

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ ПНЕВМОНИЯХ

В. В. Мороз, А. М. Голубев, А. Н. Кузовлев, Т. В. Смелая

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

Acute Lung Injury in Pneumonias

V. V. Moroz, A. M. Golubev, A. N. Kuzovlev, T. V. Smelaya

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

В обзоре литературы освещены вопросы этиологии и патогенеза острого повреждения легких (ОПЛ) при пневмониях (Пн). Развитие ОПЛ при Пн во многом определяется свойствами микроорганизмов и особенностями макроорганизма. Патогенные свойства микроорганизмов приводят к повреждению аэрогематического барьера и нарушению механизмов местной защиты в легких. Основу патогенеза ОПЛ при Пн составляют: повреждение альвеолоцитов, системная воспалительная реакция и некардиогенный отек легких. Отмечена трудность дифференциальной диагностики и важность выявления ранних признаков ОПЛ при пневмониях различного генеза. Перспективными методами являются транспульмональная термодилуция и выявление маркеров повреждения альвеолярного эпителия. *Ключевые слова:* острое повреждение легких, пневмония, сепсис, цитокины, транспульмональная термодилуция.

The review of the literature considers the etiology and pathogenesis of acute lung injury (ALI) in pneumonias. The development of ALI in pneumonias is largely determined by the properties of microorganisms and by the features of the macroorganism. The pathogenic properties of microorganisms lead to a damage to the air-blood barrier and to an impairment of the local protective mechanism in the lung. Alveolar damage, a systemic inflammatory reaction, and extracardiac pulmonary edema provoke ALI in pneumonias. The authors show it difficult to make a differential diagnosis and important to detect the early signs of ALI in pneumonias of various genesis. Transpulmonary thermodilution and identification of the markers of alveolar epithelial damage are promising methods. *Key words:* acute lung injury, pneumonia, sepsis, cytokines, transpulmonary thermodilution.

Острое повреждение легких (ОПЛ), осложняющее течение пневмоний (Пн), является актуальной проблемой реаниматологии. В основе ОПЛ лежит развитие системной воспалительной реакции, приводящей к развитию распространенного, двухстороннего некардиогенного отека легких, способствующего развитию острой дыхательной недостаточности, и влияющего на исход основного заболевания.

Классификация пневмоний. В соответствии с существующими рекомендациями выделяют внебольничные (ВПн), внутрибольничные (нозокомиальные, НПн), аспирационные (АПн) и пневмонии, развивающиеся на фоне иммунодефицитов (ИД Пн) [1]. По данным отчета Американской Пульмонологической Ассоциации (2006) смертность от Пн и гриппа составляет 22,6 случаев на 100000 населения в год [2]. Более 50% пациентов умирает при Пн, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* [3]. Особой проблемой стала НПн, которая составляет 20% всех Пн в отделениях реанимации, смертность от нее достигает 24,1 случаев на 100000 населения в год. 86% НПн — вентилятор-ассоциированные [4, 5].

Эпидемиология. Пн является частой причиной ОПЛ, а ОПЛ осложняется вентилятор-ассоциированной Пн у 34–60% пациентов при искусственной вентиляции (ИВЛ) более 7 дней [6–9, 10].

ОПЛ, развивающееся при Пн, является вариантом прямого ОПЛ. Другими причинами прямого ОПЛ

могут быть ИВЛ, ингаляционная травма, утопление, жировая эмболия, реперфузионное повреждение, ушиб легкого. Основной причиной непрямого ОПЛ является сепсис [6, 8, 11–13]. По данным крупных эпидемиологических исследований, прямое ОПЛ более распространено, чем не прямое, и составляет 47–75% случаев ОПЛ [14–17].

ОПЛ развивается при тяжелых Пн, осложняющихся сепсисом. Летальность при этом возрастает до 80% [18].

Критерии диагностики пневмоний. Согласно критериям Американского Торакального Общества, тяжелая Пн диагностируется с учетом больших (необходимость в ИВЛ, вазопрессорах более 4 ч) и малых критериев (сниженное ниже 90 мм рт. ст. систолическое артериальное давление; индекс оксигенации ниже 250; мультилобарный характер воспаления). Показанием к госпитализации больного является наличие любого большого критерия или сочетание трех малых. Британское Торакальное Общество рекомендует учитывать при определении тяжелой ВПн следующие признаки: спутанность сознания, мочевины более 7 ммоль/л, частота дыхания более 30/мин, сниженное артериальное давление (ниже 90/60 мм рт. ст.) [3].

