Руднов ВА. Вентилятор-ассоциированная пневмония: дискуссионные вопросы терминологии, диагностики и эмпирической антибиотикотерапии. / В.А.Руднов // КМАХ.- 2001.- №3.
- 14.Савельев В.С. Инфекция в абдоминальной хирургии: настоящее и будущее проблемы. / В.С.Савельев, Б.Р.Гельфанд // Вестн. хирургии.- 1990.-№ 6.- С.37.
- 15.Федоровский Н. М. Достоинства и недостатки назотрахеального и оротрахеального видов интубаций и трахеостомии у пострадавших с черепно-мозговой травмой. / Н.М.Федоровский, Л.В.Игнатьева // Вестник интенсивной терапии. - 2002. - №5.- С.172-175.

16. Чучалин А.Г. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. / А.Г.Чучалин // Пособие для врачей. М.,- 2005г.
17. Яковлев С.В. Схемы антибактериальной профилактики инфекционных осложнений в хирургии. / С.В.Яковлев // Клиническая антимикробная химиотерапия.- 1999.- №1.- С.32-34.
18. Сепсис в начале XXI века: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Методические рекомендации. / Калужская согласительная конференция РАСХИ. 2004г.
19. AARC. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines Care of the Ventilator Circuit and Its Relation to Ventilator-Associated Pneumonia. // *Respir. Care.* – 2003.- Vol.48,№ 9. - P.869–879.
20. Aktas O. In vitro antibiotic sensitivity of *Acinetobacter* spp. strains isolated as the nosocomial infection agents in medical intensive care units and identified in the microbial identification system organisms. / O.Aktas, A.Ozbek, R.Kesli. // *Clin. Microbiology and Infection.* – 2001. - Vol.7.- P.296.
21. Alberti C. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. / C.Alberti, C.Brun-Buisson, H.Burchardi [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2002.- Vol.28,№ 2.- P.108-121.
22. Alberti C. Tracheostomy does not improve the outcome of patients requiring prolonged mechanical ventilation: a propensity analysis. / C.Alberti, F.Vincent, M.Garrouste-Orgeas. // *Crit. Care Med.*- 2007.- Vol.35,№1.- P.132-138.
23. Aloush V. Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors and Clinical Impact *Antimicrob.* / V.Aloush, S.Navon-Venezia,

- Y.Seigman-Igra [et al.] // Agents Chemother.- 2006. – Vol. 50,№1.- P.43 – 48.
- 24.Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. / F. Alvarez-Lerma // Intensive Care Med.- 1996.- Vol.22.- P.387-394.
- 25.The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. / N. Engl. J. Med. – 2000. - Vol. 342. - P.1301-1308.
- 26.American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. / Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005.- Vol.171.- P.388–416.
- 27.Antonelli M. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. / M.G.Antonelli, M.Conti, M.Rocco [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1998. - Vol. 339.- P.429-435.
- 28.Antonelli M. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. / M.Antonelli, G.Conti, M.L.Moro. // Intensive Care Med.- 2001.-Vol. 27,№ 11.- P. 1718–1728.
- 29.A Randomized Trial of Diagnostic Techniques for Ventilator-Associated Pneumonia. / The Canadian Critical Care Trials Group // NEJM.- 2006.- Vol. 355.- P.25.
- 30.Artigas TA. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. / T.A.Artigas, B.S.Drona, C.E.Valles // Crit. Care Med.- 2001.- Vol.29.- P.304-09.

31. Azoulay E. Candida Colonization of the Respiratory Tract and Subsequent Pseudomonas Ventilator-Associated Pneumonia. / E. Azoulay // Chest - 2006.-Vol.129 - P.110-117.
32. Augustyn B. Ventilator-Associated Pneumonia: Risk Factors and Prevention. / B. Augustyn // Crit. Care Nurse.- 2007.- Vol.27, №4.- P.32-33.
33. Baker A. M. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. / A.M. Baker, J.W. Meredith, E.F. Haponik. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1996.- Vol.153.- P.343-349.
34. Baker J.J. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (s-TREM-1) is increased in trauma patients with ventilator associated pneumonia (VAP). / J.J. Baker, C. Vary, B. Conley [et al.] // Chest Meeting Abstracts.- 2008.- Vol.134:S9004.
35. Bercault N. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: A prospective case-control study [Clinical Investigations]. / N. Bercault, T. Boulain // Crit. Care Med.- 2001.-Vol. 53. - P. 2303-2309.
36. Bergmans D.C. Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. / D.C. Bergmans, M.J. Bonten, C.A. Gaillard // Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 2001.- Vol. 164.-P.382-388.
37. Bert F. Sinusitis in mechanically ventilated patients and its role in the pathogenesis of nosocomial pneumonia. / F. Bert, N. Lambert-Zechovsky // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 1996. – Vol. 15. – P. 533-544.
38. Berra L. Endotracheal tubes coated with antiseptics decrease bacterial colonization of the ventilator circuits, lungs, and endotracheal tube. / L. Berra, L. De Marchi, Yu. ZX // Anesthesiology.- 2004.- Vol.100.- P.1446-1456.

39. Ben-Menachem T. Prophylaxis for stress-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit. A randomized, controlled, single-blind study / T. Ben-Menachem, R. Fogel, R. V. Patel [et al.] // *Ann. Intern. Med.*- 1994.- Vol.121.- P. 568-75.
40. Bohnen M.J. Intra-abdominal sepsis. / M.J. Bohnen // *BMJ.*- 1997.- P.431-440.
41. Bonten M.J. Controversies on diagnosis and prevention of ventilator-associated pneumonia. / M.J. Bonten // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*- 1999.- Vol.34.- P.199–204.
42. Bonten M.J. Selective digestive tract decontamination—will it prevent infection with multidrug-resistant gram-negative pathogens but still be applicable in institutions where methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci are endemic? / M.J. Bonten // *Clin. Infect. Dis.*- 2006.- Vol.43, Suppl 2.- P.S70–S74.
43. Bodey G.P. *Pseudomonas* bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. / G.P. Bodey, L. Jadeja, L. Elting // *Arch. Intern. Med.*- 1985.- Vol.145.- P.1621–1629.
44. Bergogne-Berezin E. Current guidelines for the treatment and prevention of nosocomial infections. / E. Bergogne-Berezin // *Drugs.*- 1999.- Vol.58.- P.51-67.
45. Beydon I. Can portable chest X-ray examination accurately diagnose lung consolidation after major surgery? A comparison with computed tomography scan. / I. Beydon, M. Saada, N. Liu // *Chest.*- 1992.- Vol.102.- P. 1698-1703.
46. Boselli E. Pharmacokinetics and lung concentrations of ertapenem in patients with ventilator-associated pneumonia. / E. Boselli, D. Breilh, M. C. Saux [et al.] // *Intensive Care Med.*- 2006.- Vol.13.- P.345-352.
47. Bornstein C. Sedation, sucralfate, and antibiotic use are potential means for protection against early-onset ventilator-associated pneumonia. /

- C.Bornstain, E.Azoulay, A.De Lassence [et al.] // Clin. Infect. Dis.- 2004.- Vol.38,№ 10.- P.1401-1408.
- 48.Bouza E. Ventilator-associated pneumonia. / E.Bouza, C.Brun-Buisson, J.Chastre [et al.] // Eur. Respir. J.- 2001.-Vol. 17.- P. 1034-1045.
- 49.Bueno-Cavanillas A. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. / A.Bueno-Cavanillas, A.Delgado-Rodriguez, S.Lopez-Luque [et al.] // Crit. Care Med. - 1994.- Vol.22.- P.55-60.
- 50.Branson R.D. The Ventilator Circuit and Ventilator-Associated Pneumonia. / R.D.Branson // Respir. Care.- 2005.- Vol.50,№ 6.- P.774-785.
- 51.Bregeon F. Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? / F.Bregeon, V.Ciais, V.Carret [et al.] // Anesthesiology.- 2001.-Vol.94, №4.- P.551-553.
- 52.Brett A.S. Ventilator-Associated Pneumonia. / A.S.Brett // J. Watch Gen. Med.- 2006.
- 53.Brochard L. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. / L.Brochard, J.Mancebo, M.Wysocki. // NEJM.- 1995.- Vol.333,№ 13.- P.817-822.
- 54.Brook A.D. Early versus late tracheostomy in patients who require prolonged mechanical. / A.D.Brook, G.Sherman, J.Malen [et al.] // Am. J. of Crit. Care.- 2005.- Vol.9,№ 5.- P.352-359.
- 55.Carratala J. Risk factors for nosocomial Legionella pneumophila pneumonia. / J.Carratala, F.Gudiol, R.Pallares. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1994.-Vol.149.- P.625-629.
- 56.Chen K.Y. Pulmonary fungal infection: Emphasis on microbiological spectra, patient outcome, and prognostic factors./ K.Y.Chen, S.C.Ko, P.R.Hsueh // Chest.- 2001.-Vol.120.- P.177-184.

