

# НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ВЗРОСЛЫХ

*Российские национальные рекомендации*

Под редакцией  
академика РАН Б.Р. ГЕЛЬФАНДА



**РАСХИ**

РОССИЙСКАЯ  
АССОЦИАЦИЯ  
СПЕЦИАЛИСТОВ  
ПО ХИРУРГИЧЕСКИМ  
ИНФЕКЦИЯМ



МЕДИЦИНСКОЕ  
ИНФОРМАЦИОННОЕ  
АГЕНТСТВО

## **Оглавление**

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

## Патологическая анатомия нозокомиальной пневмонии у взрослых

О.Д. Мишинев, Л.М. Гринберг,  
А.И. Щеголев, А.П. Ракша

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

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

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

Разнообразие клинико-анатомической картины НП обусловлено:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Принято выделять три стадии в развитии ОРДС:

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

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

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

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

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

Для понимания патогенеза и динамики морфологических изменений в легких при НП<sub>ивл</sub> необходимо учитывать, что при длительной ИВЛ нарушается дренажная функция дыхательных путей, истощается система сурфактанта, изменяются вентиляционно-перfusionные и фильтрационно-абсорбционные соотношения. В результате подобных изменений образуются ателектазы и снижается эластичность легких. Применение ИВЛ может привести к развитию баротравмы, волюмотравмы, ателектотравмы, биотравмы, острого повреждения легких, а в последующем при наличии соответствующей микрофлоры — к развитию НП<sub>ивл</sub>. Неправильный выбор объема вентиляции и десинхронизация ИВЛ со спонтанным дыханием больного могут приводить к тяжелой баротравме из-за резкого повышения внутрилегочного давления. ИВЛ с положительным давлением на выдохе может вызывать перерастяжение

альвеол, их разрыв, буллезную и интерстициальную эмфизему, а также очаговые кровоизлияния в паренхиме легких. Подобные повреждения ткани легких являются причиной развития в условиях длительной ИВЛ дистрофии, некроза и слущивания альвеолоцитов I типа, очаговых ателектазов, дистелектазов, диффузно-очаговых альвеолитов, бронхиолитов и НП<sub>ивл</sub>.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

осложнений и развития ДВС-синдрома в условиях эндотоксикемии.

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

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

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

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

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

Кроме того, выявляемым на вскрытии диагностическим признаком пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*, является стекание с поверхности разреза очагов в легких слизисто-гноевидной розоватой, кровянистой (или с ржавым оттенком) жидкости, имеющей запах пригорелого мяса. *K. pneumoniae* продуцируют капсулярные полисахариды, придающие слизистую, kleevидную консистенцию экссудату и вязкий, желатинозный вид мокроты. Такой вид мокроты и респираторного секрета (трахеального аспирата) позволяет предположить клебсиеллезную НП<sub>ивл</sub> при жизни больного, а при

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

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

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

двусторонняя, преимущественно нижнедолевая пневмония с поражением мелких бронхов и бронхиол. Очики множественные и рассеянные в легочной ткани, редко наблюдаются более крупные сливные очаги. Выраженность геморрагического и гнойно-некротического компонентов варьирует в зависимости от вирулентности возбудителя. Эксудат в просветах альвеол полиморфный, однако, как правило, мононуклеары и макрофаги преобладают над нейтрофильными гранулоцитами, за исключением участков некротизирующего воспаления, где имеется значительное превалирование полинуклеаров и наблюдается тенденция к абсцедированию.

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

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

С большей частотой они выявляются при внебольничной пневмонии в детском возрасте. Очаги НП, вызванной *H. influenzae*, имеют небольшие размеры, локализуются бронхцентрически, преимущественно в задних отделах легких, сероватого цвета на разрезе. Не исключается сегментарная или лobarная консолидация и развитие фибринозного плеврита. На ранних стадиях процесса отмечается серозный, затем серозно-гнойный экссудат с большим количеством микроорганизмов. Последние представляют собой прямые палочки с закругленными концами, которые слабо окрашиваются анилиновыми красителями. На поздних стадиях центральные зоны пневмонических очагов представлены лейкоцитарным экссудатом без микроорганизмов. По периферии наблюдается зона серозного воспаления с большим количеством свободно лежащих бактерий.

Также к редким возбудителям НП относится *Legionella pneumophila*. Легионеллы выявляются в 1–8% наблюдений так называемых пневмоний неясной этиологии. Обычно поражается несколько долей, развивается сначала мелкоочаговая, а затем сливная пневмония, напоминающая крупозную (пневмококковую). На разрезе фокусы поражения сероватые, серовато-красноватые, с ржавым оттенком. Нередко отмечаются серозный или серозно-фибринозный плеврит. При микроскопическом изучении в альвеолах выявляется экссудат, состоящий из нейтрофилов и макрофагов, а также небольшого количества эритроцитов и фибрина. Весьма характерным признаком считается наличие некротизированных лейкоцитов с явлениями кариорексиса. Также часто встречаются гиалиновые мембранны и тромбоз мелких кровеносных сосудов. Во всех пневмонических очагах при импрегнации серебром или при помощи иммуногистохимических реакций выявляется *L. pneumophila*, лежащие как свободно в участках некроза, в гиалиновых мембранных, так и внутри клеток, преимущественно в макрофагах. Исследование пяти летальных случаев эпидемической вспышки легионеллезной пневмонии в Верхней Пышме Свердловской области (летом 2007 г.) позволяет нам считать, что спорадические случаи этой инфекции могут быть не диагностированы (этиологически не верифицированы).