По данным Fowler A.A. и соавт. (1983) встречаемость прямого ОПЛ составляет 11,9% [19]. ВПн чаще регистрируется зимой и у мужчин. Ежегодно госпитализируется 600000–1000000 человек с ВПн. У 48% из

них развивается тяжелый сепсис, у 4,5% — септический шок. Тяжелая ВПн осложняется ОПЛ у 33% больных [3, 20]. Встречаемость ОПЛ после аспирации — 22–36% [21]. По данным исследования Afessa B. и Green B. (2000) у ВИЧ-инфицированных острая дыхательная недостаточность была причиной госпитализации в отделение реанимации у 38,5% (65 из 169 пациентов), причем пневмоцистная Пн составляла 14% (24 из 169 пациентов). У 57% (96 больных) госпитализированных был диагностирован ОРДС, 26% (25 больных) больных умерло [22].

Остается неясным, влияет ли вид ОПЛ на летальность. Согласно Eisner, летальность при прямом ОПЛ составляет 36% [15].

Этиология и патогенез. Развитие ОПЛ при Пн определяется свойствами возбудителя, макроорганизма и окружающими факторами.

Ряд микробов вызывают Пн тяжелого течения, с обширными повреждениями аэрогематического барьера, избыточной системной воспалительной реакцией (СВР), бактериемией, иммуносупрессией. При пневмококковой Пн бактерии транслоцируются в кровь в 25–35% случаев, что резко повышает смертность. Это характерно для молодых, алкоголиков, пациентов с нейтропенией [23, 24]. Алкоголь является независимым фактором риска развития ОРДС и более тяжелых внелегочных осложнений [25].

Mycoplasma pneumoniae, *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, кишечные грам-отрицательные бактерии, *Staphylococcus aureus*, *Pneumocystis jiroveci*, микобактерии туберкулеза, *Chlamydia pneumoniae*, вирус гриппа, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), *Varicella-zoster*; бактерии, ассоциированные с АПн, — типичные возбудители Пн, осложняющихся ОПЛ [8, 26]. У детей к инфекциям, осложняющимся ОПЛ, относятся РСВ-инфекция, ветряная оспа, краснуха, коинфекция *Bordetella pertussis* и аденовируса. Аденовирус самостоятельно ОПЛ не вызывает [27]. Вероятность ОПЛ повышается, если Пн вызвана микробной ассоциацией (бактерии + РСВ, аденовирус, вирус гриппа) [28]. Описаны случаи развития ОПЛ при выраженном легочном blastomикозе, при Пн, вызванных *Streptococcus viridans* у онкологических больных с нейтропенией, при остром милиарном туберкулезе и др. [28] Для определенных географических регионов характерны особые возбудители (лептоспиры), приводящие к ОПЛ: в Бразилии, Индии и Таиланде [21].

Типичными микробами, связанными с развитием ОПЛ у ВИЧ-инфицированных, являются *Pseudomonas aeruginosa*, *Pneumocystis jiroveci*, *Enterococcus* spp., цитомегаловирус, *Rhodococcus equi* [29].

Вещества, выделяемые микробами, нарушают ограниченность очага воспаления в легких с последующим развитием СВР и ОПЛ. *Pseudomonas aeruginosa* секретирует протеины III типа, которые повреждают альвеолоциты и вызывают утечку фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в кровь. Это коррелирует с повышенной смертностью. Пневмококки обладают выраженной

адгезивностью к эндотелию и повреждают его. Бактериальный липополисахарид (ЛПС) индуцирует ОПЛ в эксперименте. Капсулообразование защищает бактерии от действия иммунной системы и усиливает повреждение тканей. Вирусы оказывают непосредственное цитопатическое действие (аденовирусы, вирус гриппа), а также снижают иммунитет, делая возможным присоединение вторичных бактериальных инфекций. Хантавирусы, вирус птичьего гриппа вызывают ОПЛ без участия бактерий [26, 30]. Развитие ОПЛ при АПн определяется сочетанным действием механической обструкции дыхательных путей, химической травмы, бронхоконстрикции, отека и СВР [31].

Таким образом, роль микроорганизмов заключается в том, что они повреждают аэрогематический барьер и нарушают ограниченность воспаления в легких [20, 26, 30].