57. Chastre J. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. / J.Chastre, M.Wolff, J.Y.Fagon. // JAMA. - 2003.-Vol.290.- P.2588-2598.
58. Chastre J. Ventilator-associated pneumonia. / J.Chastre, J.Y.Fagon. // Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 2002.- Vol.165.- P.867-903.
59. Chastre J. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in intubated patients undergoing ventilation: Comparison of the usefulness of bronchoalveolar lavage and the protected specimen brush. / J.Chastre, J.Y.Fagon, P.Soler. // Am. J. Med.- 1988.- Vol.85.- P.499–506.
60. Chastre J. The Invasive (Quantitative) Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. / J.Chastre, A.Combes, C.E.Luyt // Respir. Care.- 2005.-Vol.50, №6.- P.797– 807.
61. Colin G. Corticosteroids and human recombinant activated protein C for septic shock. / G.Colin, D.Annane // Clin. Chest Med.- 2008.- Vol.29,№4.- P.705–712.
62. Cometta A. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. / A.Cometta, J.D.Baumgartner, D.Lew // Antimicrob. Agents Chemother.- 1994.- Vol.38,№6.- P.1309-1313.
63. Combes P. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients, a prospective randomised evaluation of the Stericath closed suctioning system. / P.Combes, B.Fauvage, C.Oleyer // Intensive Care Med.- 2000.-Vol.26.- P.878-882.
64. Cook D. J. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. / D.J.Cook, S.D.Walter, R.J.Cook // Ann. Intern. Med.- 1998.- Vol.129.- P.433-440.

65. Cook D. Ventilator associated pneumonia: perspectives on the burden of illness. / D. Cook // Intensive Care Med.- 2000.- Vol.26,suppl 1.- P.S31-S37.
66. Chan E.Y. Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. / E.Y.Chan, A.Ruest, M.O.Meade [et al.] // BMJ.- 2007.- Vol.334.- P.889.
67. Christ-Crain M. Procalcitonin Guidance of Antibiotic Therapy in Community-acquired Pneumonia: A Randomized Trial. / M.Christ-Crain, D.Stolz // Chest. -2006.- Vol.130.- P.251-260.
68. Conrad S.A. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. / S.A.Conrad, A.Gabrielli, B.Margolis // Crit. Care Med.- 2005.-Vol.33,№4.- P.760–765.
69. Cunnion K. M. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations. / K.M.Cunnion, D.J.Weber, W.E.Broadhead [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 1996.- Vol.153.- P.158–162.
70. Craven D.E. Nosocomial pneumonia in the intubated patient. / D.E.Craven, M.R.Driks // Semin. Respir. Infect.- 1987.- Vol.2.- P.20–33.
71. Craven D.E. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated adult patients: Epidemiology and prevention in 1996. / D.E.Craven, K.A.Steger // Semin. Respir. Infect.- 1996.- Vol.11.- P.32–53.
72. Craven D.E. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. / D.E.Craven // Chest.- 2000.- Vol.117.- P.186S-187S.

73. Craig C. P. Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality. / C.P.Craig, S.Connelly // *Am. J. Infect. Control.*- 1984.- Vol.12.- P.233–238.
74. Croce M.A. Using bronchoalveolar lavage to distinguish nosocomial pneumonia from systemic inflammatory response syndrome: a prospective analysis. / M.A.Croce, T.C.Fabian, M.J.Schurr // *J. Trauma.*- 1995.- Vol.39,№6.- P.1134-1139.
75. Croce M.A. Utility of Gram's stain and efficacy of quantitative cultures for posttraumatic pneumonia: a prospective study. / M.A.Croce, T.C.Fabian, L.Waddle-Smith // *Ann. Surg.*- 1998.- Vol.227.- P.743-751.
76. Damas P. Combination therapy versus monotherapy: a randomised pilot study on the evolution of inflammatory parameters after ventilator-associated pneumonia. / P.Damas, C.Garweg, M.Monchi [et al.] // *Critical Care.*- 2006.-Vol.10.- P.52.
77. Darvas J.A. The closed tracheal suction catheter: 24 hour or 48 hour change? / J.A.Darvas, L.G.Hawkins // *Aust. Crit. Care.*- 2003.- Vol.16,№3.- P.86-92.
78. De Riso A.J. Chlorhexidine gluconate 0,12% oral rinse reduces the incidence of total nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. / A.J.DeRiso, J.S.Ladowski, T.A.Dillon [et al.] // *Chest.*- 1996.- Vol.109.- P.1556-1561.
79. De Jonge E. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. / E.De Jonge, M.J.Schultz, L.Spanjaard [et al.] // *Lancet.*- 2003.-Vol.362.- P.1011-1016.
80. De Lassence A. Impact of unplanned extubation and reintubation after weaning on nosocomial pneumonia risk in the intensive care unit: a

- prospective multicenter study. / A.De Lassence, C.Alberti, E.Azoulay [et al.] // *Anesthesiology*.- 2002.- Vol.97.- P.148–156.
- 81.De Leyn P. Tracheotomy: clinical review and guidelines. / P. De Leyn, L. Bedert, M. Delcroix, P. Depuydt [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*- 2007.-Vol.32.- P.412-421.
- 82.Declaus C. Lower respiratory tract colonization and infection during severe ARDS: incidence and diagnosis. / C.Declaus, E.Roupie, F.Blot [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 1997.- Vol.156.- P.1092-1098.
- 83.Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. / R.P.Dellinger, J.M.Carlet, H.Masur [et al.] // *Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Crit. Care Med.* – 2004.- Vol.32,№3.- P.858-873.
- 84.Dellinger R.P. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2008. / R.P.Dellinger, J.M.Carlet, H.Masur [et al.] // *Crit. Care Med.*- 2008.- Vol.36,№1.- P.296-327.
- 85.Depuydt P.O. Determinants and impact of multidrug antibiotic resistance in pathogens causing ventilator-associated-pneumonia. / P.O.Depuydt, D.M.Vandijck, A.B.Maarten [et al.] // *Crit. Care.*- 2008.- Vol.12.- P.142.
- 86.Drakulovic M.B. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. / M.B.Drakulovic, A.Torres, T.T.Bauer [et al.] // *Lancet.*- 1999.- Vol.354.- P.1851–1858.

87. Dodek P. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. / P.Dodek, S.Keenan, D.Cook [et al.] // *Ann. Intern. Med.*- 2004.- Vol.141.- P.305–13.
88. Diaz O. Risk factors for pneumonia in the intubated patient. / O.Diaz, E.Diaz, J.Rello // *Infect. Dis. Clin. North Am.*- 2003.- Vol.17.- P.697–705.
89. Deppe S.A. Incidence of colonization, nosocomial pneumonia, and mortality in critically ill patients using a Trach Care closed-suction system versus an open-suction system: Prospective, randomized study. / S.A.Deppe, J.W.Kelly, L.L.Thoi [et al]. // *Crit. Care Med.*- 1990.- Vol.18.- P.1389-1393.
90. Dennesen P.J. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. / P.J.Dennesen, A.J. van der Ven, A.G.Kessels [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001.- Vol.163.- P.1371–1375.
91. Dotson R.G. The effect of antibiotic therapy on recovery of intracellular bacteria from bronchoalveolar lavage in suspected ventilator-associated nosocomial pneumonia. / R.G.Dotson, S.K.Pingleton // *Chest.*- 1993.- Vol.103.- P.541–546.
92. Duflo F. Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia. / F.Duflo // *Anesthesiology.*- 2002. - Vol.96,№1.- P.74-79.
93. Durmaz B. Antimicrobial resistance of Gram-negative bacilli isolated from in-patients. / B.Durmaz, C.Kuzuku, M.Ayan [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection.*- 2001. - Vol.7. - P.79.
94. Eachempati S.R. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? / S.R.Eachempati, L.J.Hydo, J.Shou [et al.] // *J. Trauma.*- 2009.- Vol.66,№5.- P.1343-8.

