

DOI 10.21292/2078-5658-2017-14-2-80-88

## ДИАГНОСТИКА НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПОСТРАДАВШИХ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ (по данным зарубежной литературы)

А. В. ПРОХОРОВ, Ю. Ш. ХАЛИМОВ, С. В. ГАЙДУК, С. В. ГАВРИЛИН, Д. П. МЕШАКОВ, А. И. ЧЕПЕЛЬ

Военно-медицинская академия им. С. М. Нирова, Санкт-Петербург, Россия

Травмы являются ведущей причиной смерти молодых пациентов до 45 лет и находятся на третьем месте среди причин общей смертности в целом по популяции. Госпитальные инфекции (в первую очередь вентилятор-ассоциированная пневмония) определяют смертность пациентов этой группы после 5-х сут от момента получения тяжелой травмы. Рассмотрены факторы риска, возбудители, патофизиология и особенности диагностики нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме. Отдельно рассмотрены состояние и варианты иммунного ответа организма на политравму, а также связанные с этим вопросы возможности использования данных о полиморфизме генов, контролирующей продукцию отдельных цитокинов, для улучшения диагностики и оценки прогноза течения и исхода нозокомиальной пневмонии у пациентов данной группы.

*Ключевые слова:* политравма, нозокомиальная пневмония, полиморфизм генов цитокинов

**Для цитирования:** Прохоров А. В., Халимов Ю. Ш., Гайдук С. В., Гаврилин С. В., Мешаков Д. П., Чепель А. И. Диагностика нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме (по данным зарубежной литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 80-88. DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-2-80-88

## DIAGNOSTICS OF NOSOCOMIAL PNEUMONIA IN THOSE WITH MULTIPLE TRAUMAS (basing on data of foreign publications)

A. V. PROKHOROV, YU. SH. KHALIMOV, S. V. GAYDUK, S. V. GAVRILIN, D. P. MESHAKOV, A. I. CHEPEL

S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

Trauma is one leading cause of death in young patients under 45 years old and it occupies the third pace among causes of general mortality for the whole population. Nosocomial infections (first of all ventilator-associated pneumonia) account for mortality in this group of patients in 5 days after trauma. The article describes risk factors, causative agents, pathologic physiology and specific features of diagnostics of nosocomial pneumonia in those with multiple traumas. Special attention is paid to immune response of the host to multiple trauma and related issues on using polymorphism of genes controlling production of certain cytokines in order to improve diagnostics and prognosis of the course and outcome of nosocomial pneumonia in this group of patients.

*Key words:* multiple traumas, nosocomial pneumonia, polymorphism of cytokine genes

**For citations:** Prokhorov A.V., Khalimov Yu.Sh., Gayduk S.V., Gavrilin S.V., Meshakov D.P., Chepel A.I. Diagnostics of nosocomial pneumonia in those with multiple traumas (basing on data of foreign publications). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2017, Vol. 14, no. 2, P. 80-88. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2017-14-2-80-88

**Актуальность проблемы политравмы и ее ос-ложнений.** Травмы являются ведущей причиной смерти молодых пациентов до 45 лет и находятся на третьем месте среди причин общей смертности в целом по популяции [29]. Уровень смертности вследствие травматизма остается высоким, невзирая на значительный прогресс в оказании медицинской помощи как на догоспитальном этапе, так и в условиях стационаров [14]. Госпитальные инфекции (в первую очередь вентилятор-ассоциированная пневмония) определяют смертность пациентов этой группы после 5-х сут от момента получения тяжелой травмы [16, 21, 25]. Причинами смерти у пациентов с травмами в позднем посттравматическом периоде (от 3 дней до 3 нед. после травмы) в основном являются инфекционные осложнения. Поскольку пневмония является основной причиной смертности у пациентов с травмами, раннее выделение групп пациентов с повышенным риском развития нозокомиальной пневмонии может уменьшить летальность и расходы на лечение [4, 22, 29].

**Факторы риска развития легочных осложнений у пострадавших при политравме.** У по-

страдавших при политравме факторами развития бактериальных инфекционных осложнений респираторного тракта являются колонизация верхних дыхательных путей патогенными микроорганизмами, повреждение естественных противоинфекционных барьеров, хирургические вмешательства, иммуносупрессивное действие седативных препаратов и барбитуратов, назначаемых при отеке головного мозга, а также массивная кровопотеря, вызывающая значимое снижение уровня защитных иммуноглобулинов. Длительная механическая вентиляция легких, продленное искусственное кормление пациентов зондовым методом, а также трепанация черепа также являются факторами риска развития нозокомиальной пневмонии у травмированных пациентов [5, 29].

Взаимосвязь трахеостомии с частотой развития вентилятор-ассоциированной пневмонии у пострадавших при политравме представлена достаточно противоречивыми данными, однако в исследованиях показано, что задержка в проведении трахеостомии пациентам, требующим длительной механической вентиляции, а также наличие очагов инфекции

в ротовой полости достоверно повышают риск развития вентилятор-ассоциированной пневмонии [6].

Другими факторами риска развития пневмонии у пострадавших при политравме являлись переломы ребер, ушиб легкого, неудачная попытка интубации на догоспитальном этапе [7, 17]. Данные факторы настолько высоко коррелировали с риском развития пневмонии у пострадавших при политравме, что это позволило некоторым исследователям сделать предположение о необходимости разделения понятий вентилятор-ассоциированной и травма-ассоциированной пневмонии [18].

В ряде исследований показана ведущая роль наличия при политравме ушиба легкого в развитии посттравматического воспаления легочной ткани, а при наличии геморрагического шока усугублялась выраженность легочного воспаления как одной из главных детерминант течения посттравматического периода [10].