Более тяжелое течение Пн с развитием сепсиса характерно для иммунодефицитных (ИД) состояний. При уремии, печеночной недостаточности, циррозе печени, миеломе преимущественно угнетается В-клеточное звено иммунитета. При Т-клеточных лимфомах, терапии кортикостероидами, ВИЧ-инфекции, химиотерапии, системной красной волчанке, вирусных инфекциях (герпес, цитомегаловирус, вирус птичьего гриппа), риккетсиозах, системных микозах, внутриклеточных паразитозах, листериозах повреждается Т-клеточное звено иммунной системы. Стрептококки, гемофильные микроорганизмы оказывают влияние на гуморальные компоненты иммунитета. При нейтропении часты грибковые поражения легких. Несмотря на то, что нейтрофилы играют важную роль в патогенезе ОПЛ, оно развивается и при нейтропении [12]. Пн на фоне ИД связаны со специфическими возбудителями в зависимости от вида ИД. Наиболее типичные клинические ситуации, связанные с ИД, — ВИЧ-инфекция, лечение кортикостероидами, химиотерапия, трансплантация органов и тканей, аспления. Для пациентов с асплениями характерны тяжелые Пн с летальностью, достигающей 45%. Тяжелые осложнения Пн (некротизирующая Пн, формирование каверн и абсцессов, эмпиема плевры, сепсис, ОПЛ) чаще развиваются у пожилых пациентов, страдающих болезнями легких и сердечно-сосудистой системы, а также у курящих [3, 26, 27, 32]. В развитии НПн важную роль играют такие факторы, как интубация, колонизация аппаратуры для ИВЛ, постановка желудочного зонда и др. [5, 32].

Важная роль принадлежит генетическим факторам. Люди, секретирующие значительные количества ФНО- α , характеризуются АА-генотипом, связанным с риском развития септического шока в 18,0% по сравнению с 2,9% у индивидуумов с низкой секрецией ФНО- α (GG-генотип). GG-генотип обладает защитным эффектом против развития септического шока [33].

Ключевое звено патогенеза ОПЛ при Пн — повреждение альвеолоцитов. Масштаб повреждения альвеолоцитов в большой степени определяет исход ОПЛ [12].

Легкие в норме обладают эффективной защитой и способностью к ограничению инфекции. Альвеолоциты I типа обеспечивают диффузию газов и барьерную

функцию, реабсорбцию жидкости; альвеолоциты II типа — репарацию поврежденного эпителия, синтез сурфактанта [12]. Альвеолярные макрофаги создают барьер для легочной инфекции при большинстве Пн, резорбируют отработанный сурфактант. Это подтверждается данными ряда экспериментальных работ. При интратрахеальном введении бактериального ЛПС животным воспалительный ответ развивается только в легких, при введении нелетальных доз бактериальных культур активация цитокинов происходит в легких, а в плазме крови ее почти не наблюдается. При односторонней пневмонии активация цитокинов наблюдается преимущественно в пораженном легком, а не в противоположном. Уровни цитокинов в плазме крови в таком случае низкие [34, 35]. В эксперименте, воспалительная реакция в легочной ткани после интратрахеального введения ЛПС *Escherichia coli* была более выражена по сравнению с таковой при интраперитонеальном введении (модель непрямого ОПЛ) [35].

Тем не менее, ограничение легочной инфекции относительно: СВР развивается почти всегда. При экспериментальной Пн после введения в легкие нелетальной дозы культуры *Klebsiella pneumoniae* повышаются уровни ФНО- α , хемокинов и интерферона- γ (ИФН- γ) через 12–24 ч в печени и селезенке. У пациентов с Пн регистрируются повышенные уровни провоспалительных цитокинов в крови, что коррелирует с тяжестью Пн. СВР более выражена, если присутствуют внелегочные очаги инфекции. У пациентов с Пн более высок, по сравнению с контролем, уровень интерлейкина- 1β (ИЛ- 1β) в плазме крови. Пн, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, сопровождаются нарастанием в крови уровней ИЛ-6 и 8 — характерных медиаторов ОПЛ [36].

Пн осложняется ОПЛ при диффузном повреждении альвеолоцитов и снижении иммунитета, когда нарушается аэрогематический барьер и создаются условия для проникновения цитокинов и микроорганизмов в кровь и развития сепсиса [9, 12, 14]. СВР в ответ на легочную инфекцию возникает через несколько дней пневмококковой инфекции у лиц с нормальным иммунитетом [26].