95. Eddleston J.M. Prospective endoscopic study of stress erosions and ulcers in critically ill adult patients treated with either sucralfate or placebo. / J.M.Eddleston, R.C.Pearson, J.Holland [et al.] // Crit. Care Med.- 1994.- Vol.22.- P.1949-1954.
96. Eckmanns T. Impact of the suctioning system (open vs. closed) on the incidence of ventilation-associated pneumonia: meta-analysis of randomized controlled trials. / T.Eckmanns, T.Welte, P.Gastmeier // Intensive Care Med. - 2006.- 32,№9.- P.1329-35.
97. Eldere J. Comparative activity of 14 antimicrobials against clinical *Pseudomonas aeruginosa* strains organisms. / J.Eldere, J.Verhaegen // Clinical Microbiology and Infection. - 2001.-Vol.7. - P.294.
98. El-Ebiary M. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate postmortem histologic study. / M.El-Ebiary, A.Torres, N.Fabregas [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 1997.- Vol.156.- P.583-90.
99. El-Solh A.A. Colonization of dental plaques: A reservoir of respiratory pathogens for hospital-acquired pneumonia in institutionalized elders. / A.El-Solh, C.Pietrantonio, A.Bhat [et al.] // Chest.- 2004.- Vol.126.- P.1575-82.
100. El-Solh A.A. Persistent Infection with *Pseudomonas Aeruginosa* in Ventilator Associated Pneumonia. /A.A.El-Solh, M.E.Akinnusi, J.P.Wiener-Kronish [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 2008.- Vol.23.- P.1232-34.
101. El-Khatib M.F. Critical Care Clinicians' Knowledge of Evidence-Based Guidelines for Preventing Ventilator-Associated Pneumonia. /M.F.El-Khatib, S.Zeineldine, C.Ayoub [et al.] // American Journal of Critical Care.- 2010.- Vol.19.- P. 272-276.

102. Engoren M. Hospital and Long-term Outcome After Tracheostomy for Respiratory Failure. / M.Engoren, C.A.Engoren, N.Buderer // *Chest.*- 2004.-Vol.125.- P.220-227.
103. Esteban A. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. / A.Esteban, A.Anzueto, A.Inmaculada [et al.] // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*- 2000.- Vol.161.- P.1450-1458.
104. Evans R.S. A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. / R.S.Evans, S.L.Pestotnik, D.C.Classen [et al.] // *N. Engl. J. Med.*- 1998.- Vol.338.- P.232-8.
105. Fagon J.Y. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. / J.Y.Fagon, J.Chastre, A.J.Hance [et al.] // *Am. J. Med.*- 1993.- Vol.94.- P.281-288.
106. Fagon J.Y. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. / J.Y.Fagon, J.Chastre, A.Vuagnat [et al.] // *JAMA.*- 1996.- Vol.275.- P.866-869.
107. Fagon J.Y. Hospital-acquired pneumonia: methicillin resistance and intensive care unit admission. / J.Y.Fagon, J.M.Maillet, A.Novara // *Am. J. Med.*- 1998.- Vol.104.- P.17S-23S.
108. Fagon J.Y. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. / J.Y.Fagon, J.Chastre, M.Wolff [et al.] // *Ann. Intern. Med.*- 2000.- Vol.132.- P.621-630.
109. Fabregas N. Clinical diagnosis of ventilator-associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. / N.Fabregas, S.Ewig, A.Torres [et al.] // *Thorax.*- 1999.- Vol.54.- P.867-873.

- 110.Fabregas N. Histopathologic and microbiologic aspects of ventilator-associated pneumonia. / N.Fabregas, A.Torres, M.El-Ebiary [et al.] // *Anesthesiology*. - 1996.- Vol.84,№4. - P.760-771.
- 111.Ferrer M. Effect of nasogastric tube size on gastroesophageal reflux and microaspiration in intubated patients. / M.Ferrer, T.T.Bauer, A.Torres [et al.] // *Ann. Intern. Med.*- 1999.- Vol.130.- P.991–994.
- 112.Ferrer M. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. / M.Ferrer, A.Esquinas, M.Leon [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2003.- Vol.168,№12.- P.1438–44.
- 113.Ferrer M. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial. / M.Ferrer, A.Esquinas, F.Arancibia [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 2003.- Vol.168,№1.- P.70–76.
- 114.Fiel S. Guidelines and Critical Pathways for Severe Hospital-Acquired Pneumonia. / S.Fiel // *Chest*. - 2001.- Vol.119.- P.412S-418S.
- 115.Fikkers B.G. Guidelines Tracheostomy. / B.G.Fikkers // 2000. Maastricht. [электронный ресурс] / www.nvic.nl/download.
- 116.Flavouris A. The utility of open lung biopsy in patients requiring mechanical ventilation. / A.Flavouris, J.Myburgh // *Chest*. - 1999. - Vol.115,№3. - P. 811-817.
- 117.Fleming C.A. Risk factors for nosocomial pneumonia. Focus on prophylaxis. / C.A.Fleming, H.U.Balaguera, D.E.Craven // *Med. Clin. North Am.*- 2001.- Vol.85.- P.1545–63.
- 118.Freytag C.C. Prolonged application of closed in-line suction catheters increases microbial colonization of the lower respiratory tract and bacterial growth on catheter surface. / C.C.Freytag, F.L.Thies, W.Konig // *Infection*.- 2003.- Vol.- 31,№1.- P.31-37.
- 119.Frutos-Vivar F. Outcome of mechanically ventilated patients who require a tracheostomy. / F.Frutos-Vivar, A.Esteban // *Critical Care Medicine*. - 2005.- Vol.33,№2.- P.290-298.

120. Garibaldi R.A. Risk factors for postoperative pneumonia. / R.A. Garibaldi, M.R. Britt, M.L. Coleman [et al.] // *Am. J. Med.*- 1981. - Vol.70.- P.677–80.
121. Gardner P. A need to update and revise the pneumococcal vaccine recommendations for adults. / P. Gardner // *Ann. Intern. Med.*- 2003.- Vol.138.- P.999–1000.
122. Gibot S. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. / S. Gibot, A. Cravoisy, B. Levy [et al.] // *NEJM.*- 2004.- Vol.350.- P.451–8.
123. Girou E. Risk factors and outcome of nosocomial infections: results of a matched case-control study of ICU patients. / E. Girou, F. Stephan, A. Novara [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 1998.- Vol.157.- P.1151.
124. Girou E. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. / E. Girou, F. Schortgen, C. Delclaux [et al.] // *JAMA.*- 2000.- Vol.284.- P.2361–2367.
125. Goldstein E.J.C. Poster presented at the 44th Annual Meeting of the IDSA, oct. 12-15.- 2006.- Toronto, Canada.
126. Grap M.J. Effect of Backrest Elevation on the Development of Ventilator-Associated Pneumonia. / M.J. Grap, L. Cindy, C.L. Munro [et al.] // *American Journal of Critical Care.*- 2005.- Vol.14.- P.325-332.
127. Griffiths J. Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation. / J. Griffiths // *BMJ.*- 2005.- Vol.330.- P.1243-1251.
128. Grossman R.F. Evidence-based assessment of diagnostic tests for ventilator-associated pneumonia. [Executive summary] / R.F. Grossman, A. Fein // *Chest.*- 2000.- Vol.117.- P.177S–81S.

129. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005.- Vol.171, №4.- P.388 - 416.
130. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. / Centers for Disease Control and Prevention. // MMWR. - 1997.- Vol.46.- P.1-79.
131. Guidelines for Preventing Health-Care–Associated Pneumonia. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. [электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.cdc.gov/hicpac/pubs.html>. 2003.
132. Guidelines for the prevention of ventilator-associated pneumonia in Ireland. SARI working group. [электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.lenus.ie/hse/handle/10147/106892>. 2010.
133. Gursel G. Risk factors for treatment failure in patients with ventilator-associated pneumonia receiving appropriate antibiotic therapy. / G.Gursel, M.Aydogdu, E.Ozyilmaz // Journal of Critical Care.- 2008.- Vol.23, №1. - P.34-40.
134. Gursel G. Value of APACHE II, SOFA and CPIS scores in predicting prognosis in patients with ventilator-associated pneumonia. / G.Gursel, S.Demirtas // Respiration.- 2006.- Vol.73, №4.- P.503-508.
135. Hanes S.D. Risk factors for late-onset nosocomial pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill trauma patients. / S.D.Hanes, K.Demirkan, E.Tolley [et al.] // Clin. Infect. Dis.- 2002.- Vol.35.- P.228–235.
136. Hart C.F. Antibiotic resistance: an increasing problem? / C.F.Hart // BMJ.- 1998. - Vol.317. - P.1255-1256.
137. Hunter J.D. Ventilator associated pneumonia. / J.D.Hunter // Postgraduate Medical Journal.- 2006.- Vol.82.- P.172-178.

138. Heyland D. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. / D. Heyland, P. Dodek, J. Muscedere, A. Day. // NEJM. - 2006. - Vol. 355. - P. 2619-2630.
139. Heyland D.K. Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration - Results of a randomized controlled trial. / D.K. Heyland // Crit. Care Med. - 2001. - Vol. 29. - P. 1495-501.
140. Heyland D.K. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. / D.K. Heyland, D.J. Cook, L. Griffith [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1999. - Vol. 159. - P. 1249-56.
141. Houston S. Effectiveness of 0,12% chlorhexidine gluconate oral rinse in reducing prevalence of nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. / S. Houston, P. Hougland, J.J. Anderson [et al.] // Am. J. Crit. Care. - 2002. - Vol. 11. - P. 567-570.
142. Höffken G. Nosocomial pneumonia: The importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. / G. Höffken, M.S. Niederman // Chest. - 2002. - Vol. 122. - P. 2183-96.
143. Hilf M. Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Outcome correlations in a prospective study of 200 patients. / M. Hilf, V.L. Yu, J. Sharp [et al.] // Am. J. Med. - 1989. - Vol. 87. - P. 540-6.
144. Hilbert G. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. / G. Hilbert, D. Gruson, F. Vargas // NEJM. - 2001. - Vol. 344. - P. 481-487.
145. Hospital-acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement. / Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1996. - Vol. 153. - P. 1711-25.

- 146.Hurley J.C. Prophylaxis with enteral antibiotics in ventilated patients: selective decontamination or selective cross-infection? / J.C.Hurley // Antimicrob. Agents Chemother. - 1995.- Vol.39.- P.941-947.
- 147.Ibrahim E.H. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. / E.H.Ibrahim, G.Sherman, S.Ward [et al.] // Chest.- 2000.- Vol.118.- P.146-55.
- 148.Ibrahim E.H Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. / E.H.Ibrahim, L.Mehring, D.Prentice [et al.] // JPEN. J. Parenter. Enteral. Nutr.- 2002.- Vol.26.- P.174-181.
- 149.Ioanas M. Hospital-acquired pneumonia: Coverage and treatment adequacy of current guidelines. / M.Ioanas, M.Cavalcanti, M.Ferrer [et al.] // Eur Respir J.- 2003.- Vol.22.- P.876–82.
- 150.Inglis T.J. Tracheal tube biofilm as a source of bacterial colonization of the lung. / T.J.Inglis, M.R.Millar, J.G.Jones [et al.] // J. Clin. Microbiol. - 1989. - Vol.27.- P.2014-18.
- 151.Iregui M. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. // M.Iregui, S.Ward, H.Sherman // Chest. – 2002.- Vol.122.- P.262-268.
- 152.Jaeger M. The Role of Tracheostomy in Weaning from Mechanical Ventilation. / M.Jaeger, K.A.Littlewood, C.Durbin // Respir. Care.- 2002.- P.47,№4. - P.469.
- 153.Jiménez P. Incidence and etiology of pneumonia acquired during mechanical ventilation. / P.Jiménez, A.Torres, R.Rodríguez-Roisin [et al.] // Crit. Care Med. – 1989.- Vol.17.- P.882–5.
- 154.Joshi N. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. / N.Joshi, A.R.Localio, B.H.Hamory // Am. J. Med. - 1992. - Vol.93.- P.135–42.

155. Johnson K.L. Closed versus open endotracheal suctioning: costs and physiologic consequences. / K.L.Johnson, P.A.Kearney, S.B.Johnson // Crit. Care Med. - 1994. - Vol.22. - P.658-666.
156. Johanson W.G. Bacteriologic diagnosis of nosocomial pneumonia following prolonged mechanical ventilation. / W.G.Johanson, J.J.Seidenfeld, De LosSantos [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis.- 1988. - Vol.137. - P.259-264.
157. Jongerden I.P. Open and closed endotracheal suction systems in mechanically ventilated intensive care patients: a meta-analysis. / I.P.Jongerden, M.M. Rovers, M.H.Grypdonck // Crit. Care Med.- 2007.- Vol.35, №1. - P.260-70.
158. Kollef M.H. The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. / M.H.Kollef, K.R.Bock, R.D.Richards [et al.] // Ann. Intern. Med.- 1995.- Vol.122. - P.743-48.
159. Kollef M.H. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. / M.H.Kollef, P.Silver, D.M.Murphy // Chest.- 1995.- Vol.108.- P.1655-1662.
160. Kollef M.H. Antibiotic Utilization and Outcomes for Patients With Clinically Suspected Ventilator-Associated Pneumonia and Negative Quantitative BAL Culture Results. / M.H.Kollef, K.Kollef // Chest.- 2005.- Vol.128.- P.2706-2713.
161. Kollef M.H. The prevention of ventilator-associated pneumonia. / M.H.Kollef // NEJM.- 1999.- Vol.340. - P.627-34.
162. Kollef M.H. Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. / M.H.Kollef // NEJM. - 2006. - Vol.355. - P.2691-2693.
163. Kollef M.H. Clinical predictors and outcomes for patients requiring tracheostomy in the intensive care unit. [Clinical Investigations] /

- M.H.Kollef, S.Thomas, W.Shannon // Crit. Care Med. -1999. - Vol.27,№9.- P.1714-1720.
- 164.Kollef M.H. Patient transport from intensive care increases the risk of developing ventilator-associated pneumonia. / M.H.Kollef, B.VonHarz, D.Prentice [et al.] // Chest.- 1997.- Vol.112.- P.765-73.
165. Kollef MH. Is antibiotic cycling the answer to preventing the emergence of bacterial resistance in the intensive care unit? / M.H.Kollef // Clin. Infect Dis. – 2006.- Vol.43,Suppl 2.- P.S82-8.
166. Kollef M.H. Mechanical Ventilation with or without Daily Changes of In-Line Suction Catheters. / M.H.Kollef, D.Prentice, S.D.Shapiro [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. -1997.- Vol.156.-P.466-472.
- 167.Kollef M.H. Silver-Coated Endotracheal Tubes and Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia. The NASCENT Randomized Trial. / M.H.Kollef // JAMA. – 2008.- Vol.300,№7.- P.805-813.
- 168.Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: the importance of initial empirical antibiotic selection. / M.H.Kollef // Infect. Med.- 2000.- Vol.17,№4.- P.265-8.
- 169.Kollef M.H. Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients. / M.H.Kollef, G.Sherman, S.Ward // Chest.- 1999.- Vol.115.- P.462-7.
- 170.Kollef M.H. The role of selective digestive tract decontamination on mortality and respiratory tract infections. A meta-analysis. / M.H.Kollef // Chest.- 1994.- Vol.105.- P.1101-8.
171. Kollef M.H. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. /M.H.Kollef, C.M.Coopersmith // Critical Care.- 2005.- Vol.17.- P.234-6.
- 172.Kang C.I. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate

- initial antimicrobial therapy on outcome. / C.I.Kang, S.H.Kim, W.B.Park [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 2005.- Vol.49,№2.- P.760-66.
- 173.Kim M.N. Imipenem resistant *Acinetobacter baumannii* with carbapenem hydrolyzing beta-lactamase in Korean Hospital. / M.N.Kim, S.J.Ryu, Y.J.Pyo [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection.*- 2001. - Vol.7.- P.25-27.
- 174.Kirtland S.H. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. /S.H.Kirtland // *Chest.*- 1997.- Vol.112.- P.445-457.
- 175.Koss W.G. Nosocomial pneumonia is not prevented by protective contact isolation in the surgical intensive care unit. / W.G.Koss, T.M.Khalili, J.F.Lemus [et al.] // *Am. Surg.*- 2001.- Vol.67.- P.1140-1144.
176. Krueger W.A. Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. / W.A.Krueger, F.P.Lenhart, G.Neeser [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 2002.- Vol.166.- P.1029-1037.
- 177.Koenig S.M. Ventilator-Associated Pneumonia: Diagnosis, Treatment, and Prevention. / S.M.Koenig, J.D.Truwit // *Clinical Microbiology.*- 2006.- Vol. 19,№4.- P.637-657.
- 178.Kreymann K.G. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. / K.G.Kreymann, G.de Heer, A.Nierhaus [et al.] // *Crit. Care Med.*- 2007. – Vol.35,№12.- P.2677-2685.
- 179.Kappstein I. Prolongation of hospital stay and extra costs due to ventilator-associated pneumonia in an intensive care unit. / I.Kappstein,

- G.Schulgen, U.Beyer [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* - 1992.- Vol.11.- P.504-508.
- 180.Lasocki S. Open and Closed-circuit Endotracheal Suctioning in Acute Lung Injury: Efficiency and Effects on Gas Exchange. / S.Lasocki, Q.Lu, F.Sartorius // *Anesthesiology.* – 2006.- Vol.104,№1.- P.39-47.
- 181.Laupland K.B. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis./K.B.Laupland, A.W.Kirkpatrick, D.Delaney // *Crit. Care Med.*- 2007.- Vol.13.- P.234-37.
- 182.Luna C.M.Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. / C.M.Luna, P.Vujacich, M.S.Niederman [et al.] // *Chest.*- 1997.- Vol.111,№3.- P.676-85.
- 183.Luna C.M. Resolution of Ventilator-Associated Pneumonia: Prospective Evaluation of the Clinical Pulmonary Infection Score as an Early Clinical Predictor of Outcome. /C.M.Luna, D.Blanzaco, M.S.Niederman // *Crit. Care Med.*- 2003.- Vol.31.- P.676-82.
184. Laterre P.F. Hospital mortality and resource use in subgroups of the Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) trial. / P.F.Laterre, H.Levy, G.Clermont [et al.] // *Crit. Care Med.*- 2004.- Vol.32.- P.2207-18.
- 185.Leal-Noval S.R. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. / S.R.Leal-Noval, J.A.Marquez-Vacaro, A.Garcia-Curiel [et al.] // *Crit. Care Med.*- 2000.- Vol.28.- P.935-40.
186. Lee C.K. Cardiorespiratory Effects of Endotracheal Suctioning. Effect of Different Endotracheal Suctioning Systems on Cardiorespiratory Parameters of Ventilated Patients. / C.K.Lee // *Ann. Acad. Med. Singapore.*- 2001.- Vol.30.- P.239-44.

- 187.Leroy O. Hospital-acquired pneumonia: Microbiological data and potential adequacy of antimicrobial regimens. / O.Leroy, P.Giradie, Y.Yazdanpanah [et al.] // Eur. Respir. J. - 2002.- Vol.20.- P.432–9.
- 188.Leroy O. Hospital-acquired pneumonia: Risk factors, clinical features, management, and antibiotic resistance. / O.Leroy, S.Soubrier // Curr. Opin. Pulm. Med. - 2004.- Vol.10.- P.171-5.
- 189.Levy M.J. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. / M.J.Levy, C.D.Seelig, N.J.Robinson [et al.] // Dig. Dis. Sci. - 1997. Vol. 42,№6.- P.1255–9.
- 190.Liberati A. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. / A.Liberati, R.D’Amico, S.Pifferi, V.Torri, L.Brazzi. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2004,№1.- CD000022.
- 191.Liberati A. Antibiotic prophylaxis in intensive care units: meta-analyses versus clinical practice. / A.Liberati, R.D’Amico, S.Pifferi // Intensive Care Med.- 2000.- Vol.26.- P.S38–S44.
- 192.Leu H. S. Hospital-acquired pneumonia. Attributable mortality and morbidity. / H.S.Leu, D.L.Kaiser, M.Mori // Am. J. Epidemiol.- 1989.- Vol.129.- P.1258–67.
- 193.Li M. Analysis of the risk factors of pulmonary fungal infections related to mechanical ventilation and prognosis of the patients. / M.Li, Z.G.Chen, C.R.Zhang [et al.] // Nan. Fang Yi Ke. Da Xue. Xue. Bao.- 2008.- Vol.28,№3.- P.463-6.
- 194.Liesching T. Acute applications of noninvasive positive pressure ventilation. / T.Liesching, H.Kwok, N.S.Hill. // Chest.- 2003.- Vol.124.- P.699-713.
- 195.Lightowler J. V. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. /

- J.V.Lightowler, J.A.Wedzicha, M.W.Elliott [et al.] // BMJ.- 2007.- Vol.21.- P.326-329.
- 196.Lindgren S. Effectiveness and side effects of closed and open suctioning: an experimental evaluation. / S.Lindgren, B.Almgren, M.Hogman [et al.] // Intensive Care Med.- 2004.- Vol.30,№8.- P.1630-7.
- 197.Lisboa T. The Ventilator-Associated Pneumonia PIRO Score. A Tool for Predicting ICU Mortality and Health-Care Resources Use in Ventilator Associated Pneumonia. / T.Lisboa, E.Diaz, M.Sa-Borges // Chest. - 2008.-Vol.134. - P.1208-1216.
- 198.Lynch J. P. Hospital-acquired pneumonia: Risk factors, microbiology, and treatment. / J.P.Lynch // Chest. - 2001.- Vol.119.- P.373S–84S.
- 199.Lefcoe M.S. Accuracy of portable chest radiography in the critical care setting. Diagnosis of pneumonia based on quantitative cultures obtained from protected brush catheter. / M.S.Lefcoe, G.A.Fox, D.J.Leasa [et al.] // Chest.- 1994.-Vol.105.- P.885–7.
- 200.Lopes F.M. Impact of the open and closed tracheal suctioning system on the incidence of mechanical ventilation associated pneumonia: literature review. / F.M.Lopes, M.F.Lopez // Rev. Bras. Ter. Intensive.- 2009.- Vol.21.- P.34.
- 201.Lorente L. Ventilator-associated pneumonia using a closed versus an open tracheal suction system. / L.Lorente, M.Lecuona, M.Martin [et al.] // Critical Care Medicine.- 2005. - Vol.33,№1.- P.115-119.
- 202.Lorente L. Tracheal suction by closed system without daily change versus open system. / L.Lorente, M.Lecuona, M.L.Mora [et al.] // Intensive Care Med.- 2006.- Vol.32,№4.- P.538-44.
- 203.Lorente L. Evidence on measures for the prevention of ventilator-associated pneumonia. / L.Lorente, S.Blot, J.Rello // Eur. Respir. J.- 2007.- Vol.30.- P.1193-1207.