В некоторых исследованиях выявляли такие факторы риска развития нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме, как наличие тяжелой травмы головы, повреждение грудной клетки при проведении интубации и механической вентиляции легких, длительность пребывания пациентов в отделениях интенсивной терапии, иммобилизация пациентов с политравмой при отсутствии функциональных кроватей. Кроме того, обнаруживали высокую корреляцию между такими значимыми показателями, как наличие закрытой травмы груди, шока и бессознательного состояния пациента на догоспитальном этапе, тяжести травмы по шкале ISS более 35 баллов, и развитием инфекционных осложнений травмы в виде воспалительного поражения нижних дыхательных путей [12, 27].

**Возбудители легочных инфекционных осложнений у пострадавших при политравме.** Патогенетическими механизмами развития нозокомиальных инфекций нижних дыхательных путей являются два основных процесса: микробная колонизация ротоглотки и окружающих анатомических структур (околоносовые синусы, трахея и т. д.) и аспирация контаминированного секрета в нижние дыхательные пути. Пациенты, находящиеся на искусственной вентиляции легких с использованием ларинготрахеальной или назотрахеальной трубки, имеют достоверно повышенный риск развития нозокомиальных инфекций нижних дыхательных путей. Использование как ларинготрахеальной, так и назотрахеальной интубационной трубки приводит к повреждению естественных защитных механизмов дыхательных путей пострадавшего, способствует накоплению микрофлоры и секрета дыхательных путей вокруг манжеты эндотрахеальной трубки в трахее, повреждает реснитчатый эпителий трахеи и уменьшает бактериальный клиренс. Образование биопленок на эндотрахеальной трубке играет роль резервуара патогенной микрофлоры [23, 31].

Длительность искусственной вентиляции легких обычно определяет тип микроорганизма, являю-

щегося причиной вентилятор-ассоциированной пневмонии. При развитии пневмонии в первую неделю нахождения пациентов в отделении интенсивной терапии ряд исследователей отмечают больший вклад в патологию таких возбудителей, как *H. influenzae* и грамположительные бактерии. Со 2-й нед. начинают преобладать такие возбудители, как *Acinetobacter spp.* и *Pseudomonas spp.*, в то время как вклад грамположительных возбудителей значительно снижается, однако сохраняется на уровне порядка 15% от всех возбудителей, что определяет уместность эмпирической антибактериальной терапии, основанной на результатах микроскопического исследования образцов мокроты или бронхоальвеолярной лаважной жидкости с окраской по Граму [9].

Ранняя вентилятор-ассоциированная пневмония вызывается чувствительными к антибактериальным препаратам микроорганизмами, в то время как причиной поздней являются полирезистентные к антибиотикам микроорганизмы [13, 19]. Вентилятор-ассоциированная пневмония, вызванная *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, особенно резистентными к карбапенемам, значительно чаще завершается летальным исходом, имеет более тяжелое течение, значительно повышая экономические затраты на лечение таких пациентов. *Acinetobacter baumannii* чаще является этиологическим фактором вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с тяжелой травмой головы, длительно находящихся на стационарном лечении и имеющих в анамнезе факт предшествующего использования антибиотиков, в то время как *Pseudomonas aeruginosa* чаще всего вызывает пневмонию у иммунокомпрометированных пациентов, особенно при наличии у них нейтропении [28]. Метициллин-чувствительный *Staphylococcus aureus* (MSSA) является преобладающим патогеном у пострадавших при политравме, находящихся в коме, а трансназальная контаминация данным возбудителем в случаях тяжелых повреждений может увеличивать риск развития MSSA-пневмонии [29, 30].

Наиболее частыми возбудителями вентилятор-ассоциированного трахеобронхита являются грамотрицательные бактерии: *Pseudomonas aeruginosa* (27%), *Staphylococcus aureus* (20%), *Acinetobacter baumannii* (18%). Множественная микрофлора представлена в 22% случаев данного осложнения [24].

**Патофизиология политравмы и ее осложнений.** Повреждения тканей организма вызывают как местную, так и системную выработку провоспалительных цитокинов и фосфолипидов, выраженность которой коррелирует с тяжестью травмы (травматической нагрузкой), генетическими факторами (полиморфизм генов), общим состоянием организма и типом антигенов (антигенной нагрузкой). Преобладание воспалительной компоненты (гипервоспаление) приводит к манифестации клинических проявлений синдрома системного воспалительного

ответа, полиорганной дисфункции и полиорганной недостаточности [14].

У пострадавших при политравме было доказано нарушение процессов экспрессии генов провоспалительных цитокинов и/или соответствующих рецепторов к ним. Такие же нарушения экспрессии генов преимущественно в ранний период закрытой травмы груди отмечались в отношении так называемых сигнальных молекул, компонентов системы коагуляции и системы комплемента. Кроме того, отмечено нарушение экспрессии генов цитопротективных протеинов (металлопротеины, резистин и др.), роль которых заключается в антиоксидантной защите, механизмах ограничения апоптоза клеток, выраженности воспалительного ответа, а также в выполнении иммуномодуляторной функции [10].

Выработка противовоспалительных медиаторов зависит от степени тяжести травмы и течения посттравматического периода. Т2-лимфоциты и макрофаги вырабатывают интерлейкин-4, интерлейкин-10, интерлейкин-13 (трансформирующий фактор роста-бета). Кроме того, некоторые цитокины обладают как провоспалительной, так и противовоспалительной активностью (пример – интерлейкин-6). В ряде исследований показано снижение способности моноцитов продуцировать провоспалительные цитокины после стимуляции грамотрицательными (эндотоксин, липополисахарид) или грамположительными (пептидогликан, липотейхоевая кислота) бактериальными компонентами, что также влияет на течение посттравматического периода. Преобладание противовоспалительной компоненты ответа организма на травму («гиповоспаление») считают ответственным за развитие посттравматической иммуносупрессии и повышенной склонности к развитию инфекционных и септических осложнений [14].