Следует ли разделять понятия прямое и не прямое ОПЛ? В любом случае, при Пн ОПЛ развивается на фоне СВР и повреждения эндотелия, т. е. является отчасти непрямым. Существуют данные о повреждении эндотелия капилляров здорового легкого при односторонней Пн. Выделять прямое ОПЛ все же следует, поскольку его принципиальным отличием от непрямого ОПЛ является первичное повреждение альвеолоцитов. Это определяет тяжесть состояния (прямое ОПЛ протекает тяжелее, чем не прямое), ответ на лечение и прогноз. Дальнейшее же развитие ОПЛ всегда происходит стандартно и независимо от причинного фактора. Вероятно, разделять понятия прямого и непрямого ОПЛ в клинике следует лишь на ранних стадиях заболевания. На более поздних стадиях ОПЛ всегда смешанное: прогрессирует СВР, сепсис, эндотелиальная дисфункция, присоединяются вторичные инфекции и т. д. [6, 8, 12, 15].

Эпителиальный барьер гораздо менее проницаем, чем эндотелиальный. Поэтому при его повреждении быстро нарастает отек, нарушается удаление отечной жидкости и продукция сурфактанта, активируется СВР и свертывающая система крови; микробы получают возможность для транслокации в кровь. Изменения в системе сурфактанта при прямом ОПЛ развиваются очень рано и сохраняются длительное время. При повреждении альвеолоцитов II типа нарушается реэпителизация и формируется фиброз легких [15, 23, 30, 37].

При тяжелой Пн деятельность альвеолярных макрофагов подавлена, микробная нагрузка высока. Поэтому происходит привлечение дополнительных лейкоцитов посредством выброса цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1, хемокинов, колониестимулирующих факторов, ИЛ-12, ИЛ-18, ИФН- γ). В условиях сохранной регуляции их деятельность ограничена противовоспалительными цитокинами (ИЛ-10, агонист рецептора ИЛ-1, растворимая фракция рецептора ФНО- α , белки сурфактанта), что нарушается при критических состояниях и ведет к развитию сепсиса. Важным медиатором ОПЛ в условиях Пн является ЛПС [12, 26]. За привлечение лейкоцитов отвечают альвеолярные макрофаги и альвеолоциты. Альвеолоциты регулируют также экспрессию адгезивных молекул для лейкоцитов на эндотелии [3].

По данным клинических и экспериментальных исследований, при тяжелой Пн, осложняющейся ОПЛ, концентрация цитокинов больше в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ), чем в крови [15, 38, 39]. ОПЛ при Пн характеризуется повышением в крови и БАЛЖ ИЛ-6 и 8. ФНО- α больше повышен в крови, чем в БАЛЖ [35, 40]. Цитокиновые профили ОПЛ и тяжелой Пн идентичны, что доказывает их тесную патофизиологическую связь [36, 41].

Таким образом, повреждение альвеолоцитов, СВР и некардиогенный отек легких являются основой патогенеза ОПЛ при Пн.

Значительную роль в генерализации легочной инфекции играют ятрогенные факторы — ИВЛ и токсическое действие кислорода. ИВЛ вызывает баро- и ателектотравму [42], высвобождение про- и противовоспалительных цитокинов в легких с последующей их диффузией в кровь. Экспериментально показана возможность транслокации бактерий и их продуктов из легких в кровь при травматичной ИВЛ. ИВЛ способствует перераспределению баланса в цитокиновой сети в сторону провоспалительных медиаторов [30]. Длительное применение кислорода в концентрации более 60% оказывает повреждающее действие на легкие [8].

Изучены изменения биомеханики легких при прямом и непрямом ОПЛ. При прямом ОПЛ эластичность грудной стенки остается в пределах нормы, но эластичность легочной ткани повышена. Легкие становятся «жесткими» и хуже отвечают на рекрутмент альвеол по сравнению с непрямым ОПЛ. Положительное давление конца выдоха (ПДКВ) значительно увеличивает общую эластичность легких, вызывая их перерастяжение. Это связано с выраженностью процессов кон-

солидации при прямом ОПЛ. Непрямое ОПЛ характеризуется повышением эластичности грудной стенки за счет увеличения среднего внутрибрюшного давления и снижением общей эластичности дыхательной системы в ответ на ПДКВ [15, 43].

Патоморфология. Описаны морфологические различия прямого и непрямого ОПЛ, которые отчасти определяют неодинаковый ответ легких на ряд лечебных воздействий.

При ОПЛ, вызванном Пн, отмечается выраженное повреждение альвеолоцитов и мощная воспалительная реакция с агрегацией и апоптозом нейтрофилов, коллапсом альвеол. Интерстициальный отек минимален. Для непрямого ОПЛ характерны повреждение эндотелиоцитов, застой в микроциркуляторном русле и более выраженный отек интерстиция.