204. Lowry F.D. The incidence of nosocomial pneumonia following urgent endotracheal intubation. / F.D.Lowry, P.S.Carlisle, A.Adams // *Infect. Control.* – 1987.- Vol.8.- P.245-8.
205. Luyt C.E. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. / C.E.Luyt, A.Combes, C.Reynaud [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2008. Vol.17.- P.345-365.
206. Luyt C.E. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. / C.E.Luyt, V.Guérin, A. Combes [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005.- Vol.171,№1.- P.48-53.
207. Malbouisson L.M. Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. / L.M.Malbouisson, J.C.Muller, J.M.Constantin [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2001.- Vol.163,№6.- P.1444–50.
208. Marquette C.H. Diagnostic tests for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard. / C.H.Marquette, M.C.Copin, F.Wallet [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 1995.- Vol.151.- P.1878–1888.
209. Markowicz P. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. / P.Markowicz, M.Wolff, K.Djedaini [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 2000.- Vol.161.- P.1942–8.
210. Martone W.J. Incidence and nature of endemic and epidemic nosocomial infections. / Martone W.J. - *Hospital infections*, 3rd ed. Boston: Little, Brown and Co., 1993.- P.577-96.
211. Mandell L.A. The Canadian Hospital Acquired Pneumonia Consensus Conference Group. Initial antimicrobial treatment of hospital acquired pneumonia in adults: A conference report. / L.A.Mandell, T.J.Marrie,

- M.S.Niederman. // Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. – 1993.- Vol.4.- P.317–21.
- 212.Masterton R.G. 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. / R.G.Masterton, A.Galloway, G.French [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy.- 2008.- Vol. 62,№1.- P.5-34.
- 213.Mayank D. Ventilator-associated pneumonia caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae carrying multiple metallo-beta-lactamase genes. / D.Mayank, M.Anshuman, A.Afzal [et al.] // Pathology & Microbiology. – 2009.- Vol.52.- P.339-342.
- 214.Meta-analysis of randomised controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists Collaborative Group. / BMJ. – 1993.- Vol.307.- P.525-532.
- 215.Melo J. Role of the microbiologist in guiding therapy. / J.Melo // Clinical Microbiology and Infection. – 2001. - Vol.7. - P.37.
- 216.Mehta R.M. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit: controversies and dilemmas. / R.M.Mehta, M.S.Niederman. // J. Intensive Care Med.- 2003.- Vol.18.- P.175–88.
217. Micek S.T. Predictors of hospital mortality for patients with severe sepsis treated with Drotrecogin alfa (activated). / S.T.Micek, W.Isakow, W.Shannon [et al.] // Pharmacotherapy.- 2005.- Vol.25.- P.26-34.
- 218.Moller M.G. Early tracheostomy versus late tracheostomy in the surgical intensive care unit. / M.G.Moller // Am. J. Surg. - 2005.- Vol.189,№3.- P.293-296.
- 219.Montravers P. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical

- antimicrobial therapy. / P.Montravers, R.Gauzit, C.Muller [et al.] // Clin. Infect. Dis.- 1996.- Vol.23.- P.486-94.
- 220.Montravers P. Diagnostic and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients: results of the Eolr study. / P.Montravers, B.Veber, C.Auboyer [et al.] // Crit. Care Med.- 2002.- Vol.30.- P. 368-375.
- 221.Mori H. Oral care reduces incidence of ventilator-associated pneumonia in ICU populations. / H.Mori, H.Hirasawa, S.Oda [et al.] // Intensive Care Med.- 2006.- Vol. 32.- P.230-236.
- 222.Morehead R.S. Ventilator-associated pneumonia. / R.S.Morehead, S.J.Pinto // Arch. Intern. Med.- 2000.- Vol.160.- P.1926-36.
- 223.Nathens A.B. Selective decontamination of the digestive tract in surgical patients: a systematic review of the evidence. / A.B.Nathens, J.C.Marshall // Arch. Surg.- 1999.- Vol.134.- P.170-6.
- 224.Nystrom P.O. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. / P.O.Nystrom // J. Antimicrob. Chemotherapy.- 1998.- Vol.41.- P.1-7.
- 225.Napolitano L.M. Hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: What's new in diagnosis and treatment? / L.M.Napolitano // Am. J. Surg.- 2003.- Vol.186.- P.4S-14S.
- 226.National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS). / An. J. Infect. Control.- 1999.- Vol.27.- P.520-32.
- 227.NNIS Semiannual Report. Atlanta: CDC, U.S. / Department of Health and Human Services; 2000.
- 228.Niederman M.S. An antimicrobial approach to nosocomial pneumonia. / M.S.Niederman // Contemp. Intern. Med.- 1995.- Vol.7.- P.9-23.
- 229.Nielsen S.L. Nosocomial pneumonia in an intensive care unit in a Danish university hospital: Incidence, mortality and etiology. /

- S.L.Nielsen, B.Roder, P.Magnussen [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.*- 1992.- Vol.24.- P.65–70.
- 230.Nseir S. Diagnosis of hospital-acquired pneumonia: postmortem studies. / S.Nseir, C.H.Marquette // *Infect. Dis. Clin. North Am.*- 2003.- Vol.17,№4.- P.707-716.
- 231.Nseir S. Relationship between tracheotomy and ventilator-associated pneumonia: a case-control study. / S.Nseir, C.D.Pompeo, E.Jozefowicz [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2006. - doi:10.1183.
- 232.Oostdijk E.A. Ecological effects of selective decontamination on resistant Gram-negative bacterial colonization. / E.A.Oostdijk, A.M.deSmet, H.E.Blok [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*-2010.- Vol. 181,№ 5.- P.452-457.
- 233.Papazian L. Bronchoscopic or blind sampling techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. / L.Papazian, P.Thomas, L.Garbe [et al.] *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 1995.- Vol.152.- P.1982–1991.
- 234.Papazian L. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. / L.Papazian, F.Bregeon, X.Thirion [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001.- Vol.154.- P.91-97.
- 235.Pacheco-Fowler V. Antiseptic impregnated endotracheal tubes for the prevention of bacterial colonization. / V.Pacheco-Fowler, T.Gaonkar, P.C.Wyer [et al.] // *J. Hosp. Infect.* - 2004.- Vol.57.- P.170-174.
- 236.Paterson D.L. Empirical antibiotic choice for the seriously ill patient: Are minimization of selection of resistant organisms and maximization of individual outcome mutually exclusive? / D.L.Paterson, L.B.Rice. // *Clin. Infect. Dis.* - 2003.- Vol.36.- P.1006–1012.
- 237.Paterson D.L. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* species. / D.L.Paterson// *Clin. Infect. Dis.*- 2006. Vol.43,Suppl.2.- P.S43-S48.

238. Paramythiotou E. Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units: role of antibiotics with antipseudomonal activity. / E. Paramythiotou, J.C. Lucet, J.F. Timsit [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* - 2004.- Vol.38.- P.670–677.
239. Parker C. Outcomes from ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas*: results from 28 intensive care units. / C. Parker, J. Kutsiogiannis, J. Muscedere [et al.] // *Critical Care.* - 2007.- Vol.11, Suppl2.- P.89.
240. Pechere J.C. Bacterial active efflux pumps: a lifestyle. / J.C. Pechere // *Antibiotics chemotherapy.* - 2003. - Vol.7, № 1.- P.1-3.
241. Pesola GR. Ventilator-associated pneumonia in institutionalized elders: Are teeth a reservoir for respiratory pathogens? / G.R. Pesola. // *Chest.* - 2004.- Vol.126.- P.1401–1403.
242. Pelosi P. Prognostic role of clinical and laboratory criteria to identify early vap in brain injury. / P. Pelosi. // *Chest.* - 2008.- Vol.10.- P. 1445-1446.
243. Pierson D.J. Tracheostomy From A to Z: Historical Context and Current Challenges. / D.J. Pierson. // *Respiratory care.* - 2005. - Vol.50.- P.5.
244. Pingleton S.K. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia: criteria for evaluating diagnostic techniques. / S.K. Pingleton, J.Y. Fagon, K.V. Leeper // *Chest.* - 1992.- Vol.102.- P.553-556.
245. Pittet D. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Infection Control Programme. / D. Pittet, S. Hugonnet, S. Harbarth [et al.] // *Lancet.* - 2000.- Vol.356.- P.1307–1312.
246. Price R.J. Early tracheostomy: A review of the available evidence from a meta-analysis and its composite controlled studies. / R.J. Price,