Исходя из этого сформирована так называемая двухфазная модель ответа организма на сочетанную травму. В процессе ответа организма на травму происходит поиск баланса между выраженностью двух синдромов – синдрома системного воспалительного ответа и синдрома компенсаторного противовоспалительного ответа, чтобы, с одной стороны, индуцировать процессы репарации и ограничить микробную инвазию, снизить микробную нагрузку, а с другой – предотвратить аутоагрессивное воспаление, приводящее к вторичному повреждению тканей и снижению резистентности к инфекции. Этот комплексный воспалительный механизм получил в научной литературе название «синдром смешанного антагонистического ответа» [2, 14].

**Диагностические инструменты оценки легочных инфекционных осложнений у пострадавших при политравме.** Вентилятор-ассоциированная пневмония в настоящее время представляет собой сложную проблему для клиницистов и микробиологов. Выбор оптимального биологического материала для этиологической верификации данного осложнения является причиной многочисленных

дебатов в научной и практической медицине [16]. Основной сложностью в установлении диагноза вентилятор-ассоциированной пневмонии является отсутствие золотого стандарта диагностики. В случае подозрения на вентилятор-ассоциированную пневмонию не существует ни одного специфического теста, анализа или вмешательства, позволяющего подтвердить или исключить данный диагноз. Это является причиной затруднений в сравнении данных, полученных при различных исследованиях, касающихся данной патологии [35].

Кроме того, сложность диагностики нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме определяется тем, что появление рентгенологических признаков инфильтрации легочной ткани не всегда четко коррелирует с наличием инфекционных осложнений. Появление инфильтратов при рентгенологическом исследовании грудной клетки может отражать такие неинфекционные процессы, как ателектазы, ушиб легкого, плевральный выпот, отек легких и острый респираторный дистресс-синдром, которые могут имитировать признаки пневмонии [29]. Интерпретация рентгенологических изменений у пострадавших при политравме часто бывает затруднена у пациентов с множественными повреждениями и ушибом легких [9]. Так, более чем у половины пациентов, имеющих критерии острого легочного повреждения и признаки нарушения функции легких, наличие затемнений при рентгенологическом исследовании обусловлено ателектазами. Причем оценка таких параметров, как степень тяжести травмы по шкале ISS или индекс оксигенации, ранее используемых для дифференциальной диагностики ателектазов и консолидации легочной ткани, часто оказывается несостоятельной [26].

Точность диагностического критерия определяется его валидностью (то есть его наличие должно свидетельствовать о заболевании), достоверностью (то есть его изменение должно соответствовать закономерному течению заболевания), воспроизводимостью (не должно быть значительных отклонений в полученных результатах при использовании его разными исследователями или одним исследователем в различное время). В дополнение к вышеуказанным свойствам идеальный маркер вентилятор-ассоциированной пневмонии должен быть неивазивным, обеспечивать быструю диагностику и раннее начало терапии, помогать избежать избыточного назначения антибиотиков, способствовать раннему выявлению пациентов, у которых терапия может быть безуспешной или не отвечающих на назначенную терапию, а также помогать в проведении клинических исследований [24].

Шкала CPIS (табл.) включает клинические и рентгенологические данные, оценка которых позволяет получить результат в баллах и по нему оценить наличие или отсутствие вентилятор-ассоциированной пневмонии, сумма баллов по данной шкале, составляющая 6 и более, достоверно коррелирует с наличием пневмонии [13].

**Таблица. Шкала клинической оценки инфекции легких (CPIS)**

*Table. Clinical pulmonary infection score (CPIS)*

Показатель	Число баллов
<b>Температура</b>	
≥ 36,5°C или ≤ 38,4°C	0
≥ 38,5°C или ≤ 38,9°C	1
≥ 39,0°C или ≤ 36,0°C	2
<b>Число лейкоцитов крови (в мм<sup>3</sup>)</b>	
≥ 4 000 или ≤ 11 000	0
< 4 000 или > 11 000	1 + 1 (при наличии юных форм ≥ 50%)
<b>Трахеальный секрет</b>	
Отсутствие трахеального секрета	0
Наличие негнойного трахеального секрета	1
Наличие гнойного трахеального секрета	2
<b>Оксигенация (P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>/F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> мм рт. ст.)</b>	
≥ 240 или наличие острого респираторного дистресс-синдрома (диагноз острого респираторного дистресс-синдрома ставится при соотношении P <sub>a</sub> O <sub>2</sub> /F <sub>i</sub> O <sub>2</sub> ≤ 200 или при давлении заклинивания в легочной артерии ≤ 18 мм рт. ст. и наличии двусторонних очагов инфильтрации)	0
≤ 240 и отсутствие острого респираторного дистресс-синдрома	2
<b>Рентгенография органов грудной клетки</b>	
Отсутствие инфильтратов	0
Диффузный инфильтрат	1
Очаговый инфильтрат	2
<b>Прогрессирование процесса в легких</b>	
Отсутствие рентгенографического прогрессирования	0
Рентгенографическое прогрессирование (после исключения острого респираторного дистресс-синдрома и застойной сердечной недостаточности)	2
<b>Культуральное исследование трахеального инфильтрата</b>	
Малое количество патогенных (преобладающих) бактерий или отсутствие роста	0
Умеренное или значительное количество патогенных (преобладающих) бактерий	1 + 1 (при наличии аналогичных бактерий при окраске по Граму)

Тем не менее существует достаточно много исследований, показывающих, что данная шкала имеет ограниченную чувствительность и специфичность. Кроме того, отсутствуют достоверные результаты исследований применения шкалы CPIS для диагностики острого легочного повреждения у пострадавших с политравмой. Показано, что показатель отношения оксигенации артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом воздухе является более чувствительным маркером исхода вентилятор-ассоциированной пневмонии, чем шкала CPIS в целом [35].