При прямом ОПЛ в легких отмечается большее содержание фибрина, коллагена и усиленный эластогенез, что связано, вероятно, с первичным повреждением альвеолоцитов. При прямом ОПЛ в ткани легких высокая экспрессия матриксной металлопротеиназы-9. Также имеются морфометрические различия между прямым и непрямым ОПЛ [15, 35, 43–45].

Дифференциальная диагностика Пн и ОПЛ. Дифференциальная диагностика тяжелой Пн и ОПЛ представляет значительные трудности. Важно не пропустить начальные стадии развития ОПЛ при Пн. Клинико-рентгенологические критерии ОПЛ, принятые на Американско-Европейской Согласительной Конференции по ОРДС, малоспецифичны [6]. Индекс оксигенации может снижаться при тяжелой Пн, а давление заклинивания легочной артерии оставаться низким или повышаться при наличии сердечной недостаточности [46].

Рутинное рентгенологическое исследование грудной клетки не позволяет решить диагностическую проблему [46]. Более достоверным методом лучевой диагностики является компьютерная томография (КТ). В случае ОПЛ при Пн на томограммах отмечаются как затемнения в виде матового стекла, так и очаги уплотнения. ОПЛ при Пн характеризуется консолидацией более 50% объема легких. Для ОПЛ при ВПн характерны интенсивная консолидация, гомогенная диффузная интерстициальная и альвеолярная инфильтрация; ателектазы нетипичны. Напротив, ОПЛ при НПн (вентилятор-ассоциированная) характеризуется развитием ателектазов в зависимых участках легких, в то время как независимые остаются малоизмененными. Данные клинических исследований по информативности КТ противоречивы [15]. Согласно некоторым исследованиям, чувствительность КТ составляет 53%, а специфичность 63% [32].

Новым, но пока недостаточно исследованным при ОПЛ методом является транспульмональная термодилуция. Данный метод позволяет зарегистрировать при ОПЛ повышение содержания внесосудистой воды в легких и индекса легочной сосудистой проницаемости при нормальных уровнях внутрилегочного объема крови. По данным литературы исследования по примене-

нию транспульмональной термодилуции при тяжелых Пн не проводились [47].

Перспективны методы количественного определения цитокинов в крови, которые позволяют оценить степень СВР при Пн и прогнозировать развитие осложнений. Так, по данным мультицентрового исследования, у пациентов с большей вероятностью развития тяжелого сепсиса концентрация ИЛ-6 в крови выше (начальная и в течение времени). У умерших пациентов концентрации ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α были выше, чем у выживших. Наибольший риск смерти связан с увеличением в крови концентрации как провоспалительного ИЛ-6, так и противовоспалительного ИЛ-10. Важно, что на момент госпитализации пациентов с ВПн уровни цитокинов высоки. Только у небольшого числа пациентов наблюдается снижение уровня цитокинов в дальнейшем. Уровни цитокинов остаются повышенными даже тогда, когда клинические критерии СВР исчезают на 2–3-й день лечения Пн [48]. Маркером прогрессирования АПн в ОПЛ может считаться повышение уровня альвеолярного ингибитора активатора плазминогена-1, который отражает активацию фибринолитической системы в легких [49]. Другими значимыми критериями АПн являются обнаружение пепсина в БАЛЖ и альвеолярных макрофагов, нагруженных липидами [50].

Полезным в прогнозировании развития осложненной тяжелой Пн является индекс тяжести Пн: больные с более высокими значениями индекса достоверно подвержены большему риску развития органной дисфункции и смерти [20].

Наиболее достоверным методом диагностики Пн является количественный бактериологический, который позволяет подтвердить или исключить наличие Пн и отличить «чистое» ОПЛ от ОПЛ, обусловленного Пн [51].

Обычное микробиологическое исследование мокроты выявляет патогенные микроорганизмы только в 73%. Исследование трахеальных аспиратов не может считаться достоверным, поскольку последние почти всегда загрязнены содержимым ротоглотки, а трахея быстро колонизируется микробами после интубации. По данным крупных клинических исследований, предпочтительными являются исследование БАЛЖ, использование методики защищенных щеток и телескопических катетеров с obturators. Диагностическими считаются следующие титры: 10^3 КОЕ/мл при использовании методики защищенных щеток; 10^4 или 10^5 КОЕ/мл (в зависимости от участка легкого) при исследовании БАЛЖ. М. Стосе полагает, что титр 10^5 КОЕ/мл коррелирует с летальностью и имеет низкую частоту ложно-негативных результатов. Клинические данные по сравнению с бактериологическими менее специфичны. Количественные методы выявления бактерий в БАЛЖ имеют чувствительность 89% и специфичность 100% [51, 52].