- D.Swann, M.Hughes. // Scottish Intensive Care Society. EBM Group. 2006.
- 247.Pugin J. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. / J.Pugin, R.Auckenthaler, N.Mili [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis.- 1991.- Vol.143.- P.1121–1129.
- 248.Sandiumenge A. Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the ten rules of «The Tarragona Strategy». / A.Sandiumenge, E.Diaz E, M.Bodem [et al.] // Int. Care Med.- 2003.- Vol.29.- P.876-83.
- 249.Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. / S.Saint. // Crit. Care Med.- 2005.- Vol.33.- P.2184-93.
- 250.Safdar N. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. / N.Safdar, C.Dezfulian, H.R.Collard [et al.] // Crit. Care Med.- 2005.- Vol.33.- P.2184-2193.
- 251.Segers P. Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate: a randomized controlled trial. / P.Segers, R.G.Speekenbrink, D.T.Ubbink [et al.] // JAMA.- 2006.- Vol.296.- P.2460-2466.
- 252.Seifert H. Nosocomial bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*. Clinical features, epidemiology, and predictors of mortality. / H.Seifert, A.Strate, G.Pulverer // Medicine (Baltimore).- 1995.- Vol.74.- P.340–349.
- 253.Singh N. Pulmonary infiltrates in the surgical ICU: prospective assessment of predictors of etiology and mortality. / N.Singh, M.N.Falestiny, P.Rogers [et al.] // Chest.- 1998.- Vol.114.- P.1129-36.
- 254.Siempos K.Z. Closed tracheal suction systems for prevention of ventilator-associated pneumonia. / K.Z.Siempos, H.Vardakas,

- M.E.Falagas // *British Journal of Anaesthesia*.- 2008.- Vol.100,№3.- P.299-306.
- 255.Scales D.C. Early vs Late Tracheotomy in ICU Patients. / D.C.Scales, N.D.Ferguson // *JAMA*.- 2010.- Vol.303,№ 15.- P.1537-1538.
- 256.Schettino G. Open versus closed endotracheal suctioning during ARDSnet protocol. / G.Schettino, M.P.Caramenz, K.Suchodolski [et al.] // *Crit. Care Med*.- 2007.- Vol.35,№ 1.- P.260-270.
- 257.Schwaber M. J. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. / M.J.Schwaber, Y.Carmeli // *J. Antimicrob. Chemother*.- 2007.- Vol.60.- P.913-20.
- 258.Shorr A. F. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. / A.F.Shorr, J.H.Sherner, W.L.Jackson [et al.] // *Crit. Care Med*.- 2005.- Vol.33.- P.46-53.
- 259.Shorr A. F. Ventilator-associated pneumonia: insights from recent clinical trials. / A.F.Shorr, M.H.Kollef // *Chest*.- 2005.- Vol.128.- P.583S-591S.
- 260.Shorr A. F. Dollars and sense in the intensive care unit: the costs of ventilator-associated pneumonia. / A.F.Shorr, R.G.Wunderink // *Crit. Care Med*.- 2003.- Vol. 31.- P.1582-1583.
- 261.Silvestri L. Selective decontamination of the digestive tract reduces bacterial bloodstream infection and mortality in critically ill patients: systematic review of randomized, controlled trials. / L.Silvestri, H.K.vanSaene, M.Milanese [et. al] // *J. Hosp. Infect*.- 2007.- Vol. 65.- P.187-203.
- 262.Sole M.L. A Multisite Survey of Suctioning Techniques and Airway Management Practices. / M.L.Sole, J.F.Byers. // *Am. J. of Crit. Care*.- 2006.- Vol.12.- P.220-25.

- 263.Solomkin J.S. Meta-analysis of antibiotic treatment of peritonitis. Abdominal infections: new approaches and management. / J.S.Solomkin. // Symposium.- 1996.- Poster 3-4.- California, USA.
264. Solomkin J.S. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. / J.S.Solomkin, J.E.Mazuski, E.J.Baron // Clin. Infect. Dis.- 2003.- Vol.37,№ 8.- P.997-1005.
- 265.Silverose A. A. The Occurrence of Late-Onset Ventilator Associated Pneumonia in the Manila Doctors Hospital ICU: Risk Factors and Clinical Outcomes. / A.A.Silverose // Phil. J. Microbiol. Infect. Dis.- 2004.- Vol.33,№1.- P.7-27.
- 266.Stoller J.K. Weekly versus daily changes of in-line suction catheters: impact on rates of ventilator-associated pneumonia and associated costs. / J.K.Stoller, D.K.Orens, C.Fatica [et al.] // Respir. Care.- 2003.- Vol.48,№5.- P.494-499.
- 267.Strausbaugh L.J. Nosocomial Respiratory Infections. / L.J.Strausbaugh // Principles and practice of Infectious Diseases.- 1999. - P.3020-3026.
- 268.Subirana M. Closed tracheal suction systems versus open tracheal suction systems for mechanically ventilated adult patients. / M.Subirana, I.Sol, S.Benito // Cochrane Database Syst. Rev.-2007.- Vol.17,№4.- CD004581.
- 269.Tablan O. C. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. / O.C.Tablan, L.J.Anderson, S.Besser // MMWR Recomm. Rep.- 2004.- Vol.53.- P.1-36.
- 270.Tumbarello M. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial

- treatment. / M.Tumbarello, M.Sanguinetti, E.Montuori [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.*- 2007.- Vol.51.- P.1987-94.
271. Timsit J. F. Reappraisal of distal diagnostic testing in the diagnosis of ICU-acquired pneumonia. / J.F.Timsit, B.Misset, F.W.Goldstein. // *Chest.*- 1995.- Vol.108.- P.1632–9.
- 272.Timsit J.F. Usefulness of a strategy based on bronchoscopy with direct examination of bronchoalveolar lavage fluid in the initial antibiotic therapy of suspected ventilator-associated pneumonia. / J.F.Timsit, C.Cheval, B.Gachot [et al.] // *Intensive Care Med.*- 2001.- Vol.27,№4.- P.640-7.
- 273.Topeli A. Comparison of the effect of closed versus open endotracheal suction systems on the development of ventilator-associated pneumonia. / A.Topeli, A.Harmanci, Y.Cetinkaya [et al.] // *J. Hosp. Infect.*- 2004.- Vol.58, № 1.- P.14-19.
274. Torres A. Specificity of endotracheal aspiration, protected specimen brush, and bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients. / A.Torres, A.Martos, J.Puig de la Bellacasa [et al.] // *Am. Rev. Respir. Dis.*- 1993.- Vol.147.- P.952–957.
- 275.Torres A. Validation of different techniques for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. / A.Torres, M.El-Ebiary, L.Padro // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 1994.-Vol.149.- P.324-331.
- 276.Torres A. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. / A.Torres, J.M.Gatell, E.Aznar // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 1995.- Vol.152.- P.137-141.
277. Torres A. Ventilator-associated pneumonia. / A.Torres // *Eur. Respir. J.* – 2001.- Vol.17.- P.1034-1045.
- 278.Turgeon A.F. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. / A.F.Turgeon, B.Hutton, D.A.Fergusson // *Ann. Intern. Med.*- 2007.- Vol.146,№ 3.- P.193–203.

- 279.Rabitsch W. Closed suctioning system reduces cross-contamination between bronchial system and gastric juices. / W.Rabitsch, W.J.Kostler, W.Fiebiger [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2004.- Vol.99,№3.- P.886-892.
- 280.Ramirez. P. Sequential measurements of procalcitonin levels in diagnosing ventilator-associated pneumonia. / P.Ramirez // *Eur. Respir. J.*- 2008.- Vol.31,№2.- P.356-362.
- 281.Recommendations on Prevention of Ventilator-associated Pneumonia. / Scientific Committee on Infection Control, and Infection Control Branch, Centre for Health Protection, Department of Health. - 2010.
- 282.Rello J. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. / J.Rello, L.Vidaur, A.Sandiumenge [et al.] // *Crit. Care Med.*- 2004.- Vol.32,№11.- P.2183-90.
- 283.Rello J. Incidence, etiology and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. / J.Rello, E.Quintana, V.Ausina // *Chest.*- 1991.- Vol.100.- P.439-444
- 284.Rello J. Ventilator-associated pneumonia by *Staphylococcus aureus*. / J.Rello, J.A.Torres, M.Ricart // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 1996.- Vol.150.- P.1545-154.
- 285.Rello J. Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. / J.Rello, P.Jubert, A.Artigas [et al.] // *Clin. Infect. Dis.*- 1996.- Vol.23.- P.973-978.
- 286.Rello J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. / J.Rello, M.Sa-Borges, H.Correa [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*- 1999.- Vol.160.- P.608-13.
- 287.Rello J. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. / J.Rello, D.A.Ollendorf, G.Oster [et al.] // *Chest.*- 2002.- Vol.122.- P.2115-2121.