Наиболее часто для прижизненной диагностики наличия вентилятор-ассоциированной пневмонии

используют образцы аспирата трахеи с выделением из них культур возбудителей, при этом результаты могут отражать процесс колонизации трахеи микроорганизмами, а не истинное наличие инфекции нижних дыхательных путей. При нарушении техники сбора трахеального аспирата полученные образцы материала часто контаминируются госпитальной микрофлорой из верхних дыхательных путей, которая представляет собой три типа микроорганизмов и не ведет к дальнейшему развитию клинических проявлений инфекционного процесса. Использование в качестве диагностического материала трахеального аспирата имеет высокую чувствительность, но низкую специфичность в диагностике вентилятор-ассоциированной пневмонии. В эру множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов это приводит к возрастающей проблеме выбора адекватной антибактериальной терапии в случаях достоверного подтверждения наличия у пациента инфекционного процесса, а также ограничения использования антибактериальных препаратов у пациентов с положительными микробиологическими результатами, но без других клинико-лабораторных признаков вентилятор-ассоциированной пневмонии [16].

Часто возникают трудности в дифференциальной диагностике вентилятор-ассоциированной пневмонии и вентилятор-ассоциированного бронхита. Предлагается использование компьютерной томографии и исследования бронхоальвеолярной лаважной жидкости для решения данного вопроса, поскольку не всегда рутинное рентгенологическое исследование позволяет выявить наличие свежих очагов инфильтрации у пострадавших при политравме, а этот критерий является ключевым в разделении данных состояний [23]. Использование компьютерной томографии в диагностике поражения легочной паренхимы имеет весомые преимущества по сравнению с традиционными рентгенологическими методами исследования. В частности, при проведении дифференциальной диагностики между острым легочным повреждением и посттравматическим ателектазом обнаружение билатеральных инфильтратов с помощью метода традиционной компьютерной томографии имеет достаточно ограниченную клиническую ценность, исходя из диагностических критериев острого легочного повреждения. В то же время использование количественной компьютерной томографии представляет собой уникальный неинвазивный метод, позволяющий оценить общую массу легких и провести дифференциальную диагностику ранних посттравматических очагов затемнения легочной ткани [26].

**Состояние иммунного статуса у пострадавших при политравме.** Как первичные (гипоксия, гипотензия, повреждения внутренних органов и мягких тканей, переломы), так и вторичные (ишемия, реперфузионные повреждения, синдромы компартментализации кровообращения, оперативные вмешательства, инфекционные осложнения) пато-

логические процессы при политравме вызывают активизацию иммунного ответа макроорганизма на повреждение. Это характеризуется местной и системной выработкой провоспалительных цитокинов, метаболитов арахидоновой кислоты, белков контактной фазы и систем коагуляции, факторов комплемента и белков острой фазы, гормональных медиаторов: все это определяется как «синдром системного воспалительного ответа». Параллельно этому процессу происходит выработка противовоспалительных медиаторов («синдром компенсаторного противовоспалительного ответа»). Нарушение баланса между этими процессами является причиной развития органной дисфункции и повышенной восприимчивости к инфекционным осложнениям [2, 14].

Наиболее очевидными нарушениями иммунной защиты макроорганизма являются механические повреждения местных механизмов защиты легких. К примеру, проведение эндотрахеальной интубации повреждает механические барьеры верхних отделов дыхательных путей. Помимо этого, происходит подавление естественных механизмов кашля, причем в данном процессе играет роль не только процедура интубации, но и применение седативных, анальгетических и антихолинергических препаратов. Нахождение больных в лежачем положении также приводит к снижению эффективности мукоцилиарного клиренса и повышению риска аспирации. Нарушения водного баланса у госпитализированных пациентов играют важную роль: дегидратация снижает мукоцилиарный клиренс, а гипергидратация и возникающий вследствие нее отек легких приводят к снижению хемотаксиса альвеолярных макрофагов и нарушению их функции по захвату бактериальных агентов [33].

Баланс между провоспалительными и противовоспалительными компонентами иммунного ответа определяет частоту и выраженность развития инфекционных осложнений, сепсиса и септического шока, полиорганной недостаточности у пострадавших при политравме. Нарушение регуляции иммунного ответа проявляется в гиперактивации или избыточной супрессии отдельных звеньев иммунитета, что определяет развитие различных осложнений, являющихся причинами смерти при политравме в постшоковый период [15].

Изучение уровней медиаторов воспалительного ответа подтверждает наличие скомпрометированной иммунной защиты у пациентов с нозокомиальной пневмонией. Противоречивость данных, полученных в различных исследованиях, и сложность интерпретации этих данных обусловлены разнообразием методов анализа данных показателей разными исследователями, разными временными точками взятия материала для исследования, широким спектром возбудителей инфекционных осложнений, сопутствующими патологическими состояниями и лечебными мероприятиями. Большинство исследований фокусировалось не на изучении взаимосвязи

уровней цитокинов с последующим развитием нозокомиальных инфекций, а на связи этих показателей с выживаемостью пациентов [33]. Например, отмечались значительно более низкие показатели продукции провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли-альфа, интерферон-гамма и интерлейкин-6) стимулированными клетками селезенки у пациентов, впоследствии умерших от сепсиса, по сравнению с пациентами, умершими от причин, не связанных с развитием сепсиса [3]. Повышенные уровни сывороточных провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-1-бета, интерлейкин-8, наблюдаются у пациентов с признаками системного воспалительного ответа, что хорошо коррелирует с повышением уровней данных медиаторов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости у пострадавших с травмой грудной клетки и развитием острого респираторного дистресс-синдрома. Кроме того, уровень сывороточного интерлейкина-6, как показано, коррелирует с тяжестью травмы по шкале ISS, частотой развития и исходами полиорганной дисфункции и полиорганной недостаточности у пострадавших при политравме [14]. Повышение уровня интерлейкина-10 хорошо коррелирует с выраженностью иммуносупрессии у пациентов. Сывороточный уровень интерлейкина-10 или соотношение интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли-альфа коррелирует с характером исходов у пациентов с инфекционными осложнениями [26]. Также показана взаимосвязь между уровнем данного цитокина и степенью тяжести травмы по шкале ISS, частотой и выраженностью таких посттравматических осложнений, как полиорганная дисфункция, полиорганная недостаточность, сепсис [14].