Однако и микробиологические методы диагностики связаны с рядом проблем. Если пациент находится в стационаре более 48 ч, его дыхательные пути колонизируются нозокомиальной флорой [51]. Бактериальная нагрузка в легких не коррелирует с уровнем цитокинов

БАЛЖ в условиях лечения антибиотиками [38]. У части пациентов не удается выявить микроорганизмы [51, 52].

Ценную диагностическую информацию могут предоставить серологические и ПЦР-тесты (БАЛЖ, кровь, моча). Для диагностики сепсиса необходимо исследование гемокультуры (минимум 2 пробы из вен верхних конечностей с интервалом 30 мин) [3, 46].

Лечение. Лечение ОПЛ при Пн проводится по общепринятым методикам [53]. В литературе имеются указания на особенности ответа легких на некоторые виды лечения при прямом ОПЛ. Однако результаты клинических исследований по этой проблеме противоречивы и зависят от использованной методики оценки физиологических параметров легких. Кроме того, в 37% случаев не удается определить вид ОПЛ, поскольку у пациентов в исследовании развиваются вторичные инфекции, а оценка ОПЛ осуществляется на поздних стадиях. Отмечается, что ИВЛ вызывает усиленный фиброз легких [54].

Различий в эффектах протективной ИВЛ при прямом и непрямом ОПЛ не обнаружено. ПДКВ при прямом ОПЛ вызывает перерастяжение легких, а не рекрутмент. На более поздних стадиях ОПЛ эти различия стираются, поскольку повреждение легких становится диффузным и смешанным [15, 39]. По данным клинического исследования A. Thille, после нескольких дней ИВЛ различий в ответе больных на применение ПДКВ нет вне зависимости от уровней ПДКВ [55].

Режим ИВЛ с периодическими «вздохами» аппарата, вероятно, более эффективен при прямом ОПЛ. Прон-позиция значительно улучшает оксигенацию у пациентов с непрямым ОПЛ. У данной категории пациентов при переворачивании разрешаются ателектазы в зависимых зонах легких, чего не происходит при прямом ОПЛ, характеризующимся преимущественно консолидацией в легких [15, 39].

Литература

1. The Merck manual of diagnosis and therapy. 18th ed. Merck research laboratories; 2006. 423–437.
2. Influenza and pneumonia. In: Lung disease data, 2006. American lung association; 2006. 35–38.
3. Harrison's principles of internal medicine. 16 ed.: McGraw-Hill; 2005. 1528–1541.
4. Baumann W. R., Jung R. C., Koss M. et al. Incidence and mortality of ARDS: a prospective analysis from a large metropolitan hospital. Crit. Care Med. 1986; 14(1): 1–4.
5. Lynch J. P. Hospital-acquired pneumonia- risk factors, microbiology and treatment. Chest 2001; 119: 373S–384S.
6. Bernard G. R., Artigas A., Brigham A. M. et al. The American-European consensus conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149 (3): 818–824.
7. Ashbaugh D. G., Bigelow D. B., Petty T. L. et al. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967; 2: 319–323.
8. Кассиль В. Л., Золотокрылина Е. С. Острый респираторный дистресс-синдром. М.: Медицина; 2003.
9. Bauer T. T., Ewig S., Rodloff A. C. et al. Acute respiratory distress syndrome and pneumonia: a comprehensive review of clinical data. Clin. Infect. Dis. 2006; 43 (6): 748–756.
10. Agarwal R., Aggarwal A. N., Gupta D. Etiology and outcomes of pulmonary and extrapulmonary acute lung injury/ARDS in a respiratory ICU in North India. Chest 2006; 130 (3): 724–729.
11. Киров М. Ю., Кузьков В. В., Недашковский Э. В. Острое повреждение легких при сепсисе — патогенез и интенсивная терапия. Архангельск: СГМУ; 2004.

В клиническом исследовании G. Rialp и др. был обнаружен более выраженный эффект окиси азота при прямом ОПЛ. Это связано, вероятно, с высоким внутрилегочным шунтированием при прямом ОПЛ вследствие процессов консолидации. Простациклин-2 более эффективен при непрямом ОПЛ [15, 39].