- 288.Rello J. Reduced burden of bacterial airway colonization with a novel silver-coated endotracheal tube in a randomized multiple-center feasibility study. / J.Rello, M.Kollef, E.Diaz [et al.] // Crit. Care Med.- 2006.- Vol.34.- P.2766-2772.
- 289.Rello J. Incidence, etiology, and outcome of nosocomial pneumonia in ICU patients requiring percutaneous tracheotomy for mechanical ventilation. / J.Rello, C.Lorente, E.Diaz [et al.] // Chest.- 2003.- Vol.124.- P.2239-43.
- 290.Richards M.J. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States National Nosocomial Infections Surveillance System. / M.J.Richards, J.R.Edwards, D.H.Culver [et al.] // Pediatrics.- 1999.- Vol.103.- P.39.
- 291.Richards M.J. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. / M.J.Richards, J.R.Edwards, D.H.Culver [et al.]// Infect. Control Hosp. Epidemiol.- 2000.- Vol.21.- P.510-515.
- 292.Richards M.J. Surveillance of hospital-acquired infections one nation, many states. / M.J.Richards, P.L.Russo // J. Hosp. Infect.- 2007.- Vol.65.- P.174-181.
- 293.Rodriguez J.L. Early tracheostomy for primary airway management in the surgical critical care setting. / J.L.Rodriguez, S.M.Steinberg, F.A.Luchetti [et al.] // Surgery.- 1990.- Vol.108,№4.- P.655-9.
- 294.Rotstein C. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. / C.Rotstein, G.Evans, A.Born // Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.- 2008.- Vol.19,№1.- P.234-36.
- 295.Roig J. Legionella spp.: Community acquired and nosocomial infections. / J.Roig, M.L.Sabria, S.Pedro-Botet // Curr. Opin. Infect. Dis. - 2003.- Vol.16.- P.145-51.

- 296.Rouby J.J. Histology and microbiology of ventilator-associated pneumonias. / J.J.Rouby // Semin. Respir. Infect.- 1996.- Vol. 11.- P.54–61.
- 297.Rouby J.J. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. / J.J.Rouby, E.M.De Lassale, P.Poete [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis.- 1992.- Vol.146,№4.- P.1059-1066.
- 298.Rumbak M.J. Significant reduction in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia associated with the institution of a prevention protocol. / M.J.Rumbak, M.R.Cancio // Crit. Care Med.- 1995.- Vol.23.- P.1200- 1203.
- 299.Rumbak M.J. A prospective, randomized study comparing early percutaneous dilational tracheotomy to prolonged translaryngeal intubation (delayed tracheotomy) in critically ill medical patients. / M.J.Rumbak, M.Newton, T.Truncala [et al.] // Crit. Care Med.- 2004.- Vol.32.- P.1689-1694.
- 300.Van der Lely A.J. Time to wean after tracheotomy differs among subgroups of critically ill patients: retrospective analysis in a mixed medical/surgical intensive care unit. / A.J.Van der Lely, D.P.Veelo, D.A.Dongelmans [et al.] // Respir. Care.- 2006.- Vol.51.- P.1408-15.
- 301.Vandenbroucke-Grauls C.M. Effect of selective decontamination of the digestive tract on respiratory tract infections and mortality in the intensive care unit. / C.M.Vandenbroucke-Grauls, J.P.Vandenbroucke // Lancet.- 1991.- Vol.338.- P.859-62.
- 302.Vidaur L. Clinical approach to the patient with suspected ventilator-associated pneumonia. / L.Vidaur, G.Sirgo, A.H.Rodriguez [et al.] // Respir. Care.- 2005.- Vol.50.- P.965-74.
- 303.Valles J. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on

- survival. / J.Valles, J.Rello, A.Ochagavia [et al.] // Chest.- 2003.- Vol.123.- P.1615-24.
- 304.Valles J. Excess ICU mortality attributable to ventilator-associated pneumonia: The role of early vs late onset. / J.Valles, A.Pobo, O.Garcia-Esquirol [et al.] // Intensive Care Med.- 2007.- Vol.33.- P.1363-1368.
305. Vallés J. Role of bronchoalveolar lavage in mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. / J.Vallés, J.Rello, R.Fernández [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.- 1994.- Vol.13.- P.549–58.
- 306.Van Nieuwenhoven C.A. Relationship between methodological trial quality and the effects of selective digestive decontamination on pneumonia and mortality in critically ill patients. / C.A.van Nieuwenhoven, E.Buskens, F.H.vanTiel // JAMA.- 2001.-Vol.286.- P.335-340.
- 307.Vincent J.L. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. / J.L.Vincent, D.J.Bihari, P.M.Suter [et al.] // JAMA.- 1995.- Vol.30,№8.-P.639-44.
- 308.Vincent J.L. Ventilator-associated pneumonia. / J.L.Vincent // J. Hosp. Infect. – 2004.- Vol.57.- P.272–280.
- 309.Wittmann D.H. Scope and limitations of antimicrobial therapy of sepsis in surgery. / D.H.Wittmann, A.Wittmann-Tylor // Arch. Surg.- 1998.- Vol.383.- P.15-25.
- 310.Warren D.K. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. / D.K.Warren, S.J.Shukla, M.A.Olsen // Crit. Care Med.- 2003.- Vol.31.- P.1312-1317.

311. Weinstein R.A. Epidemiology and control of nosocomial infections in adult intensive care units. / R.A.Weinstein. // Am. J. Med.- 1991.- Vol.91.-P.179S–184S.
312. Weitzl J. Indications for the use of closed endotracheal suction. Artificial respiration with high positive end-expiratory pressure. / J.Weitzl, H.Bettstetter // Anaesthesist.- 1994.- Vol.43,№6.- P.359-63.
313. Wenzel R. A Guide to Infection Control in the Hospital. / R.Wenzel, T.Brewer, J.P.Butzler // An official publication of the International Society of Infection Diseases. 2nd Edition. Hamilton, London - 2002.
314. Wisplinghoff H. Risk factors for nosocomial bloodstream infections due to *Acinetobacter baumannii*: A case-control study of adult burn patients. / H.Wisplinghoff, W.Perbix, H.Seifert. // Clin. Infect. Dis.- 1999.- Vol.28. - P.59-66.
315. World Health Organization. WHO. Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. WHO/CDS.- Geneva, Switzerland.-2001.
316. Uhla W. Guidelines for the surgical management of acute Pancreatitis. / W.Uhla, A.Warshawb, C.Imriec [et al.] // Pancreatology.- 2002.- Vol.2.- P.565–573.
317. Yoneyama T. Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. / T.Yoneyama, M.Yoshida, T.Ohrui [et al.] // J. Am. Geriatr. Soc.- 2002.- Vol. 50.- P.430-433.
318. Young P.J. Ventilator-associated pneumonia. Diagnosis, pathogenesis and prevention. / P.J.Young, S.A.Ridley // Anaesthesia.- 1999.- Vol.54.- P.1183-1197.
319. Yu V.L. Excessive antimicrobial usage causes measurable harm to patients with suspected ventilator-associated pneumonia. / V.L.Yu, N.Singh // Intensive Care Med.- 2004.- Vol.30.- P.735–738.
320. Zeitoun S. S. Incidence of ventilator-associated pneumonia in patients using open-suction systems and closed-suction systems: a prospective

study preliminary data. / S.S.Zeitoun, A. L.de Barros, S.Diccini [et al.] // Rev. Lat. Am. Enfermagem.- 2001.-Vol.9.- P.46-52.

321.Zielmann S. Endotracheal suctioning using a 24-hour continuous system. Can costs and waste products be reduced? / S.Zielmann, R.Grote, M.Sydow [et al.] // Anaesthesist - 1992.- Vol.41,№ 8.- P.494-498.

322.Zhou C.D. Diagnostic value of procalcitonin in ventilator-associated pneumonia. / C.D.Zhou, Z.Y.Lu, N.Z.Ren [et al.] // J. Critical Care 2006.- Vol.18.- P.370-372.