С другой стороны, выраженность иммунного ответа может быть настолько высокой, что это приводит к развитию повреждения в интактных тканях, примером чего может служить развитие острого респираторного дистресс-синдрома при гиперактивации иммунного воспалительного ответа у пострадавших при политравме [3]. Согласно данным исследователей, при политравме происходит гиперактивация воспалительного ответа в острой фазе травматического повреждения с последующим переходом в состояние иммуносупрессии [33]. В отдельных работах показана четкая корреляция между повышенными уровнями провоспалительных цитокинов у пострадавших при политравме, что отражает активацию иммунокомпетентных клеток, и выраженностью иммуносупрессии у таких пациентов. В данных исследованиях получены результаты, позволяющие сделать вывод о наличии дисбаланса иммунной системы в раннем посттравматическом периоде. В частности, как на животной модели, так и в клинических исследованиях выявлено повышение уровней фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-1 и интерлейкина-6 в сыворотке крови после травмы, тяжелой кровопотери и развитии сепсиса [32]. Повышение уровня продукции провоспалительных

тельных цитокинов с последующей иммуносупрессией (так называемый «иммунный паралич») связывают с повышенным риском развития острого легочного повреждения [10].

Измерение уровней экспрессии HLA-DR периферических моноцитов показало информативность использования этого маркера для оценки функции иммунной системы в целом, причем данный показатель хорошо коррелировал с показателями продукции цитокинов в ответ на бактериальную инфекцию. Низкие уровни экспрессии HLA-DR определялись у пациентов, у которых в дальнейшем развивалась нозокомиальная пневмония, и являлись независимым предиктором развития септических осложнений. Изменение характера экспрессии HLA-DR хорошо согласуется с концепцией преходящей иммунной дисфункции, предрасполагающей к развитию нозокомиальной пневмонии. У пациентов с политравмой данный показатель обычно снижался в первые несколько дней после травмы и госпитализации в отделение интенсивной терапии. Сохранение сниженного уровня экспрессии HLA-DR моноцитами на 5–7-й дни развития у пострадавших септического шока ассоциировалось со значительно более высоким риском летального исхода [33].

При сравнении профилей экспрессии генов в группах пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией и вентилятор-ассоциированным трахеобронхитом получены данные о значительном снижении показателей сигнальной функции цАМФ в группе пациентов с пневмонией. В других исследованиях показана роль молекулы цАМФ в функционировании механизмов иммуносупрессии [20].

**Полиморфизм генов цитокинов у пострадавших при политравме.** В ряде исследований показано, что генетический полиморфизм может определять фенотип течения посттравматического периода путем нарушения функции кодируемых протеинов, изменения структуры этих белков или экспрессии генов, ответственных за их кодирование. В отличие от белковых биомаркеров, показатели которых могут транзитивно меняться в процессе реализации патогенеза заболевания, полиморфизм генов не изменяется при возникновении заболевания или осложнения и может служить предикторным индикатором склонности макроорганизма к развитию такового. В связи с этим генетический подход к оценке индивидуальной реакции организма на тяжелую травму выглядит достаточно привлекательным, поскольку в настоящее время определение генотипа по образцам периферической крови представляется достаточно простым и выполнимым методом исследования с минимальным риском побочных эффектов [11].

Альтернативным объяснением скомпрометированности иммунной защиты у пациентов с развившейся нозокомиальной пневмонией может служить модель фиксированной, а не временной иммунной дисфункции. В рамках этой модели повышенный риск развития нозокомиальной пневмонии объяс-

няется полиморфизмом (то есть мутацией генов с частотой более 1% от общей популяции) ключевых компонентов ответа макроорганизма на инфекцию. Определение конкретного вклада генетических факторов в развитие такого сложного по патогенезу процесса, как нозокомиальная пневмония, представляется весьма сложной задачей. Четкость в определении диагноза, использование в лечении препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием, многообразие негенетических факторов риска развития пневмонии требуют проведения многовариантного анализа для установления взаимосвязей между генетическими факторами, факторами окружающей среды и факторами лечебного воздействия в развитии пневмонии. С учетом участия в воспалительном процессе при нозокомиальной пневмонии более чем 200 медиаторов вероятно ожидать большого количества вариантов взаимодействия между генами, вовлеченными в данный процесс. При этом один и тот же полиморфизм может, например, повышать восприимчивость к пневмонии, но при этом одновременно снижать риск смертельного исхода или осложненного течения заболевания. Несмотря на эти трудности, наблюдается рост числа данных, подтверждающих влияние вариативности генов на риск развития или характер ответа макроорганизма на нозокомиальную инфекцию.

Исследование генетического риска нозокомиальных инфекций фокусируется на двух аспектах нормального иммунного ответа: распознающие молекулы и собственно воспалительные медиаторы. Изменение распознающих молекул наиболее вероятно повышает восприимчивость к нозокомиальной пневмонии. За толерантность к эндотоксину отвечают аномальные рецепторы TLR4, и полиморфизм генов, кодирующих эти рецепторы, наиболее часто встречается у пациентов с септическим шоком, особенно вызванным грамотрицательными возбудителями [33].