Несмотря на то, что эффективность сурфактантов при ОПЛ пока не доказана, данные клинических исследований показывают, что у пациентов с прямым ОПЛ выживаемость повышается при добавлении сурфактантов к программе лечения. В настоящее время проводится крупное мультицентровое исследование по этому вопросу [56, 57].

Прогноз. Различий по длительности ИВЛ и частоте внелегочных поражений при прямом и непрямом ОПЛ не обнаружено [15]. Вид ОПЛ не влияет на выживаемость пациентов, длительность их пребывания в стационаре [10], характер отдаленных последствий и процессы репарации [15].

Заключение. Тяжелая Пн является одной из самых частых причин ОПЛ. Возможность развития ОПЛ при тяжелой Пн возникает при нарушении ограниченности легочной инфекции и развитии сепсиса. Начальное звено патогенеза ОПЛ при Пн — повреждение альвеолоцитов, приводящее к отеку, СВР и сепсису. На поздних стадиях заболевания ОПЛ всегда смешанное. Существуют значительные трудности в дифференциальной диагностике Пн и ОПЛ. Перспективным в этом отношении является изучение транспульмональной термодилуции, а также изучение маркеров повреждения альвеолярного эпителия. Необходимы дальнейшие исследования проблемы эффективности и длительности применения сурфактантов при прямом ОПЛ, а также методов дифференцированного лечения прямого и непрямого ОПЛ.

12. Ware L. B., Matthay M. A. The acute respiratory distress syndrome. N. Engl. J. Med. 2000; 342 (18): 1334–1349.
13. Мороз В. В., Власенко А. В., Закс И. О. и др. Острое повреждение легких и острый респираторный дистресс-синдром (Обзор). Фундаментальные проблемы реаниматологии Тр. НИИ ОР РАМН; 1. М.; 2000. 186–217.
14. Niederman M. S., Fein A. M. The interaction of infection and the adult respiratory distress syndrome. Crit. Care Clin. 1986; 2 (3): 471–495.
15. Pelosi P., D'Onofrio D., Chiumello D. et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. Eur. Respir. J. 2003; 22: 48S–56S.
16. Brun-Buisson C., Minelli C., Bertolini G. et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units: results from the ALIVE study. Int. Care Med. 2004; 30: 51–61.
17. Lewandowski K., Lewandowski M. Epidemiology of ARDS. Minerva Anesthesiol. 2006; 72: 473–477.
18. Matalon S., Sznajder J. I. (ed.) ARDS — cellular and molecular mechanisms and clinical management. N.-Y.: Plenum Press; 1998.
19. Fowler A. A., Hamman R. F., Good J. T. et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. Ann. Intern. Med. 1983; 98: 593–597.
20. Dremiszov T., Clermont G., Kellum J. A. et al. Severe sepsis in community-acquired pneumonia — when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict outcome. Chest 2006; 129: 968–978.
21. Hudson L. D., Steinberg K. Epidemiology of acute lung injury and ARDS. Chest 1999; 116: 74S–82S.
22. Afessa B., Green B. Clinical course, prognostic factors, and outcome prediction for HIV patients in the ICU — the PIP (Pulmonary complications, ICU support, and Prognostic factors in hospitalized patients with HIV) study. Chest 2000; 118: 138–145.