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

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

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

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

Аэробный путь распространения *S. aureus* наблюдается при пневмонии, осложняющей вирусные инфекции, и при НП<sub>ивл</sub>. На вскрытии определяются очаги бронхопневмонии,

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

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

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

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

При ранней НП (early-onset VAP), вызванной *Streptococcus pneumoniae*, в легких возникают солитарные неправильной формы очаги бронхопневмонии размером 1–2 см, локализующиеся преимущественно субплеврально. На ранних стадиях некротический центр очагов серовато-красноватого цвета, дряблый, не имеет четких контуров. На более поздних стадиях участки некроза четко отграничены, на разрезе сероватого или беловатого цвета. При гистологическом исследовании в участках некроза выявляется большое количество стрептококков, которые, надо отметить, весьма нестойки, и результаты гистобактериоскопии нередко могут быть отрицательными. В ткани легких, окружающей очаги некроза, имеются признаки фибринозного воспаления, по периферии пневмонического очага в альвеолах наблюдается серозный и/или серозно-лейкоцитарный экссудат. В этих участках микроорганизмы, как правило, не обнаруживаются.

Наряду с вышеописанными изменениями при стрептококковом поражении легких могут отмечаться менее выраженные признаки некроза респираторных отделов, в то время как повреждения бронхов отличаются своей значительностью. При этом наблюдается некроз всей толщи стенки бронхов по типу гнойно-некротического панбронхита, вследствие чего они имеют вид каналов с гноевидным содержимым. В перибронхиальной ткани определяется серозный или фибринозный экссудат, но без признаков бактериального обсеменения. Встречаются также стрептококковые бронхопневмонии и бронхиты с минимально выраженными некротическими изменениями. Пораженные бронхи и альвеолы заполнены нейтрофильным экссудатом, в последующем лейкоциты подвергаются некрозу и экссудат превращается в бесструктурную массу, содержащую обломки ядер. Следует подчеркнуть, что большинство штаммов *Streptococcus pneumoniae* гораздо чаще вызывают лobarную (истинно крупозную) пневмонию, которая, по данным различных авторов, составляет до 50% внебольничных пневмоний.

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

Патоморфологическая диагностика основана на выявлении возбудителя в тканях [30]. Молодые формы грибов *Candida* размером 2–5 мкм имеют округлую или овальную форму, иногда отмечается их почкование и образование нитей псевдомицелия. Они окрашиваются анилиновыми красителями, а зрелые и отмирающие формы являются грамотрицательными. Также их можно обнаружить при проведении ШИК-реакции. На препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, микроорганизмы сероватого или розоватого цвета. Грибы *Aspergillus* имеют вид равномерно септированных нитей (гифов) толщиной 1,5–5 мкм. Они грамотрицательны, но окрашиваются гематоксилином. При ШИК-реакции отмечается слабое окрашивание молодых форм грибов. За последние годы в нашей практике на секции были диагностированы наблюдения мукоромикоза с поражением легких и средостения.

Первоначально в легких по периферии структур гриба отмечается накопление нейтрофилов, макрофагов и серозной жидкости. Часть микроорганизмов фагоцитированы. Макроскопически выявляются небольшие безвоздушные участки сероватого или серовато-красноватого цвета, как правило, с четкой границей и катаральный бронхит. В дальнейшем отмечается развитие грануляционной ткани с наличием лимфоидных, эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток, которые формируют гранулемы. Последние при разрезе ткани легких имеют вид сероватых плотных очагов. Следует почеркнуть, что клеточная реакция туберкулоидного типа на грибковую инфекцию заставляет проводить дифференциальную диагностику с микобактериальными инфекциями, в первую очередь с туберкулезом, что в части случаев может представлять весьма существенные трудности.

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

После длительной ИВЛ с высокими концентрациями кислорода в ткани легких происходит утолщение межальвеолярных перегородок за счет увеличения количества ретикулиновых волокон, пролиферации фибробластов и альвеолоцитов. Наряду с этим редуцируются капилляры и нарушается гистоархитектоника респираторной ткани. Эти изменения имеют неспецифический характер и сходны с хронически текущими интерстициальными пневмониями, включая идиопатические интерстициальные пневмонии, в том числе идиопатический фиброзирующий альвеолит [145].

Таким образом, патологоанатомическая картина НП<sub>ивл</sub> складывается из изменений, обусловленных воспалением, вызванным определенным микроорганизмом или несколькими возбудителями, и развивающихся на фоне повреждений, обусловленных ИВЛ. Для получения полноценных данных о морфологическом субстрате НП, а также о ее роли в танатогенезе необходимо проведение макроскопического, бактериологического, гистологического изучения биопсийного, операционного и аутопсийного материала.

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

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

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

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

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

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

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

быть произведены с помощью полутонких срезов и последующей электронной микроскопии.

Для проведения полноценных клинико-анатомических сопоставлений патологоанатом после установления основного, фоновых и сопутствующих заболеваний совместно с клиницистами выясняет особенности патогенеза НП, определяет ее роль в летальном исходе и место в структуре клинического и окончательного патологоанатомического диагнозов. В большинстве наблюдений патологоанатом на основании результатов вскрытия определяет НП как осложнение первоначальной причины смерти (основного заболевания) и при наличии достаточных оснований считает ее непосредственной причиной смерти [26].

Обычно такая рубрификация окончательного диагноза не вызывает возражений у клинициста. Однако необходимо более тщательное выяснение роли НП в танатогенезе по результатам аутопсии умерших больных, перенесших критические и терминальные состояния, поскольку у них, как правило, имеется комплекс признаков полиорганной недостаточности. При этом морфологические изменения в легких, характерные для НП, в условиях АБТ могут быть выражены слабо.

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

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

**Патологическая анатомия нозокомиальной пневмонии у взрослых**

жизни пневмоний, сыгравших основную роль в летальном исходе.

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