Изучение возможностей использования регуляторных цитокинов в качестве биологических маркеров, в частности воспаления, является перспективным направлением в улучшении диагностики и разработке оптимальных терапевтических стратегий при воспалительной патологии в различных органах и тканях. В настоящее время недостаточно изучена взаимосвязь между полиморфизмом генов, кодирующих выработку различных цитокинов, и восприимчивостью организма к инфекционным заболеваниям. Наиболее изучены варианты так называемого SNP (single nucleotide point) полиморфизма генов цитокинов фактора некроза опухоли-альфа (провоспалительный цитокин) и интерлейкина-10 (противовоспалительный цитокин). Полиморфизм указанных генов может влиять как на структуру, так и на уровень продукции соответствующих цитокинов, однако имеющиеся в литературе данные по данному вопросу достаточно противоречивы. При этом очевидна важность такого влияния на модифика-

цию течения и исхода заболевания (в том числе и инфекционного воспалительного процесса) [34].

Фактор некроза опухоли-альфа продуцируется макрофагами и моноцитами и стимулирует выработку интерлейкина-1 и активацию нейтрофилов. Также он является одним из пусковых звеньев воспалительного процесса и лихорадки, обладает цитотоксическим и цитостатическим эффектами. Интерлейкин-10 продуцируется Th2-лимфоцитами, активированными В-лимфоцитами, макрофагами и тимоцитами. Он активизирует В-лимфоциты и антителообразование, ингибирует функцию макрофагов и ограничивает активацию цитотоксических компонентов системы комплемента, препятствует дифференцировке лимфоцитов в Th2-популяцию [8].

Полиморфизм генов цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6, лимфотоксин-альфа и интерлейкин-10, связан с повышенным риском септического шока и его смертельного исхода, в то время как его связь с восприимчивостью к нозокомиальной пневмонии изучена в гораздо меньшей степени. Полиморфизм гена интерферона-гамма, проявляющийся в снижении его выработки, коррелирует с повышенным риском инфекционных осложнений у пациентов с травмами. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента связан с повышенным риском развития острого респираторного дистресс-синдрома взрослых и его смертельных исходов [33].

## Заключение

Сложность клинико-лабораторной диагностики посттравматической пневмонии и гнойного

трахеобронхита у пострадавших при политравме определяется во многом ограниченной ценностью диагностических критериев у пациентов данной категории как в связи с ограниченными возможностями в использовании многих методов диагностики (в первую очередь инвазивных), так и в связи с определенными затруднениями при интерпретации их у пострадавших при политравме ввиду наличия множества сопутствующих факторов, влияющих на результат исследования.

## Выводы

1. Перспективным направлением является изучение клеточно-молекулярных основ патофизиологии травматического процесса и его осложнений в поиске новых биомаркеров, обладающих диагностической ценностью.

2. Изучение генетических факторов развития легочных осложнений политравмы представляет собой весьма перспективное направление для создания новых диагностических инструментов, поскольку данные факторы являются строго детерминированными и не подвержены влиянию таких показателей, как характер и степень тяжести травмы, предшествующее состояние организма, наличие сопутствующей патологии, то есть всех тех, которые осложняют использование рутинных методов диагностики.

3. Изучение полиморфизма генов цитокинов, в частности провоспалительных (фактор некроза опухоли-альфа) и противовоспалительных (интерлейкин-10), дает возможность определения генетической предрасположенности организма к формированию соответственно про- или противовоспалительного типа ответа на политравму.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

**Conflict of Interests.** The authors state that they have no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Angele M. K., Chaudry I. H. Surgical trauma and immunosuppression: pathophysiology and potential immunomodulatory approaches // *Langenbeck's Archives of Surgery*. – 2005. – Vol. 390. – № 4. – P. 333–341.
2. Bone R. C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and CARS // *Crit. Care Med.* – 1996. – № 24. – P. 1125–1128.
3. Boomer J. S. et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure // *Jama*. – 2011. – Vol. 306. – № 23. – P. 2594–2605.
4. Boque M. C., Bodi M., Rello J. Trauma, head injury and neurosurgery infections // *Semin. Respir. Infect.* – 2000. – № 15. – P. 280–286.
5. Buyn J. H., Kim H. Y. Factors affecting pneumonia occurring to patients with multiple rib fractures // *Korean J. Thoracic Cardiovasc. Surgery*. – 2013. – № 46. – P. 130–134.
6. Chaari A. et al. Ventilator-associated pneumonia in trauma patients with open tracheotomy: Predictive factors and prognosis impact // *J. Emerg. Traum. Shock*. – 2013. – Vol. 6, № 4. – P. 246.
7. Chen J., Jeremitsky E., Philp F. A chest trauma scoring system to predict outcomes // *Surgery*. – 2014. – № 156. – P. 988–994.
8. Chiotan R., Chiotan M. Pneumonias – a dynamic relationship between the human organism and the etiologic agent // *J. Med. Life*. – 2014. – Vol. 7, № 2. – P. 192.

## REFERENCES

1. Angele M.K., Chaudry I.H. Surgical trauma and immunosuppression: pathophysiology and potential immunomodulatory approaches. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 2005, vol. 390, no. 4, pp. 333-341.
2. Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS and CARS. *Crit. Care Med.*, 1996, no. 24, pp. 1125-1128.
3. Boomer J.S. et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *Jama*, 2011, vol. 306, no. 23, pp. 2594-2605.
4. Boque M.C., Bodi M., Rello J. Trauma, head injury and neurosurgery infections. *Semin. Respir. Infect.*, 2000, no. 15, pp. 280-286.
5. Buyn J.H., Kim H.Y. Factors affecting pneumonia occurring to patients with multiple rib fractures. *Korean J. Thoracic Cardiovasc. Surgery*, 2013, no. 46, pp. 130-134.
6. Chaari A. et al. Ventilator-associated pneumonia in trauma patients with open tracheotomy: Predictive factors and prognosis impact. *J. Emerg. Traum. Shock*, 2013, vol. 6, no. 4, pp. 246.
7. Chen J., Jeremitsky E., Philp F. A chest trauma scoring system to predict outcomes. *Surgery*, 2014, no. 156, pp. 988-994.
8. Chiotan R., Chiotan M. Pneumonias – a dynamic relationship between the human organism and the etiologic agent. *J. Med. Life*, 2014, vol. 7, no. 2, pp. 192.