23. Mannes G. P., Boersma W. G., Baur C. H. et al. Adult respiratory distress syndrome (ARDS) due to bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Eur. Respir. J.* 1991; 4 (4): 503–504.
24. Fruchtman S. M., Gombert M. E., Lyons H. A. Adult respiratory distress syndrome as a cause of death in pneumococcal pneumonia. Report of ten cases. *Chest* 1983; 83: 598–601.
25. Esper A., Burnham E. L., Moss M. The effect of alcohol abuse on ARDS and multiple organ dysfunction. *Minerva Anesthesiol.* 2006; 72 (6): 375–381.
26. Irwin R. S., Rippe J. M. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
27. Dahlem P., van Aalderen W. M. C., Bos A. P. Pediatric acute lung injury. *Ped. Respir. Rev.* 2007; 8 (4): 348–362.
28. Cohen J., Powderly W. G. Infectious diseases: Mosby; 2004. 407, 1083, 2369.
29. van Leeuwen H. J., Boereboom F. T. J., Pols M. A. Factors predicting survival for HIV-infected patients with respiratory failure. *The Netherlands J. Med.* 2000; 57 (3): 74–81.
30. Dreyfuss D., Ricard J. -D. Acute lung injury and bacterial infection. *Clin. Chest Med.* 2005; 26: 105–112.
31. Britto J., Demling R. H. Aspiration lung injury. *New Horiz.* 1993; 1 (3): 435–439.
32. Cunha B. (ed.) Infectious diseases in critical care medicine. USA: Informa Healthcare; 2007. 157–168.
33. Waterer G. W., Quasney M. W., Cantor R. M. et al. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (7): 1599–1604.
34. Deng J. C., Standiford T. J. The systemic response to lung infection. *Clin. Chest Med.* 2005; 26 (1): 1–9.
35. Menezes S. L. S., Bozza P. T., Castro Faria Neto H. C. Pulmonary and extrapulmonary acute lung injury: inflammatory and ultrastructural analyses. *J. Appl. Physiol.* 2005; 98: 1777–1783.
36. Schütte H., Lohmeyer J., Rosseau S. et al. Bronchoalveolar and systemic cytokine profiles in patients with ARDS, severe pneumonia and cardiogenic pulmonary oedema. *Eur. Respir. J.* 1996; 9 (9): 1858–1867.
37. Schmidt R., Markart P., Ruppert C. Time-dependent changes in pulmonary surfactant function and composition in acute respiratory distress syndrome due to pneumonia or aspiration. *Respir. Res.* 2007; 27 (8): 55.
38. Concepción M., Antoni T., Mustafa E.-E. et al. Cytokine expression in severe pneumonia: A bronchoalveolar lavage study. *Crit. Care Med.* 1999; 27 (9): 1745–1753.
39. Pelosi P., Caironi P., Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary forms of acute respiratory distress syndrome. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 22 (3): 259–268.
40. Eisenhut M. Conditions involving release of pro-inflammatory cytokines predispose to ARDS. *Eur. J. Anesthesiol.* 2007; 24 (9): 813–814.
41. Bauer T. T., Monton C., Torres A. Comparison of systemic cytokine levels in patients with acute respiratory distress syndrome, severe pneumonia, and controls. *Thorax* 2000; 55 (1): 46–52.
42. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: The acute respiratory distress syndrome network. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1301–1308.
43. Gattinoni L., Pelosi P., Suter P. M. et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158 (1): 3–11.
44. Santos F. B., Nagato L. K. S., Boechem N. M. et al. Time course of lung parenchyma remodeling in pulmonary and extrapulmonary acute lung injury. *J. Appl. Physiol.* 2006; 100: 98–106.
45. Hoelz C., Negri E. M., Lichtenfels A. J. F. C. et al. Morphometric differences in pulmonary lesions in primary and secondary ARDS. *Pathol. Res.* 2001; 197: 521–530.
46. Marino P. The ICU book. N.-Y.: Lip. Will and Wilkins; 2007.
47. Schuster D. P. The search for «objective» criteria of ARDS. *Int. Care Med.* 2007; 33: 400; 402.
48. Kellum J. A., Kong L., Fink M. P. et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 1655–1663.
49. El Solh A. A., Bhora M., Pineda L. Alveolar plasminogen activator inhibitor-1 predicts ARDS in aspiration pneumonitis. *Int. Care Med.* 2006; 32 (1): 110–115.
50. Hidenobu S., Kamyar A. Aspiration pneumonias: under-diagnosed and under-treated. *Curr. Op. Pulm. Med.* 2007; 13 (3): 192–198.
51. Croce M. A. Diagnosis of acute respiratory distress syndrome and differentiation from ventilator-associated pneumonia. *Am. J. Surg.* 2000; 179 (2,S1): 26–29.
52. Delclaux C., Roupie E., Blot F. et al. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1092–1098.
53. Brower R. G., Ware L. B., Berthiaume Y. et al. Treatment of ARDS. *Chest* 2001; 120: 1347–1367.
54. Jean-Jacques R. Recruitment in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: the end of a myth? *Anesthesiology* 2007; 106 (2): 203–204.
55. Arnaud T., Jean-Christophe R., Salvatore M. et al. Alveolar recruitment in pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: comparison using pressure-volume curve or static compliance. *Anesthesiology* 2007; 106 (2): 212–217.
56. Lewis J. F., Veldhuizen R. A. W. The future of surfactant therapy during ALI/ARDS. *Semin Respir. Crit. Care Med.* 2006; 27: 377–388.
57. Wheeler A. P., Bernard G. R. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet* 2007; 369: 1553–1564.

Поступила 29.02.08