9. Croce M. A. et al. Utility of Gram's stain and efficacy of quantitative cultures for posttraumatic pneumonia: a prospective study // *Ann. Surgery.* – 1998. – Vol. 227, № 5. – P. 743.
10. Ehrnthaller C. et al. The molecular fingerprint of lung inflammation after blunt chest trauma // *Europ. J. Med. Research.* – 2015. – Vol. 20, № 1. – P. 1–9.
11. Gu W., Jiang J. Genetic polymorphisms and posttraumatic complications // *Comparat. Function. Genomics.* – 2011. – Vol. 2010. – P. 13–15.
12. Hui X., Haider A. H., Hashmi Z. G. et al. Increased risk of pneumonia among ventilated patients with traumatic brain injury: every day counts! // *J. Surgical Research.* – 2013. – № 184. – P. 438–443.
13. Jovanovic B. et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in patients with severe traumatic brain injury in a Serbian trauma centre // *Int. J. Infect. Diseases.* – 2015. – Vol. 38. – P. 46–51.
14. Keel M., Trentz O. Pathophysiology of polytrauma // *Injury.* – 2005. – Vol. 36, № 6. – P. 691–709.
15. Kuethe J. W. et al. Assessing the immune status of critically ill trauma patients by flow cytometry // *Nursing research.* – 2013. – Vol. 63, № 6. – P. 426–434.
16. Lalwani S. et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: Comparison between ante-mortem and post-mortem cultures in trauma patients // *Indian J. Med. Microbiol.* – 2014. – Vol. 32, № 3. – P. 294.
17. Lively M. W. Early onset pneumonia following pulmonary contusion: the case of Stonewall Jackson // *Military Med.* – 2012. – № 177. – P. 315–317.
18. Mangram A. J. et al. Trauma-associated pneumonia: time to redefine ventilator-associated pneumonia in trauma patients // *Am. J. Surgery.* – 2015. – Vol. 210. – № 6. – P. 1056–1062.
19. Martin-Loeches I. et al. Intubated patients developing tracheobronchitis or pneumonia have distinctive complement system gene expression signatures in the pre-infection period: a pilot study // *Medicina Intensiva (English Edition).* – 2012. – Vol. 36, № 4. – P. 257–263.
20. Martin-Loeches I., Deja M., Koulenti D. et al. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors // *Intens. Care Med.* – 2013. – № 4. – P. 672–681.
21. Mathur P. Infection in Traumatized Patients: A growing medico-surgical concern // *Indian J. Med. Microbiology.* – 2008. – № 26. – P. 212–216.
22. Mietto C. et al. Ventilator-associated pneumonia: evolving definitions and preventive strategies // *Respiratory Care.* – 2013. – № 58. – P. 990–1007.
23. Nseir S. et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome // *European Respiratory Journal.* – 2002. – Vol. 20, № 6. – P. 1483–1489.
24. Nseir S., Ader F., Marquette C. H. Nosocomial tracheobronchitis // *Cur. Opin. Infect. Diseases.* – 2009. – Vol. 22, № 2. – P. 148–153.
25. O'Grady N. P., Murray P. R., Ames N. Preventing ventilator-associated pneumonia: does the evidence support the practice? // *JAMA.* – 2012. – № 307. – P. 2534–2539.
26. Reske A. W. et al. Computed tomographic assessment of lung weights in trauma patients with early posttraumatic lung dysfunction // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 1, № 1. – P. 71.
27. Rodrigues J. L. et al. Pneumonia: incidence, risk factors, and outcome in injured patients // *J. Trauma Acute Care Surgery.* – 1991. – Vol. 31, № 7. – P. 907–914.
28. Royer S. et al. Spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* clones in patients with ventilator-associated pneumonia in an adult intensive care unit at a university hospital // *Brazil. J. Infect. Diseases.* – 2015. – Vol. 19, № 4. – P. 350–357.
29. Sirgo G. et al. Pneumonia in head-injured and severe trauma patients // *Semin. Respirat. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 23, № 5. – P. 435–441.
30. Tilahun B., Faust A.C., McCorstin P. Nasal colonization and lower respiratory tract infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Am. J. Crit. Care.* – 2015. – № 24. – P. 8–12.
31. Torres A., el-Ebiary M., Rano A. Respiratory infectious complications in the intensive care unit // *Clinics Chest Med.* – 1999. – № 20. – P. 287–301.
32. Ware L. B., Matthay M. A. The acute respiratory distress syndrome // *New Engl. J. Med.* – 2000. – № 342. – P. 1334–1349.
33. Wunderink R. G. et al. Nosocomial Pneumonia // *Proceed. Am. Thoracic Society.* – 2005. – № 2. – P. 440–444.
34. Yasmeen A. et al. Cytokine genes polymorphism and potential use as bio-markers // *J. Infect. Molecular Biology.* – 2013. – Vol. 1, № 2. – P. 20–26.
9. Croce M.A. et al. Utility of Gram's stain and efficacy of quantitative cultures for posttraumatic pneumonia: a prospective study. *Ann. Surgery*, 1998, vol. 227, no. 5, pp. 743.
10. Ehrnthaller C. et al. The molecular fingerprint of lung inflammation after blunt chest trauma. *Europ. J. Med. Research*, 2015, vol. 20, no. 1, pp. 1-9.
11. Gu W., Jiang J. Genetic polymorphisms and posttraumatic complications. *Comparat. Function. Genomics*, 2011, vol. 2010, pp. 13-15.
12. Hui X., Haider A.H., Hashmi Z.G. et al. Increased risk of pneumonia among ventilated patients with traumatic brain injury: every day counts! *J. Surgical Research*, 2013, no. 184, pp. 438-443.
13. Jovanovic B. et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in patients with severe traumatic brain injury in a Serbian trauma centre. *Int. J. Infect. Diseases*, 2015, vol. 38, pp. 46-51.
14. Keel M., Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*, 2005, vol. 36, no. 6, pp. 691-709.
15. Kuethe J.W. et al. Assessing the immune status of critically ill trauma patients by flow cytometry. *Nursing research*, 2013, vol. 63, no. 6, pp. 426-434.
16. Lalwani S. et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: Comparison between ante-mortem and post-mortem cultures in trauma patients. *Indian J. Med. Microbiol.*, 2014, vol. 32, no. 3, pp. 294.
17. Lively M.W. Early onset pneumonia following pulmonary contusion: the case of Stonewall Jackson. *Military Med.*, 2012, no. 177, pp. 315-317.
18. Mangram A.J. et al. Trauma-associated pneumonia: time to redefine ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Am. J. Surgery*, 2015, vol. 210, no. 6, pp. 1056-1062.
19. Martin-Loeches I. et al. Intubated patients developing tracheobronchitis or pneumonia have distinctive complement system gene expression signatures in the pre-infection period: a pilot study. *Medicina Intensiva (English Edition)*, 2012, vol. 36, no. 4, pp. 257-263.
20. Martin-Loeches I., Deja M., Koulenti D. et al. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intens. Care Med.*, 2013, no. 4, pp. 672-681.
21. Mathur P. Infection in Traumatized Patients: A growing medico-surgical concern. *Indian J. Med. Microbiology*, 2008, no. 26, pp. 212-216.
22. Mietto C. et al. Ventilator-associated pneumonia: evolving definitions and preventive strategies. *Respiratory Care*, 2013, no. 58, pp. 990-1007.
23. Nseir S. et al. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, aetiology and outcome. *European Respiratory Journal*, 2002, vol. 20, no. 6, pp. 1483-1489.
24. Nseir S., Ader F., Marquette C.H. Nosocomial tracheobronchitis. *Cur. Opin. Infect. Diseases*, 2009, vol. 22, no. 2, pp. 148-153.
25. O'Grady N.P., Murray P.R., Ames N. Preventing ventilator-associated pneumonia: does the evidence support the practice? *JAMA*, 2012, no. 307, pp. 2534-2539.
26. Reske A.W. et al. Computed tomographic assessment of lung weights in trauma patients with early posttraumatic lung dysfunction. *Crit. Care*, 2011, vol. 1, no. 1, pp. 71.
27. Rodrigues J.L. et al. Pneumonia: incidence, risk factors, and outcome in injured patients. *J. Trauma Acute Care Surgery*, 1991, vol. 31, no. 7, pp. 907-914.
28. Royer S. et al. Spread of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* clones in patients with ventilator-associated pneumonia in an adult intensive care unit at a university hospital. *Brazil. J. Infect. Diseases*, 2015, vol. 19, no. 4, pp. 350-357.
29. Sirgo G. et al. Pneumonia in head-injured and severe trauma patients. *Semin. Respirat. Crit. Care Med.*, 2002, vol. 23, no. 5, pp. 435-441.
30. Tilahun B., Faust A.C., McCorstin P. Nasal colonization and lower respiratory tract infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Am. J. Crit. Care*, 2015, no. 24, pp. 8-12.
31. Torres A., el-Ebiary M., Rano A. Respiratory infectious complications in the intensive care unit. *Clinics Chest Med.*, 1999, no. 20, pp. 287-301.
32. Ware L.B., Matthay M. A. The acute respiratory distress syndrome. *New Engl. J. Med.*, 2000, no. 342, pp. 1334-1349.
33. Wunderink R.G. et al. Nosocomial Pneumonia. *Proceed. Am. Thoracic Society*, 2005, no. 2, pp. 440-444.
34. Yasmeen A. et al. Cytokine genes polymorphism and potential use as bio-markers. *J. Infect. Molecular Biology*, 2013, vol. 1, no. 2, pp. 20-26.



35. Zilberberg M. D., Shorr A. F. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome // *Clin. Infect. Diseases.* – 2010. – Vol. 51. – Suppl. 1. – P. S131–S135.

35. Zilberberg M.D., Shorr A.F. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin. Infect. Diseases*, 2010, vol. 51, suppl. 1. pp. S131–S135.

**ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:**

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова,  
194044, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6.

**Прохоров Александр Васильевич**

врач-пульмонолог, адъюнкт.  
E-mail: alex.prohorov2025@yandex.ru

**Халимов Юрий Шавкатович**

доктор медицинских наук, профессор,  
начальник кафедры военно-полевой терапии.

**Гайдук Сергей Валентинович**

доктор медицинских наук, доцент,  
заместитель начальника кафедры военно-полевой терапии.  
E-mail: gaiduksergey@mail.ru

**Гаврилин Сергей Викторович**

доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры военно-полевой хирургии.

**Мешаков Дмитрий Петрович**

доктор медицинских наук,  
врач анестезиолог-реаниматолог.

**Чепель Александр Иванович**

доктор медицинских наук, доцент.

**FOR CORRESPONDENCE:**

S.M. Kirov Military Medical Academy,  
6, Lebedeva St., St. Petersburg, 194044

**Aleksandr V. Prokhorov**

Pulmonologist, Post Graduate Student.  
E-mail: alex.prohorov2025@yandex.ru

**Yury Sh. Khalimov**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Field Military Department.

**Sergey V. Gayduk**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,  
Deputy Head of Field Military Department.  
E-mail: gaiduksergey@mail.ru

**Sergey V. Gavrilin**

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of Field  
Military Surgery Department.

**Dmitry P. Meshakov**

Doctor of Medical Sciences,  
Anesthesiologist and Emergency Physician.

**Aleksandr I. Chepel**

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor.